

I. PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Diabetes melitus telah menjadi masalah kesehatan bagi masyarakat dunia. Jenis penyakit degeneratif ini terus mengalami peningkatan setiap tahun. Menurut International Diabetes Federation (IDF), pada tahun 2021 tercatat sekitar 537 juta orang penderita diabetes, diproyeksikan meningkat menjadi 700 juta orang pada tahun 2045 (Saeedi *et al.*, 2019). Menurut Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018, prevalensi diabetes melitus di Indonesia sekitar 10,9%, meningkat dibandingkan tahun sebelumnya, menempatkan Indonesia sebagai negara dengan jumlah penderita diabetes peringkat ketujuh tertinggi di dunia (Dany *et al.*, 2020). Peningkatan diakibatkan urbanisasi, kurangnya aktivitas fisik, serta pola makan tidak sehat. Diabetes melitus di Indonesia berdampak pada aspek pembiayaan kesehatan serta produktivitas kerja, baik bagi individu atau pemerintah (Oktora & Butar, 2022).

Diabetes melitus adalah gangguan metabolik yang ditandai hiperglikemia kronis akibat kelainan sekresi atau produksi insulin. Kondisi ini berhubungan dengan kerusakan organ jangka panjang, disfungsi, dan kegagalan organ, khususnya mata, ginjal, saraf, jantung, dan pembuluh darah (Basevi, 2011). Hiperglikemia dapat terjadi melalui berbagai mekanisme, termasuk aktivasi jalur protein kinase C, produksi *advanced glycation end-products* (AGEs), dan stres oksidatif yang berperan dalam disfungsi endotel pada bagian tunika intima arteri. Kondisi ini memperburuk terjadinya risiko komplikasi mikro dan makrovaskuler (Fiorentino *et al.*, 2013). Arteri

koronaria adalah pembuluh darah utama yang menyediakan suplai darah beroksigen ke otot jantung. Pembuluh arteri koronaria terdiri dari tiga lapisan utama, yaitu tunika intima, tunika media, dan tunika adventisia, yang masing-masing memiliki fungsi spesifik untuk mendukung sirkulasi darah (Meier *et al.*, 2013). Sel endotel merupakan lapisan terdalam arteri koronaria. Endotelium di tunika intima pada arteri koronaria memainkan peran penting dalam menjaga homeostasis vaskular dan fungsi kardiovaskular (Michel *et al.*, 2022).

Diabetes melitus menyebabkan disfungsi endotel akibat gangguan stres oksidatif melalui peningkatan produksi *reactive oxygen species* (ROS) dan aktivasi jalur inflamasi akibat hiperglikemia kronis. Keadaan ini menyebabkan berkurangnya produksi *nitric oxide* (NO) dan peningkatan endotelin-1, yang mengarah pada disfungsi endotelium dan meningkatkan risiko aterosklerosis (Avogaro *et al.*, 2011). Proses ini diperburuk oleh perubahan dalam mekanisme seluler yang melibatkan jalur insulin dan fosfatidilinositol 3-kinase (PI3K). Kondisi hiperglikemia mendorong pembentukan *advanced glycation end-products* (AGEs) yang menginduksi stres oksidatif dan inflamasi, sehingga mempercepat pembentukan plak aterosklerosis (Kolka & Bergman, 2013).

Aterosklerosis adalah kondisi yang melibatkan penyempitan dan pengerasan arteri akibat penumpukan plak lemak di tunika intima, yang dapat menyebabkan aliran darah terganggu dan berisiko tinggi mengakibatkan penyakit jantung, stroke, dan komplikasi vaskular lainnya (Sala *et al.*, 2019).

Aterosklerosis umumnya terjadi pada tunika intima, yaitu lapisan terdalam yang langsung berbatasan dengan lumen tempat aliran darah. Proses ini dimulai dengan disfungsi endotel, yang memicu inflamasi, akumulasi lipid dan pembentukan plak aterosklerotik (Milutinović *et al.*, 2020).

Hiperglikemia pada diabetes melitus memicu peningkatan produksi ROS yang menyebabkan stres oksidatif, yaitu ketidakseimbangan antara radikal bebas dan kemampuan antioksidan tubuh. Hiperglikemia terjadi karena insulin tidak diproduksi sehingga glukosa tetap berada dalam darah. Glukosa dalam darah akan berikatan dengan gugus asam amino yang membentuk *advanced glycation end-products* (AGEs) kemudian berikatan dengan reseptor RAGE dan mengaktifkan sinyal NADPH oksidase. Enzim NADPH oksidase melepaskan elektron negatif yang berikatan dengan oksigen (O_2), kemudian akan terbentuk radikal bebas berupa anion superoksida (O_2^-). Radikal bebas yang berlebihan memicu stres oksidatif dan menyebabkan kerusakan sel, termasuk disfungsi endotel yang berperan penting dalam perkembangan aterosklerosis (Fiorentino *et al.*, 2013). ROS yang diproduksi secara berlebihan dapat menyebabkan kerusakan pada berbagai molekul seluler, seperti lipid, protein, dan DNA, serta memicu inflamasi pembuluh darah (Yuan *et al.*, 2018). Menurut Batty *et al.* (2022), ROS yang berlebih mengganggu fungsi NO, mempercepat pembentukan *oxidized low-density lipoprotein* (Ox-LDL) yang sangat aterogenik. Peningkatan prevalensi diabetes melitus menekankan perlunya deteksi dini

dan pencegahan komplikasi secara efektif, sehingga dibutuhkan sebuah alternatif untuk mencegah DM dan komplikasinya.

Antioksidan adalah senyawa yang mampu menetralkan ROS, sehingga melindungi struktur penting seperti DNA, lipid, dan protein dari kerusakan (Sun *et al.*, 2017). Antioksidan berfungsi sebagai *scavenging* yang memiliki kemampuan menghambat, memutus, dan menghentikan produksi radikal bebas serta mencegah atau menunda perkembangan berbagai penyakit degeneratif, seperti kanker, penyakit jantung, dan diabetes, karena antioksidan berperan dalam menjaga keseimbangan redoks seluler (Liu *et al.*, 2018). Antioksidan dapat diklasifikasikan menjadi dua jenis utama yaitu antioksidan alami dan antioksidan sintetis (Vardar, 2022). Penggunaan antioksidan yang berlebihan, terutama yang bersifat sintetis, memiliki risiko yang perlu dipertimbangkan, karena dapat mengganggu fungsi normal ROS dalam sel. Beberapa kasus, penggunaan antioksidan dosis tinggi dapat memperburuk kondisi tertentu seperti kanker (Mendelsohn & Larrick, 2014).

Penggunaan antioksidan sintetis memiliki risiko toksisitas dan potensi karsinogenik sehingga kurang aman untuk penggunaan jangka panjang untuk manusia (Schmidt *et al.*, 2015). Dampak kesehatan ini mendorong minat pada penggunaan antioksidan alami yang lebih aman dan efektif melawan ROS dibandingkan antioksidan sintetis (Capelli *et al.*, 2013). Antioksidan alami umumnya ditemukan dalam buah, sayur, dan rempah, dianggap lebih aman karena berasal dari sumber alami dan cenderung tidak menimbulkan efek samping yang merugikan. Antioksidan alami, seperti flavonoid telah

menunjukkan efek protektif dalam mencegah kerusakan oksidatif tanpa efek samping yang berat jika dikonsumsi (Xue, 2023). Antioksidan alami dengan efek protektif terhadap radikal bebas banyak ditemukan pada berbagai macam buah-buahan yang ada di Indonesia, salah satunya adalah buah durian.

Buah durian dikenal sebagai raja buah di Indonesia, tidak hanya diminati oleh karena aroma dan rasanya yang khas, tetapi juga menyimpan potensi kesehatan yang tersembunyi di balik kulitnya. Kulit durian, yang sering dianggap sebagai limbah, ternyata memiliki potensi dan manfaat besar dalam bidang kesehatan dan pengobatan. Kulit durian (*Durio zibethinus*) memiliki kandungan senyawa bioaktif seperti flavonoid yang bermanfaat sebagai antioksidan alami untuk mengurangi stres oksidatif dan komplikasi diabetes (Muhtadi *et al.*, 2016). Senyawa flavonoid dalam kulit durian terbukti secara efektif dapat menghambat enzim *alpha-glucosidase*, enzim yang berperan dalam mengontrol kadar glukosa dalam darah pada penderita diabetes (Rabbaniyyah & Suciati, 2023).

Ekstrak etanol kulit durian (EEKD) diketahui sebagai agen terapi potensial dalam pengobatan diabetes melitus. Penelitian membuktikan, pemberian ekstrak etanol kulit durian secara oral dengan dosis 500 mg/kg dapat menurunkan kadar glukosa darah mencapai 50,19% pada model tikus diabetes yang diinduksi aloksan (Muhtadi *et al.*, 2015). Aloksan adalah senyawa yang digunakan untuk menginduksi diabetes pada hewan percobaan, terutama dengan merusak sel beta pada pulau langerhans pankreas yang memproduksi insulin (Ighodaro *et al.*, 2017). Penelitian menunjukkan bahwa

EEKD pada dosis 500 mg/kg memiliki efek antidiabetik signifikan. Peningkatan dosis sampai 750-1000 mg/kg berpotensi mengoptimalkan penurunan glukosa darah dan membantu mengeksplorasi batas efektivitas dan keamanan ekstrak tersebut.

Ekstrak etanol kulit durian yang memiliki aktivitas antioksidatif terhadap radikal bebas pada kondisi diabetes melitus menjadi alasan penting bahwa penelitian ini perlu dilakukan. Penelitian yang berjudul “Histopatologi Arteri Koronaria Tikus Sprague-Dawley Jantan Diabetes Melitus yang Diinduksi Aloksan Dan Diberi Ekstrak Etanol Kulit Durian (*Durio zibethinus*)” berguna untuk membuktikan efektivitas ekstrak etanol kulit durian, dalam menghambat kerusakan pada arteri koronaria. Dosis optimal yang diperoleh dari hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai acuan untuk pengembangan penelitian lebih lanjut dalam pengobatan dan pencegahan komplikasi kronis diabetes melitus.

1.2. Rumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini adalah bagaimana pengaruh ekstrak etanol kulit durian (EEKD) terhadap histopatologi arteri koronaria tikus Sprague-Dawley jantan diabetes melitus setelah diinduksi aloksan yang ditunjukkan dengan variabel, antara lain diameter arteri, tebal dinding arteri, dan diameter lumen arteri koronaria.

1.3. Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah menganalisis pengaruh ekstrak etanol kulit durian (EEKD) terhadap histopatologi arteri koronaria tikus Sprague-Dawley

jantan diabetes melitus setelah diinduksi aloksan, melalui diameter arteri, tebal dinding arteri, dan diameter lumen arteri koronaria

1.4. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberi pengetahuan dan inovasi baru mengenai pengobatan alternatif dan penanganan komplikasi kronis diabetes melitus seperti penyakit kardiovaskular atau aterosklerosis pada arteri koronaria, melalui penggunaan ekstrak etanol kulit durian (EEKD) pada dosis yang tepat