

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Diabetes Melitus (DM) adalah suatu kelompok penyakit metabolik yang memiliki karakteristik hiperglikemia yang terjadi akibat kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya. Hiperglikemia kronik pada DM berkaitan erat dengan disfungsi atau kegagalan beberapa organ tubuh. Komplikasi dari penyakit DM dapat berupa gangguan makrovaskular maupun mikrovaskular. Diabetes Melitus diklasifikasikan menjadi empat kelompok, yaitu DM tipe 1, DM tipe 2, DM tipe lain dan DM gestasional atau kehamilan (Ginanjari, 2024).

Pada kondisi DM terjadi hiperglikemia yang merangsang terjadinya peningkatan lipolisis melalui peningkatan kerja lipase pada jaringan adiposa. Peningkatan lipolisis menyebabkan peningkatan asam lemak bebas pada sirkulasi dan portal, ketika terjadi ketidak seimbangan antara distribusi dan sintesis asam lemak bebas yang melebihi kapasitas hepar untuk megoksidasi atau mendistribusikan, sehingga terjadi akumulasi lipid di hepar yang dapat menimbulkan efek toksik pada hepar melalui oksidasi yang tidak efisien atau aktivasi jalur inflamasi. Peningkatan asam lemak bebas di hati menyebabkan peningkatan stress oksidatif yang selanjutnya akan menghasilkan lebih banyak spesies oksigen reaktif (ROS) yang dapat menyebabkan kerusakan pada sel hepatosit (Leite NC, 2024).

Kasus diabetes biasanya ditandai adanya gangguan sekresi insulin ataupun gangguan kerja insulin (resistensi insulin) pada organ target terutama hati dan otot. Organ hati merupakan organ dalam tubuh terbesar dan merupakan pusat metabolisme yang paling kompleks di dalam tubuh (EJC, 2021). Glukagon dan insulin memegang peran penting dalam metabolisme karbohidrat, protein, dan lemak. Bahkan keseimbangan kadar gula darah dipengaruhi dua hormon ini. Selain organ tempat metabolisme, hati juga sebagai tempat penyimpanan nutrisi yang diserap dari saluran pencernaan untuk selanjutnya dipakai oleh bagian tubuh lainnya (S, 2021).

Diabetes melitus kasus paling banyak terjadi di dunia, terutama di wilayah Asia. International Diabetes Federation (IDF) memperkirakan banyaknya pengidap diabetes berumur 20 - 79 tahun pada beberapa Negara di dunia seperti Cina, India, Amerika Serikat, Pakistan, Brasil, Meksiko, Indonesia, Jerman, Mesir dan Bangladesh. Indonesia berada posisi ke-7 diantara 10 negara dengan jumlah penderita sebesar 10,7 juta. Gejala yang timbul berupa polidipsia, polyuria, polifagia, penurunan berat badan dan kesemutan. Diabetes Melitus juga dapat meningkatkan resiko aterosklerosis karena dislipidemia. Hal ini terjadi karena kadar trigliserida tinggi dan sedikit peningkatan LDL serta menurunnya kadar HDL (Kementrian Kesehatan, 2020).

Selain pengendalian kadar glukosa darah, pengelolaan profil lipid dan kadar HbA1c juga penting untuk mencegah komplikasi jangka panjang. Pengendalian kadar glukosa darah yang tinggi dapat menyebabkan berbagai komplikasi, seperti kerusakan saraf, penyakit jantung, dan gangguan fungsi ginjal. Pengendalian glukosa darah dapat dilakukan melalui berbagai pendekatan, termasuk diet, olahraga, dan penggunaan obat antidiabetik. Diabetes juga sering disertai dengan perubahan profil lipid, termasuk peningkatan kadar trigliserida dan kolesterol LDL, serta penurunan kadar kolesterol HDL. Pengelolaan profil lipid sangat penting karena risiko penyakit kardiovaskular meningkat pada pasien diabetes. Intervensi diet, aktivitas fisik, dan obat-obatan hipolipidemik dapat membantu dalam pengelolaan ini. Kadar HbA1c mencerminkan rata-rata kadar glukosa darah selama 2-3 bulan terakhir. Pengukuran HbA1c penting untuk menilai kontrol glikemik dan risiko komplikasi diabetes. Target HbA1c yang direkomendasikan umumnya adalah di bawah 7%, namun target ini dapat bervariasi tergantung pada kondisi individu. Mengendalikan kadar glukosa darah, profil lipid, dan kadar HbA1c secara efektif dapat mengurangi risiko komplikasi diabetes, meningkatkan kualitas hidup, dan memperpanjang harapan hidup pasien.

Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) dapat menimbulkan berbagai komplikasi salah satunya adalah gangguan fungsi hati. Gangguan fungsi hati merupakan penyebab penting terjadinya kematian pada pasien diabetes melitus (Soelistijo, 2022). Hati atau hepar merupakan tempat penyimpanan dan metabolisme glukosa untuk mempertahankan kadar glukosa darah agar tetap seimbang. Tubuh memerlukan insulin untuk membantu penyerapan glukosa dari aliran darah ke seluruh sel tubuh (Oktaviani dkk., 2022).

Penggunaan streptozotocin (STZ) pada pada hewan coba menginduksi penelitian terjadinya bertujuan diabetes untuk melitus. Streptozotocin (STZ) memiliki sifat sebagai agen diabetogenik yang dapat memicu peningkatan produksi radikal bebas berlebih dan menyebabkan stres oksidatif. Munjiati dkk. (2021) menjelaskan bahwa STZ bekerja dengan menargetkan sel β pankreas yang berdampak pada penurunan kadar insulin dalam darah sehingga menyebabkan terjadi hiperglikemia. Penelitian (Spata, 2021) terkait pemberian STZ pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) dapat menimbulkan kondisi hiperglikemia diabetik eksperimental dalam waktu 3 hari. Streptozotocin (STZ) membentuk radikal bebas yang dapat merusak sel beta pankreas, sehingga produksi insulin bisa terganggu. STZ memasuki sel beta pankreas melewati glucose transporter 2 (GLUT 2) dan menimbulkan alkilasi DNA.

Penanganan diabetes sering kali melibatkan penggunaan obat-obatan, tetapi ada juga minat yang meningkat terhadap terapi berbasis herbal, salah satunya adalah jahe (*Zingiber officinale*). Jahe (*Zingiber Officinale*) tanaman rempah yang melimpah di daerah Kabupaten Toba Samosir dan Tapanuli Utara, Sumatera Utara (Asbur, 2022). Senyawa aktif Jahe dipercaya memberikan kontribusi positif bagi kesehatan manusia, yaitu flavonoid, alkaloid, saponin dan terpenoid. Flavonoid mempunyai antioksidan serta inhibitor enzim α -glukosidase yang secara in vitro mempunyai aktivitas antidiabetik. Saponin bisa meregenerasi pankreas yang menimbulkan kenaikan jumlah sel β pankreas dan pulau Langerhans sehingga sekresi insulin akan mengalami eskalasi.

Jahe (*Zingiber Officinale*) merupakan tanaman yang dapat hidup di daerah tropis, contohnya Indonesia (Agoes, 2022). Jahe berpotensi menurunkan tekanan darah pada pasien hipertensi, karena banyaknya kandungan jahe merah yang dapat mempengaruhi sistem renin-angiotensin-aldosteron (SRAA), salah satunya adalah flavonoid (Alva Nadia, 2020). Berdasarkan penelitian terdahulu oleh obat tradisional yang tercatat ratusan tahun penggunaannya untuk pengobatan salah satu adalah jahe, yang secara tradisional telah digunakan untuk mengobati penyakit rematik, asma, stroke, sakit gigi, infeksi, sakit otot, tenggorokan, kram, hipertensi, mual, demam dan diabetes. Kandungan utama jahe adalah minyak atsiri (1-5%), seskuiterpenoid dan monoterpenoids, gingerol, shogaols, paradols dan zingerones. Kebanyakan efek terapi jahe sebagai antiinflamasi, analgesik, hipotensi dan diabetes yang berhubungan dengan gingerol dan shogaol yang banyak terdapat dalam jahe segar dan jahe kering,

Flavonoid merupakan salah satu senyawa fitokimia yang ada terkandung pada tanaman-tanaman herbal, salah satunya adalah jahe (*Zingiber Officinale*). Flavonoid bermanfaat sebagai analgesik, antitumor, antioksidan, antiinflamasi, antibiotik, antialergi serta diuretik (Yuliningtyas *et al.*, 2021). Beberapa penelitian terdahulu juga menyatakan bahwa jahe dan senyawa-senyawanya dapat mempengaruhi tekanan darah. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh (Alva Nadia, 2020) menjelaskan bahwa di dalam jahe terkandung senyawa-senyawa kimia seperti gingerol, zingeron, flavonoid, potasium serta minyak atsiri yang memiliki manfaat dalam menurunkan tekanan darah. Pada penelitian yang sama juga menyebutkan bahwa mekanismenya dengan mempengaruhi sistem renin-angiotensin-aldosteron dengan menghambat aktivitas ACE. Penelitian dari (Akinyemi *et al.*, 2024), menunjukkan bahwa jahe memiliki peran antihiperkolestroleemia dengan mekanisme penghambatan ACE, sehingga juga dapat digunakan sebagai terapi hipertensi dan penyakit kardiovaskular lain.

Sediaan nanoemulsi merupakan teknologi yang dapat meningkatkan bioavailabilitas senyawa aktif dalam ekstrak jahe. Dengan ukuran partikel yang lebih kecil, nanoemulsi dapat meningkatkan penyerapan dan distribusi zat aktif dalam tubuh, sehingga meningkatkan efektivitas terapeutik. Penggunaan nanoemulsi dalam sediaan jahe diharapkan dapat memberikan efek yang lebih signifikan dalam menurunkan kadar glukosa darah pada tikus yang diinduksi streptozotocin. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efek sediaan nanoemulsi ekstrak jahe terhadap kadar glukosa darah pada tikus jantan yang diinduksi streptozotocin. Model tikus ini digunakan untuk meniru kondisi diabetes tipe 2, yang memungkinkan peneliti untuk mengamati efek dari pengobatan dengan lebih jelas.

Pada penelitian sebelumnya yang meneliti tentang nanoemulsi jahe merah terhadap tekanan darah dan kadar ACE menyatakan bahwa nanoemulsi jahe merah dengan ukuran nanopartikel 32,8 nm dan indeks polidispersitas 0,268 pada dosis 360 mg/200 g tikus lebih efektif dalam menurunkan tekanan darah dan menekan

kadar ACE pada tikus dengan induksi UUO dibandingkan nanoemulsi jahe merah dengan dosis 540 mg/200 g (Hanifah *et al.*, 2021). Pada fase sub akut ekstrak jahe merah memiliki efek toksik pada hati, hal ini dibuktikan pada penelitian yang dilakukan oleh Putu Dewi & Ma'ruf (2023), pada mencit (*Mus musculus*) dengan pemberian ekstrak jahe merah dosis 400 mg/kgBB menghasilkan skor uji toksik sebesar 3, hal itu dapat diartikan terjadi degenerasi hidropik. Pada pemberian dosis 800mg/kgBB skor menunjukkan angka 4 yaitu terjadi nekrosis.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh sediaan nanoemulsi jahe dalam menurunkan terhadap kadar glukosa darah, profil lipid dan hba1c pada tikus jantan. Untuk membuktikan manfaat tersebut, penelitian ini akan menilai perubahan nilai pada tikus yang telah diinduksi streptozotocin untuk mengalami diabetes melitus.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah bagaimana efektivitas sediaan nanoemulsi ekstrak jahe (*Zingiber Officinale*) terhadap kadar glukosa darah, profil lipid dan hba1c pada tikus jantan yang diinduksi streptozotocin) dan gambaran histopatologi hati

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk menguji dan menganalisis efektivitas sediaan nanoemulsi ekstrak jahe (*Zingiber Officinale*) terhadap kadar glukosa darah, profil lipid, hba1c dan gambaran histopatologi hati pada tikus jantan yang diinduksi streptozotocin

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui proses pembuatan ekstrak jahe (*Zingiber Officinale*) dalam sediaan nanoemulsi
2. Mengetahui kandungan zat aktif pada ekstrak jahe (*Zingiber Officinale*)
3. Mengetahui pengaruh pemberian sediaan nanoemulsi ekstrak jahe (*Zingiber Officinale*) dengan dosis 100mg/kgBB, 150mg/kgBB dan 200mg/kgBB terhadap profil lipid, kadar glukosa darah dan hba1c pada tikus jantan yang diinduksi streptozotocin.
4. Menganalisis gambaran histopatologi hati setelah periode perlakuan, tikus akan dikorbankan, dan jaringan hati akan diambil untuk pemeriksaan histopatologis menggunakan pewarnaan hematoxylin-eosin (HE).

1.4 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan berbagai manfaat, diantaranya:

1. Bagi para peneliti, sebagai referensi pengembangan dan kajian ilmu biomedis terkait dengan efektivitas nanoemulsi ekstrak jahe (*Zingiber Officinale*) dalam mempengaruhi terhadap penurunan kadar terhadap profil lipid, kadar glukosa darah dan hba1c pada tikus jantan yang diinduksi streptozotocin..
2. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi pertimbangan untuk mengembangkan penelitian-penelitian selanjutnya yang terkait dengan penggunaan ekstrak nanoemulsi jahe (*Zingiber Officinale*) sebagai tanaman obat herbal.

Bagi pembaca, hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan formasi dan tentang manfaat ekstrak nanoemulsi jahe (*Zingiber Officinale*) sebagai pengobatan alternatif bagi masyarakat