

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes menduduki peringkat kedelapan penyebab kematian dan kecacatan. Penyakit tersebut, bersamaan dengan penyakit kardiovaskular, kanker, dan penyakit pernapasan, menyebabkan lebih dari 80% kematian dini akibat penyakit tidak menular. Penderita diabetes juga memiliki risiko 2-3 kali lipat terhadap kematian (Lin *et al*, 2020; Global Burden Disease 2021 Diabetes Collaborators, 2023). Jumlah penderita diabetes diperkirakan dengan hampir 460 juta orang di setiap negara penyakit pada tahun 2019 dan meningkat mencapai 537 juta dengan kisaran usia 20 hingga 79 tahun di seluruh dunia (10,5% dari seluruh orang dewasa) pada tahun 2021. Jumlah tersebut diperkirakan akan semakin meningkat menjadi 643 juta (11,3%) pada tahun 2030 dan 783 juta (12,2%) pada tahun 2045. Indonesia menduduki peringkat kelima dalam jumlah penderita diabetes dewasa (20-79 tahun) dengan jumlah penderita diabetes sebanyak 19,5 juta orang pada tahun 2021 dan dengan perkiraan peningkatan sebanyak 28,6 juta orang pada tahun 2045 (International Diabetes Federation, 2021; Global Burden Disease 2021 Diabetes Collaborators, 2023).

Diabetes dikelompokkan menjadi empat kategori, yakni Diabetes Tipe 1 (DMT1), Diabetes Tipe 2 (DMT2), diabetes gestasional, dan diabetes tipe lain. Diabetes Tipe 2 merupakan jenis diabetes yang paling umum, lebih dari 90% seluruh diabetes di seluruh dunia termasuk tipe ini. Populasi dengan insiden dan prevalensi DMT2 yang tinggi pada usia muda memiliki risiko lebih tinggi terkena DMT2 pada orang dewasa. Insiden DMT2 sangat rendah pada anak-anak pra-pubertas, tapi dapat meningkat secara bertahap saat pubertas disebabkan oleh perubahan hormonal dan resistensi insulin yang terkait dengan pubertas. Alasan peningkatan kejadian ini bersifat multifaktorial, termasuk meningkatnya kasus obesitas pada masa anak-anak, perubahan pola makan dan aktivitas fisik, obesitas pada ibu dan diabetes, serta faktor-faktor lain yang belum diketahui (Khan *et al*,

2019; Galicia-Garcia *et al*, 2020; International Diabetes Federation, 2021; Soelistijo *et al*, 2021).

Peningkatan prevalensi penyakit kronis, seperti diabetes, berkaitan erat dengan gaya hidup yang diakibatkan perubahan seiring peralihan generasi, baik dari lingkungan, cara hidup, dan kebiasaan makan. Masyarakat terhambat untuk makan secara teratur dan tepat waktu karena jadwal, aktivitas, dan kebiasaan sehari-hari yang sibuk dan tidak menentu, sehingga banyak masyarakat yang memilih makanan cepat saji dikarenakan mudah diperoleh, tidak begitu mahal, dan lezat. Makanan cepat saji juga mengandung kalori yang tinggi, penuh lemak, dan hanya memiliki sedikit kandungan nutrisi yang diperlukan oleh tubuh serta menimbulkan kelebihan berat badan dan obesitas (Khan *et al*, 2019; Chen & House 2022; Colozza *et al*, 2022).

Kawasan Asia-Pasifik memiliki jumlah orang yang mengalami kelebihan berat badan dan obesitas terbanyak di dunia pada tahun 2021 (sekitar satu miliar, atau 40% dari total populasi di wilayah tersebut). Prevalensi ini di Asia Tenggara juga mengalami peningkatan dua kali lipat pada periode antara tahun 2020 sampai 2035. Salah satu negara dengan prevalensi obesitas tertinggi, baik di kawasan Asia-Pasifik ataupun Asia Tenggara, adalah Indonesia. Prevalensi kelebihan berat badan dan obesitas di Indonesia telah meningkat secara signifikan di sebagian besar kelompok umur, seperti anak-anak berusia 5-12 tahun dari 9,2% menjadi 20%; remaja berusia 13-18 tahun dari 1,9% menjadi 14,8%; dan orang dewasa di atas 18 tahun dari 21,7% menjadi 35,4% (Colozza *et al*, 2022; Lobstein *et al*, 2023; Tham *et al*, 2023).

Tingkat aktivitas fisik yang masih sangat kurang pada kalangan anak-anak, remaja, dan orang dewasa di Indonesia juga merupakan salah satu penyebab meningkatnya prevalensi diabetes. Hal ini juga diperburuk saat masa *Corona Virus Disease 19* (COVID 19) yang mengharuskan masyarakat membatasi kegiatan yang berada di luar ruangan dengan ketat, sehingga menyebabkan terjadinya perubahan gaya hidup yang tidak sehat berupa rendahnya aktivitas fisik dan diet yang tidak sesuai. Rekomendasi *World Health Organization* (WHO) dalam memenuhi aktivitas fisik yaitu kurang dari 150 menit per minggu atau 30 menit per hari dengan

aktivitas fisik sedang hingga berat selama lima hari dan persentase yang tidak memenuhi rekomendasi tersebut pada masing-masing kalangan, yakni 57% anak-anak dan remaja serta 27,7% orang dewasa (Nurmidin *et al*, 2020; Wungow *et al*, 2021; Colozza *et al*, 2022).

Diabetes yang tidak terkontrol akan menimbulkan berbagai macam kerusakan organ di dalam tubuh. Komplikasi yang muncul akibat dari penyakit tersebut adalah kerusakan pada vaskularisasi melalui berbagai mekanisme, baik secara langsung ataupun tidak langsung. Lesi vaskularisasi ini meliputi lesi makrovaskular dan mikrovaskular. Penyebab dari penyakit serebrovaskular, penyakit kardiovaskular, dan penyakit pembuluh darah perifer akibat dari diabetes merupakan akibat dari lesi makrovaskular, sedangkan lesi mikrovaskuler dapat menyebabkan komplikasi, seperti neuropati, retinopati, dan gagal ginjal. Diabetes yang disertai dengan komplikasi gagal ginjal disebut dengan *Diabetic Kidney Disease* (DKD) yang pada akhirnya dapat menyebabkan kerusakan ginjal permanen atau biasa disebut dengan istilah *End-Stage Kidney Disease* (ESKD). *Diabetic Kidney Disease* merupakan salah satu penyebab tersering dari *Chronic Kidney Diseases* (CKD) dan ditandai dengan penurunan fungsi ginjal (kadar ureum kreatinin urin menurun dan serum meningkat) (Doshi & Friedman, 2017; Pérez-Morales *et al*, 2019; Sugahara *et al*, 2021; Liu *et al*, 2022; Yu *et al*, 2023).

Penggunaan obat antidiabetik memiliki hubungan dengan peningkatan dari angka prevalensi penderita diabetes di Indonesia, sehingga berpotensi menimbulkan beban finansial dalam jangka panjang. Kebanyakan pasien yang menderita diabetes memiliki komplikasi yang berkelanjutan, sehingga beban finansial ini akan ikut bertambah hingga dua kali lipat dibandingkan dengan pengobatan diabetes tanpa komplikasi. Beban keuangan dari penyakit diabetes ini mempengaruhi sistem perawatan kesehatan serta individu dan masyarakat secara keseluruhan. Biaya pengobatan langsung di Indonesia pada tahun 2016 diperkirakan menggunakan basis data Jaminan Kesehatan Nasional Indonesia, yang mencakup biaya kelompok terkait diagnosis dan biaya yang tidak terikat untuk pasien yang mengakses perawatan lanjutan (Pratiwi & Sukmawati, 2019; Megawati *et al*, 2020; Prabowo *et al*, 2022).

Obat Hipoglikemik Oral (OHO) merupakan obat yang digunakan untuk DM2. Obat-obat yang direkomendasikan di Indonesia sebagai OHO adalah metformin, sulfonilurea, penghambat glukosidase alfa, tiazolidinedion, penghambat dipeptidil peptidase-4, dan penghambat *sodium glucose co-transporter 2*. Obat-obat tersebut juga memiliki efek samping yang berbeda-beda. Efek samping tersebut adalah seperti pada metformin (gangguan pencernaan (diare, mual, muntah), anemia akibat defisiensi vitamin B12, dan efek samping yang sangat berbahaya asidosis laktat, meskipun itu jarang), sulfonilurea (hipoglikemia dan peningkatan berat badan), penghambat glukosidase alfa (gangguan pencernaan, *bloating* (penumpukan gas dalam usus) sehingga sering menimbulkan flatulensi), tiazolidinedion (edema, gagal jantung, peningkatan berat badan, osteoporosis, dll), penghambat dipeptidil peptidase-4 (angioedema, urtikaria, pankreatitis akut), dan penghambat *sodium glucose co-transporter 2* (infeksi saluran kemih dan genital serta meningkatkan risiko terjadinya diabetes ketoasidosis). Efek samping pada keenam OHO mempengaruhi fungsi ginjal dan membutuhkan pemeriksaan, pemantauan, hingga beberapa OHO dikontraindikasikan pada pasien yang memiliki fungsi ginjal yang buruk (Soelistijo *et al*, 2021; Feingold, 2022). Latar belakang yang telah disampaikan sebelumnya menjadikan alasan peneliti ingin mengetahui dampak diabetes terhadap organ ginjal dan herbal sebagai terapi alternatif dalam menangani penyakit diabetes.

Penggunaan obat herbal merupakan sebuah solusi dalam terapi alternatif. Hal ini dikarenakan penggunaan obat herbal memiliki keuntungan yang tidak dimiliki oleh obat sintetik. Salah satu keuntungan dari penggunaan obat herbal terletak pada preferensi masyarakat di Indonesia yang memiliki faktor sosial budaya yang kuat, sehingga ada sebagian masyarakat di era modern ini yang masih menggunakan pengobatan herbal. Alasan lain yang mendorong masyarakat di Indonesia menggunakan pengobatan herbal adalah faktor psikologis, seperti persepsi, keyakinan, dan sikap, sehingga masyarakat yang lama menggunakan pengobatan herbal akan lebih senang dan cocok dengan pengobatan herbal karena pengobatan tersebut dinilai memiliki efek dan dampak yang dirasakan lebih

memuaskan dan lebih cepat nyaman serta tidak banyak efek samping (Weka, 2019; Iqbal *et al*, 2022; Kumontoy *et al*, 2023).

Indonesia memiliki beranekaragam tanaman herbal yang memiliki kandungan dan khasiat yang bervariasi dan hampir seluruh atau sebagian dari bagian tanaman tersebut, baik daun, bunga, buah, kulit buah ataupun biji, juga memiliki kandungan dan khasiat yang berbeda-beda. Beberapa contoh tanaman herbal yang mengandung antidiabetes adalah seperti ekstrak dari daun rambutan (*Nephelium lappaceum*), ekstrak buah dari ubi ungu (*Ipomoea batatas*), daun dari belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.), ekstrak kulit dari nanas (*Ananas comosus*), dan masih banyak lagi. Kandungan yang sebagian besar dimiliki oleh tanaman herbal di atas adalah flavonoid yang berperan sebagai antioksidan yang melindungi sel-sel β yang insulin dan meningkatkan sensitivitas insulin dengan cara mengikat radikal bebas dan menurunkan *Reactive Oxidative Stress* (ROS) (Firdausya *et al*, 2020; Novalinda *et al*, 2021; Arbilla *et al*, 2023).

Ekstrak daun cincau hijau (*Premna oblongifolia* Merr) memiliki kandungan dan khasiat yang serupa, yakni sebagai terapi alternatif antidiabetes yang mengandung flavonoid, tetapi ekstrak ini juga memiliki kandungan dan khasiat lain yang tidak dimiliki oleh tanaman-tanaman lain. Kandungan tersebut berupa sejumlah senyawa fitokimia, seperti alkaloid, flavonoid, saponin, kuinon, polifenol, tanin, steroid, triterpenoid, monoterpenoid, dan seskuiterpenoid yang berfungsi sebagai antiulkus, antihiperlipidemia, imunomodulator, kardiotonik, antidegeneratif, dan antibakteri. Hal tersebut menunjukkan bahwa tidak seperti penggunaan obat-obat konvensional yang memiliki berbagai efek samping, ekstrak cincau hijau ini memiliki kemampuan yang serupa dengan obat0obat konvensional tersebut dengan keunggulan efek positif tambahan (Atmaka *et al*, 2020; Ginting *et al*, 2020; Poliwa *et al*, 2020; Nofianti *et al*, 2023).

Penelitian eksperimental di laboratorium ini akan menggunakan hewan uji coba sebagai media dalam mengeksplorasi efektivitas dan efisiensi dari efek ekstrak daun cincau hijau terhadap fungsi ginjal. Hewan uji coba dalam penelitian eksperimental terbagi menjadi lima kelompok, yakni rodensia (tikus dan mencit) dan kelinci, karnivora (anjing dan kucing), primata (monyet), dan unggas (ayam).

Penelitian ini akan menggunakan kelompok rodensia, tikus, dikarenakan pengujian hewan coba yang memiliki kemiripan dengan orang-orang diabetik adalah tikus dibandingkan mencit, sehingga tikus seringkali dimanfaatkan sebagai hewan coba untuk meneliti penemuan, efikasi dan toksisitas obat, genetika, imunologi, neurologi, penyakit infeksi, ilmu gizi, dan penyakit metabolik (salah satunya diabetes mellitus). Jenis tikus yang digunakan pada penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar karena tikus jenis ini banyak digunakan pada penelitian salah satunya uji efikasi. Jenis kelamin dan cara pemberian obat streptozotocin (STZ), senyawa kimia diabetogenik yang merusak sel β pankreas yang menghasilkan insulin, pada tikus juga memiliki peranan penting dalam proses penelitian ini berlangsung. Jenis kelamin dan cara pemberian STZ yang digunakan dalam penelitian ini adalah jantan secara intraperitoneal, sehingga sensitivitas STZ pada tikus lebih signifikan dibandingkan pada tikus betina dan juga toksin dari STZ pada tikus betina yang kurang sensitif dibandingkan pada tikus jantan (Stevani, 2016; Pratiwi & Sukmawati, 2019; Intan & Khariri, 2020; Handajani, 2021; Berata, 2023; Lusiana *et al*, 2023).

Penelitian ini memiliki keterkaitan dengan ajaran Islam yang menjadikan tumbuhan sebuah anugerah khusus yang diberikan oleh Allah SWT. Seluruh bagian-bagian dari tumbuhan, baik daun, batang, akar, buah, ataupun biji, dapat dimanfaatkan oleh seluruh makhluk hidup, termasuk manusia. Salah satu manfaat yang dapat diperoleh adalah sebagai pengobatan dari berbagai macam penyakit (Muftikah, 2019; Faradisa & Fakhrudin, 2021; Suryaningrat *et al*, 2023). Hal ini berkaitan dengan salah satu ayat Al-Qur'an surah Al-Syu'ara ayat 7 yang berbunyi,

أَوَلَمْ يَرَوْا إِلَى الْأَرْضِ كَمْ أَنْبَتْنَا فِيهَا مِنْ كُلِّ زَوْجٍ كَرِيمٍ ﴿٧﴾

Artinya: Dan apakah mereka tidak memperhatikan bumi, betapa banyak Kami tumbuhkan di bumi itu berbagai macam (tumbuh-tumbuhan) yang baik? (Q.S. Al-Syu'ara/26:7)

Ayat tersebut menjelaskan mengenai tumbuhan yang telah diciptakan oleh Allah SWT yang beranekaragam jenis ini memiliki manfaat yang bervariasi bagi

mahluk hidup dan salah satu manfaat dari tumbuhan yang bisa digunakan adalah sebagai pengobatan (Muflih, 2013; Budiyanto, 2020).

Hal ini juga selaras dengan anjuran berobat yang tertera di sebuah hadis dari Abu Hurairah radhiallahu ‘anhu, bahwa Rasulullah Shallallahu ‘alaihi wa sallam bersabda,

عَنْ أَبِي هُرَيْرَةَ رَضِيَ اللَّهُ عَنْهُ عَنِ النَّبِيِّ صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ قَالَ:
مَا أَنْزَلَ اللَّهُ دَاءً إِلَّا أَنْزَلَ لَهُ شِفَاءً {رواه البخارى}

Artinya: Abu Hurairah r.a berkata bahwa Rasulullah sallallahu alaihi wassalam bersabda: “Setiap penyakit yang diturunkan oleh Allah pasti dia turunkan juga obatnya”. (H.R. Bukhori)

Allah SWT menciptakan manusia sebagai makhluk yang paling dimuliakan dibandingkan dengan makhluk lainnya. Hal ini dikarenakan manusia merupakan makhluk yang rumit, terdiri dari jiwa, raga, dan ruh, serta memiliki akal dan nafsu yang membuat manusia berbeda dengan makhluk lain dan diistimewakan oleh Allah SWT. Salah satu kewajiban seorang muslim dalam menjaga kesehatan adalah mengonsumsi makanan yang halal dan baik, sebagaimana yang dijelaskan dalam Surah Al-Ma'idah ayat 88 yang berbunyi,

وَكُلُوا مِمَّا رَزَقَكُمُ اللَّهُ حَلَالًا طَيِّبًا وَاتَّقُوا اللَّهَ الَّذِي أَنْتُمْ بِهِ مُؤْمِنُونَ ﴿٨٨﴾

Artinya: Dan makanlah dari apa yang telah diberikan Allah kepadamu sebagai rezeki yang halal dan baik, dan bertakwalah kepada Allah yang kamu beriman kepada-Nya. (Q.S Al-Ma'idah/5:88)

Ayat ini menegaskan pentingnya mengonsumsi makanan yang halal dan thayyib (baik), yang bertujuan untuk memperhatikan aspek kebaikan dan kesehatan di dalamnya (Fitriani *et al*, 2021; Mukhlis, 2022; Azizah & Nadhila 2024).

1.2 Rumusan Masalah

Prevalensi diabetes di Indonesia semakin meningkat. Hal ini diiringi dengan pola dan jenis makanan yang dikonsumsi oleh masyarakat tinggi gula dan minyak serta aktivitas fisik yang kurang, sehingga meningkatkan risiko terkena Diabetes Mellitus Tipe 2 (DMT2). Salah satu komplikasi dari DMT2 jika tidak terkontrol adalah *Diabetic Kidney Disease* (DKD) akibat dari kerusakan mikrovaskular yang ditandai dengan penurunan fungsi ginjal. Obat hipoglikemik oral merupakan obat-obatan farmakologis DMT2 yang efektif dalam mengontrol DMT2, tetapi obat-obatan tersebut memiliki berbagai efek samping salah satunya efek negatif pada ginjal dan dikontraindikasikan pada pasien dengan fungsi ginjal yang buruk, sehingga peneliti menggunakan pengobatan herbal, yakni ekstrak daun cincau hijau (*Premna oblongifolia* Merr), sebagai terapi alternatif yang mempunyai efek serupa dengan efek positif tambahan. Hal ini juga didukung karena preferensi masyarakat Indonesia yang lebih mendukung penggunaan obat-obatan herbal dibandingkan dengan obat-obat sintetik.

1.3 Pertanyaan penelitian

1. Bagaimana efek ekstrak daun cincau hijau terhadap gula darah sewaktu pada tikus diabetik?
2. Bagaimana efek ekstrak daun cincau hijau terhadap berat badan pada tikus diabetik?
3. Bagaimana efek ekstrak daun cincau hijau terhadap berat ginjal pada tikus diabetik?
4. Bagaimana efek ekstrak daun cincau hijau terhadap kadar ureum serum pada tikus diabetik?
5. Bagaimana efek ekstrak daun cincau hijau terhadap kadar kreatinin serum pada tikus diabetik?
6. Bagaimana pandangan Islam terkait ekstrak daun cincau hijau sebagai pengobatan alternatif?

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Mengetahui efek ekstrak daun cincau hijau sebagai alternatif pengobatan gangguan ginjal pada tikus diabetik.

1.4.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis efek ekstrak daun cincau hijau terhadap gula darah sewaktu pada tikus diabetik
2. Menganalisis efek ekstrak daun cincau hijau terhadap berat badan pada tikus diabetik
3. Menganalisis efek ekstrak daun cincau hijau terhadap berat ginjal pada tikus diabetik
4. Menganalisis efek ekstrak daun cincau hijau terhadap kadar ureum serum pada tikus diabetik
5. Menganalisis efek ekstrak daun cincau hijau terhadap kadar kreatinin serum pada tikus diabetik
6. Memahami pandangan Islam terkait ekstrak daun cincau hijau sebagai pengobatan alternatif

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan menambah pengetahuan baru tentang pengaruh pemberian ekstrak daun cincau hijau dengan beberapa macam dosis terhadap gula darah sewaktu, berat badan, berat ginjal, kadar ureum, dan kreatinin pada tikus diabetik.

1.5.2 Manfaat Klinis

Penelitian ini diharapkan memberikan informasi dan juga pengetahuan bagi masyarakat. Manfaat penelitian khasiat pemberian ekstrak daun cincau hijau ini tentunya juga diharapkan dapat digunakan sebagai pengobatan secara alternatif. Penelitian ini juga diharapkan dapat dikaji lebih lanjut kedepannya.