

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus, yang lebih umum disebut sebagai kencing manis, adalah kondisi kritis, jangka panjang (atau "permanen") yang dicirikan oleh kadar glukosa darah yang meningkat akibat ketidakmampuan tubuh untuk memproduksi hormon insulin dalam jumlah yang cukup atau tidak mampu menggunakan insulin yang dihasilkannya dengan baik (Cho *et al.*, 2018). Setiap tahun, semakin banyak orang yang terkena diabetes. Sampai sekarang, diabetes tetap tidak dapat disembuhkan (Pramesti, 2020). Menurut *International Diabetes Federation (IDF)*, 9% dari 463 juta orang dewasa populasi dunia mengidap diabetes pada tahun 2019 (Sun *et al.*, 2022). Pada tahun 2030, akan ada 578 juta kasus diabetes, dan pada tahun 2045, akan ada 700 juta kasus atau meningkat 51% (Saeedi *et al.*, 2019). Pada tahun 2030 diperkirakan prevalensi Diabetes Melitus (DM) di Indonesia menggapai 21,3 juta orang (Kementerian Kesehatan RI., 2020). Menurut laporan *Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS)* Kementerian Kesehatan tahun 2018, prevalensi diabetes melitus meningkat menjadi 8,5% (Soelistijo, 2021).

Berdasarkan penelitian 43% orang dengan diabetes tipe 2 memiliki kualitas hidup yang buruk (Alaofè H *et al.*, 2022). Pada penderita diabetes *Kadar Glukosa Darah (KGD)* perlu dijaga agar tetap terkendali untuk menghindari terjadinya komplikasi (Sholikhah *et al.*, 2021). Kadar glukosa darah yang tinggi secara terus-menerus dapat mengganggu homeostasis, mengakibatkan stres oksidatif, merusak sistem neurologis, imunologis, dan mikrovaskuler sehingga akhirnya mempercepat perkembangan masalah diabetes, yaitu penyakit kardiovaskular, stroke, penyakit ginjal diabetik, retinopati diabetik, dan neuropati adalah penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada orang dengan diabetes (Prasad, Ahlqvist and Groop, 2018; Kementerian Kesehatan RI., 2020; Sun *et al.*, 2021). Demikian juga fungsi sistolik dan diastolik ventrikel kiri serta fleksibilitas aorta asendens akan mengalami kerusakan yang lebih parah pada pasien diabetes tipe 2 dengan kadar gula darah yang tidak terkontrol (Song *et al.*, 2021). Menurut *World Health Organization (WHO)*, 10% kematian akibat diabetes disebabkan oleh penyakit ginjal, sedangkan lebih dari 50% kematian akibat diabetes disebabkan oleh penyakit kardiovaskular dan serebrovaskular

(Huang *et al.*, 2020). Pasien dengan diabetes melitus (DM) jauh lebih mungkin mengalami penyakit kardiovaskular, termasuk infark miokard akut, stroke, dan kematian kardiovaskular (Schütt *et al.*, 2019). Penyakit kardiovaskular sekitar 43% dari 3,7 juta kematian merupakan penyebab utama kematian dini pada penderita diabetes. Pada pasien diabetes tipe 1 sebesar 44% dan diabetes tipe 2 sebesar 52% (Vítovec, Špínar and Špínarová, 2018; Htay *et al.*, 2019). Berdasarkan penelitian *American Heart Journal* pada tahun 2016 menemukan bahwa penderita gagal jantung sebesar 44% pasien yang dirawat di rumah sakit menderita diabetes melitus. Patofisiologi diabetes dapat mempengaruhi jantung melalui beberapa mekanisme yang menyebabkan perubahan struktural, metabolik, fungsional, dan sangat kompleks yang mengarah pada kondisi kardiomiopati diabetes bahkan terjadinya gagal jantung pada penderita diabetes (Kenny and Abel, 2019; Karwi *et al.*, 2022). Sedangkan, kejadian sindrom koroner akut dengan riwayat diabetes melitus sebesar 34% (Hakim and Muhani, 2020). Diabetes Melitus Tipe 2 juga merupakan faktor signifikan yang mengurangi kelenturan arteri, hilangnya elastisitas aorta mempengaruhi fungsi diastolik jantung, meningkatkan tekanan darah sistolik dan konsumsi oksigen, dan dapat mengakibatkan kerusakan katup jantung (Dec-Gilowska *et al.*, 2020).

Jantung juga memiliki peran yang sangat penting dan merupakan organ utama untuk distribusi oksigen, zat, mineral dan zat organik lainnya dalam darah (Muhsi *et al.*, 2020). Komplikasi diabetes melitus salah satunya yaitu kardiomiopati diabetik terdiri dari gangguan pada struktur dan fungsi jantung independen dari komplikasi makrovaskular diabetes melitus {termasuk hipertensi, penyakit arteri koroner, dan aterosklerosis} (Ritchie and Dale Abel, 2020). Pada tahun 2013, *American College of Cardiology Foundation*, *American Heart Association*, *European Society of Cardiology*, dan *European Association for the Study of Diabetes* mengakui kardiomiopati diabetes sebagai suatu kondisi klinis disfungsi ventrikel yang terjadi pada penderita diabetes melitus meskipun tidak terdapat tanda-tanda aterosklerosis koroner atau hipertensi (Jia, Hill and Sowers, 2018). Stres oksidatif juga berhubungan dengan masalah diabetes (Andrade *et al.*, 2020).

Telah dikembangkan berbagai ekstrak dari bahan kimia anti-diabetes alami dan obat anti-diabetes telah diubah menjadi nanopartikel yang efisien untuk penghantaran (Liu *et al.*, 2022). Nanopartikel menawarkan banyak keuntungan untuk aplikasi penghantaran obat (Liu *et al.*, 2020). Nanopartikel (NPs) banyak digunakan dalam pengobatan kanker karena

dapat membawa obat dan memiliki *Permeability and Retention Effects* (EPR) yang lebih baik (Stater *et al.*, 2021). Nanopartikel sangat penting dalam aplikasi perawatan kesehatan karena memiliki kapasitas yang luar biasa untuk menyerap berbagai senyawa kimia, bahan kimia obat, biomolekul dan protein (Gholizadeh *et al.*, 2022). Nanopartikel (NPs) juga memiliki kualitas baru yang dapat digunakan untuk mengobati pasien, seperti peningkatan bioavailabilitas dan farmakokinetik, lebih sedikit efek samping yang berbahaya, pelepasan terkontrol, meningkatkan penyerapan obat secara paraseluler dan potensi untuk meningkatkan dosis (Souto *et al.*, 2019; Liu *et al.*, 2020).

Menurut perkiraan, lebih dari 80% orang di seluruh dunia mengandalkan obat-obatan herbal sebagai bentuk utama perawatan kesehatan mereka (Xu *et al.*, 2019). Pengobatan herbal disebut juga sebagai *phytomedicine* atau pengobatan botani, yang memanfaatkan berbagai komponen tanaman untuk tujuan terapeutik, termasuk bunga, buah, biji, daun, buah beri, kulit kayu, dan akar (Choudhury *et al.*, 2018). Salah satunya jeruk Sunkist (*Citrus sinensis* (L.) Osbeck) kaya akan antosianin (95% diwakili oleh sianidin-3-glukosida dan sianidin-3-6"-malonil-glukosida), flavanon (hesperidin dan narirutin), dan asam hidroksisinat (asam kafeat, asam kumarat, sinapatik, dan asam ferulat), karotenoid, gula, mineral, dan seratnya yang tinggi, dianggap juga sebagai sumber makanan yang bagus dari sejumlah zat bioaktif dengan efek menguntungkan bagi kesehatan manusia (De Oliveira Caland *et al.*, 2019; Nobile *et al.*, 2022). Sifat antiperoksidan pada jeruk sunkist, mengurangi aktivitas enzim α -amilase yang mengubah karbohidrat kompleks menjadi glukosa, menstimulasi sekresi insulin dan memperbaiki kerusakan sekresi sel β pankreas, merupakan mekanisme yang digunakannya untuk sifat anti diabetes (Depari *et al.*, 2021). Dari hasil penelitian citrus dikenal sebagai beberapa senyawa bioaktif dengan khasiat yang bermanfaat bagi kesehatan manusia karena kandungan sumber vitamin C, flavonoid, senyawa fenolik, karotenoid, gula, mineral, serat yang tinggi dan pektin yang baik (De Oliveira Caland *et al.*, 2019; Depari *et al.*, 2021).

Beberapa penelitian sebelumnya telah dilakukan untuk mengetahui efek farmakologis dari kulit jeruk Sunkist terhadap hipoglikemik, hipolipidaemik, memiliki antioksidan, meningkatkan metabolisme energi miokard dan stres oksidatif (Sathiyabama *et al.*, 2018; Depari *et al.*, 2021; Mellasari *et al.*, 2021; Ribeiro *et al.*, 2021; Eliza *et al.*, 2022; Nobile *et al.*, 2022). Namun belum ada penelitian yang mengeksplorasi efektivitas dari kulit jeruk

Sunkist (*Citrus sinensis* (L.) Osbeck) dalam granul terhadap histopatologi jantung. Sehingga peneliti tertarik untuk melakukan penelitian dan mengeksplorasi dengan judul Efektivitas Nanopartikel Kulit Jeruk Sunkist (*Citrus sinensis* (L.) Osbeck) Dalam Bentuk Granul Effervescent Gambaran Histopatologi Jantung Pada Tikus Diabetes Yang Diinduksi Dengan Aloksan.

1.2 Rumusan Masalah

Adapun rumusan masalah dari penelitian ini adalah bagaimanakah pengaruh efektivitas nanopartikel kulit jeruk Sunkist (*Citrus sinensis* (L.) Osbeck) dalam bentuk granul terhadap gambaran histopatologi jantung dan aorta pada tikus diabetes yang diinduksi dengan aloksan.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui efektivitas nanopartikel kulit jeruk Sunkist (*Citrus sinensis* (L.) Osbeck) dalam bentuk granul terhadap gambaran histopatologi jantung dan aorta pada tikus diabetes yang diinduksi dengan aloksan.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui dosis efektivitas nanopartikel kulit jeruk Sunkist (*Citrus sinensis* (L.) Osbeck) dalam bentuk granul terhadap gambaran histopatologi jantung dan aorta pada tikus diabetes yang diinduksi dengan aloksan.
2. Untuk mengetahui pengaruh efektivitas nanopartikel kulit jeruk Sunkist (*Citrus sinensis* (L.) Osbeck) dalam bentuk granul terhadap gambaran histopatologi jantung dan aorta pada tikus diabetes yang diinduksi dengan aloksan.

1.4 Manfaat penelitian

1.4.1 Manfaat klinis

Memberikan pengetahuan dan pengalaman dalam melakukan penelitian ilmiah terhadap efektivitas nanopartikel kulit jeruk Sunkist (*Citrus sinensis* (L.) Osbeck) dalam bentuk granul terhadap gambaran histopatologi jantung dan aorta pada tikus diabetes yang diinduksi dengan aloksan.

1.4.2 Manfaat akademik

Memenuhi syarat memperoleh gelar sarjana dan menambah pengetahuan serta wawasan mengenai efektivitas nanopartikel kulit jeruk Sunkist (*Citrus sinensis* (L.) Osbeck) dalam bentuk granul terhadap gambaran histopatologi jantung dan aorta pada tikus diabetes yang diinduksi dengan aloksan.

1.4.3 Manfaat Bagi Masyarakat

Dari hasil penelitian akan diketahui sebagai sumber informasi mengenai efektivitas nanopartikel kulit jeruk Sunkist (*Citrus sinensis* (L.) Osbeck) dalam bentuk granul terhadap gambaran histopatologi jantung dan aorta pada tikus diabetes yang diinduksi dengan aloksan. Sehingga, dapat memperkaya ilmu pengetahuan mengenai efektivitas nanopartikel kulit jeruk Sunkist (*Citrus sinensis* (L.) Osbeck) dalam bentuk granul terhadap gambaran histopatologi jantung dan aorta pada tikus diabetes yang diinduksi dengan aloksan.