

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Diabetes melitus merupakan gangguan metabolik yang ditandai dengan peningkatan abnormal kadar glukosa darah akibat disfungsi sekresi insulin. Selain mengganggu metabolisme karbohidrat, kondisi ini juga mempengaruhi metabolisme protein dan lipid. Insulin memegang peran krusial dalam mengendalikan kadar glukosa darah, karena berfungsi sebagai regulator utama metabolisme glukosa. Umumnya terdapat dua jenis diabetes melitus yaitu diabetes melitus tipe 1 (DMT1) dan diabetes melitus tipe 2 (DMT2). DMT1 merupakan kondisi dimana ketika sekresi insulin tidak dapat mencukupi kebutuhan karena tubuh tidak mampu memproduksi insulin dan terjadi produksi glukagon berlebihan yang disebabkan oleh kerusakan sel β pankreas. Sedangkan DMT2 merupakan gangguan metabolik yang disebabkan oleh hubungan antara dua faktor yaitu gangguan sekresi insulin pada sel β pankreas dan kegagalan sel target dalam mengenali insulin yang disertai dengan kegagalan insulin dalam menekan produksi glukosa hati (Editors et al., 2021; Jiang et al., 2020; Vito, 2023).

Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2) merupakan diabetes yang paling umum terjadi di kalangan masyarakat. Penyebab utama dari perkembangan DMT2 adalah terjadi paparan kronik terhadap kelebihan energi yang dipicu pola makan tinggi lemak yang disertai dengan rendahnya aktivitas fisik. Kondisi tersebut menyebabkan ketidakseimbangan antara asupan dan penggunaan energi. Sehingga hal tersebut memicu penumpukan nutrisi di dalam tubuh (Albadry et al., 2024). *International Diabetes Federation* (IDF) menyatakan bahwa, diabetes melitus merupakan penyakit yang memiliki prevalensi tinggi di dunia sebagai penyakit yang mematikan dan penderita dengan jumlah yang signifikan dan diperkirakan akan terus bertambah menjadi 783,2 juta jiwa pada tahun 2045 pada pria dan wanita dengan penderita tertinggi pada rentang usia 75 -79 tahun (Sun et al., 2022). Kemudian menurut *World Health*



Organization (WHO) bahwa, 90% kasus diabetes melitus yang terjadi adalah diabetes melitus tipe 2 (Galicia-garcia et al., 2020).

Peningkatan kadar glukosa yang disertai dengan resistensi insulin sebagai pemicu hiperglikemia pada DMT2 menyebabkan peningkatan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) melalui berbagai jalur. Sehingga, ROS merupakan penghubung utama antara gangguan metabolik yang terjadi dengan respon peradangan (Sibony, 2024). Selain itu, resistensi insulin juga memberikan pengaruh terhadap berbagai jaringan metabolisme glukosa seperti otot rangka, hati dan jaringan adiposa. Berdasarkan homeostasis glukosa sistemik, hati merupakan salah satu dari organ metabolisme glukosa yang memiliki peran penting dalam pengelolaan beban glukosa enteral dengan melakukan penghambatan produksi glukosa sendiri dan membantu dalam proses pembuangan glukosa eksogen pada otot rangka dan jaringan adiposa. Selain itu, pada proses regulasi kadar glukosa, hati merupakan organ metabolisme glukosa yang berfungsi sebagai tempat penyimpanan glikogen, baik dalam kondisi puasa maupun dalam kondisi postprandial (Guerra & Gastaldelli, 2020; Moore et al., 2012; Petersen et al., 2018).

Dis-regulasi jalur pensinyalan metabolisme di hati merupakan salah satu mekanisme utama yang mendasari terjadinya resistensi insulin pada hati yang berperan penting dalam patogenesis diabetes melitus tipe 2, sehingga kondisi tersebut menimbulkan berbagai gangguan metabolik pada fungsi hati, salah satunya adalah menurunnya kemampuan hati dalam menyimpan glikogen yang merupakan metabolisme akhir dari regulasi kadar glukosa hati (Coate et al., 2026; Samuel & Shulman, 2016).

Glikogen merupakan molekul polisakarida yang dihasilkan dari pemecahan glukosa sebagai bentuk dari penyimpanan glukosa pada hati. Sintesis glikogen memiliki peran penting dalam menjaga homeostasis glukosa agar kadar glukosa darah pada tubuh tetap stabil sehingga dapat mencegah terjadinya hiperglikemia (Neoh et al., 2024a; Torbenson, 2023). Pada kondisi normal sekresi insulin akan mengaktifkan sintesis glikogen untuk melakukan penyimpanan



glukosa sehingga kadar glikogen pada hati akan meningkat. Sedangkan pada kondisi DMT2 Sintesis glikogen mengalami penghambatan sehingga kadar glikogen pada hati menjadi abnormal (penurunan kadar glikogen hati)(Huang et al., 2019).

Menurunnya kadar glikogen dalam hati menyebabkan terjadinya peningkatan kadar glukosa darah pada sirkulasi karena penyimpanan glukosa yang seharusnya dialokasikan sebagai cadangan energi tidak dapat di simpan dengan efektif. Sehingga, glukosa yang mengalami kegagalan menjadi glikogen dialihkan ke jalur alternatif pada metabolisme glukosa, yaitu jalur *de novo lipogenesis* (DNL). Pada jalur DNL, karbohidrat akan diubah menjadi asam lemak, dimana aktivitas tersebut menyebabkan terjadinya peningkatan sintesis asam lemak dan trigliserida di hati yang memicu akumulasi lipid yang berkontribusi pada pembentukan *hepatic steatosis* (Irimia et al., 2017a; Petersen et al., 2007; Ros et al., 2010, 2011).

Hepatic Steatosis merupakan kondisi terjadinya peningkatan kandungan *hepatocellular lipids* (HCL) pada hati yang sering dijumpai pada kondisi resistensi insulin, salah satunya pada kondisi diabetes melitus tipe 2 (DMT2). HCL memiliki dua tipe, yaitu steatosis makrovesikular dan steatosis mikrovesikular. Adapun perbedaan dari kedua tipe HCL tersebut adalah ukuran lemak pada hati yang memenuhi sitoplasma *hepatocyte* sehingga menyebabkan inti sel terdorong ke jaringan perifer atau tetap berada di tengah sel. Pada tipe steatosis makrovesikular, lemak terlihat besar maupun kecil dan memenuhi sitoplasma sehingga menyebabkan inti sel terdorong ke jaringan perifer. Sedangkan pada tipe steatosis mikrovesikular lemak terlihat berukuran kecil dan memenuhi sitoplasma, namun inti sel tetap berada di tengah. *Hepatic steatosis* dapat dipicu oleh terjadinya peningkatan aliran asam lemak bebas dan trigliserida yang menuju hati yang di sebabkan karena ketidakmampuan jaringan adiposa dalam menyimpan lemak secara optimal. Kemudian hal tersebut di perburuk oleh konsumsi lemak jenuh yang berlebihan dan secara signifikan berkontribusi terhadap akumulasi lipid pada hati (Matsuzaka & Shimano, 2011; Roden, 2006; Takahashi & Fukusato, 2014).

Sebagai model pengobatan telah dikembangkan baik dengan menggunakan pengobatan dengan terapi konvensional maupun pengobatan alternatif. Adapun terapi konvensional meliputi penggunaan statin dan obat *antidiabetic* lainnya. Namun, penggunaan obat berbasis terapi konvensional dianggap sebagai obat yang memiliki efek samping yang tidak dapat diremehkan jika dikonsumsi dalam jangka panjang. Adapun beberapa jenis obat yang digunakan pada terapi konvensional adalah penggunaan statin yang telah terkonfirmasi dapat meningkatkan resiko hiperglikemia dan memicu timbulnya diabetes melitus tipe 2 baru (Na et al., 2020; Ray, 2013). Selain itu, penggunaan sulfonilurea yang dapat menimbulkan *hypoglycemia* berat dan metformin yang dapat memicu potensi *lactic acidosis* sehingga terjadi penumpukan asam laktat dan penurunan pH darah secara signifikan pada pasien yang memiliki gangguan fungsi ginjal dan hati (Chaudhury & Mirza, 2017; Fadden et al., 2021). Sedangkan pengobatan alternatif meliputi penggunaan bahan-bahan alami yang dianggap lebih aman, karena memiliki efek samping yang lebih ringan dan dapat menjadi terapi pilihan untuk pasien yang toleran terhadap obat sehingga dapat menjadi pendukung terapi konvensional untuk dapat mengurangi komplikasi metabolik yang ditimbulkan (Setiyorini et al., 2022; Szyszko et al., 2026).

Labu (*Cucurbita moschata* Duch.) merupakan salah satu sumber bahan alami yang telah terkonfirmasi sebagai bagian dari pengobatan alternatif. Labu merupakan tumbuhan yang berasal dari family *Cucurbitaceae* yang memiliki 130 genera dan 800 spesies. Labu dikenal dalam pengobatan tradisional karena memiliki beragam khasiat farmakologis. Buah labu memiliki kandungan *polyphenol*, *karotenoid*, *calcium*, *polysaccharide*, vitamin A, Zat besi, fosfor. Kandungan senyawa polisakarida pada labu dapat menurunkan glukosa darah dan membantu memperbaiki metabolisme glukosa, sehingga labu dapat dijadikan sebagai alternatif alami dalam mengatasi paparan diabetes. ekstrak biji labu memiliki potensi sebagai anti

diabetes, anti hipertensi, antioksidan, anti inflamasi dan antihyperglycemic (Suwannapong et al., 2023).

Menurut Suwanto *et al.*, (2025), ekstrak biji labu (*Cucurbita moschata* Duch.) mengandung berbagai jenis asam lemak diantaranya, *linoleic*, *oleic*, *stearate* dan *palmitic acid* yang mengandung lebih dari 95% dari total asam lemak jenuh dengan 75% diantaranya merupakan asam lemak tak jenuh (UFA). *Oleic acid* memiliki efek perlindungan terhadap diabetes melitus tipe 2 dengan mempercepat sekresi GLP-1. Sehingga, hal tersebut memicu terjadinya keseimbangan hormon insulin. Selain itu, *oleic acid* juga berperan sebagai pelindung pada kerusakan struktural dan fungsi enzimatis yang disebabkan oleh hiperglikemia. *Oleic acid* menetralkan pembentukan ROS dan stres oksidatif sehingga hal tersebut memberikan efek perlindungan terhadap diabetes melitus. Hal tersebut membuka kemungkinan bahwa ekstrak biji labu (*C. moschata*) dapat meningkatkan kadar glikogen pada organ metabolisme glukosa seperti hati dan dapat menurunkan potensi hepatosteatosi yang disebabkan oleh DMT2. Penelitian terkait efek ekstrak dari biji labu sebagai anti diabetes telah dilakukan, akan tetapi analisis secara eksplisit terkait bagaimana pengaruhnya terhadap kadar glikogen hati dan *hepatic steatosis* serta pengaruhnya terhadap fungsi hati belum banyak dilakukan. Oleh karena itu, penelitian lanjutan diperlukan untuk memberikan jawaban terkait permasalahan yang masih perlu dipecahkan.

Berdasarkan penjelasan yang merupakan bagian urgensi dari DMT2. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis “Pengaruh Ekstrak Biji Labu (*Cucurbita moschata* Duch.) Terhadap Kadar Glikogen Hati dan *Hepatic Steatosis* Mencit (*Mus musculus* Linnaeus, 1758) Diabetes Tipe 2”, dengan fokus utama adalah menganalisis pengaruh pemberian ekstrak biji labu terhadap kadar glikogen hati dan mengamati *hepatic steatosis* melalui pengamatan histologi yang didukung oleh parameter metabolik seperti kadar kolesterol darah, kadar glukosa



dapat dan uji fungsi hati. Hasilnya diharapkan dapat menambah bukti ilmiah dan membuka pintu pengembangan terapi alternatif berbasis bahan alami bagi penderita diabetes tipe 2.

B. Rumusan Masalah

1. Apakah pemberian ekstrak biji labu (*Cucurbita moschata* Duch.) berpengaruh terhadap kadar glikogen hati mencit (*Mus musculus* Linnaeus, 1758) diabetes melitus tipe 2?
2. Apakah pemberian ekstrak biji labu (*Cucurbita moschata* Duch.) berpengaruh terhadap derajat *hepatic steatosis* pada hati mencit (*Mus musculus* Linnaeus, 1758) diabetes melitus tipe 2?

C. Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah yang tertera, tujuan penelitian ini Adalah sebagai berikut:

1. Menganalisis pengaruh pemberian ekstrak biji labu (*Cucurbita moschata* Duch.) terhadap kadar glikogen hati pada mencit (*Mus musculus* Linnaeus, 1758) diabetes melitus tipe 2.
2. Untuk menganalisis pengaruh pemberian ekstrak biji labu (*Cucurbita moschata* Duch.) terhadap derajat *hepatic steatosis* yang diamati berdasarkan gambaran histologi pada hati mencit (*Mus musculus* Linnaeus, 1758) diabetes melitus tipe 2.

D. Manfaat Penelitian

Penelitian yang dilakukan diharapkan dapat memberikan manfaat. Adapun manfaat dari penelitian yang dilakukan sebagai berikut:

1. Untuk memberikan informasi ilmiah tentang efek vasoprotektif dari ekstrak biji labu (*Cucurbita moschata* Duch.)
2. Sebagai dasar penggunaan ekstrak biji labu (*Cucurbita moschata* Duch.) yang digunakan sebagai terapi tambahan dalam meningkatkan kadar glikogen hati dan menurunkan derajat *hepatic steatosis* pada kondisi diabetes melitus tipe 2.

E. Ruang Lingkup Penelitian

Penelitian ini dibatasi dengan subjek penelitian yang hanya menggunakan mencit jantan (*Mus musculus* Linnaeus, 1758) yang diinduksi diabetes tipe 2 menggunakan *high fat diet* dan *streptozotocin*. Senyawa uji yang digunakan adalah ekstrak biji labu dari *Cucurbita moschata* Duch yang di ekstrak menggunakan metode maserasi dengan pelarut n-heksana. Parameter utama yang diamati pada penelitian ini adalah menganalisis pengaruh pemberian ekstrak biji labu terhadap kadar glikogen hati yang dilakukan menggunakan *Glycogen Colorimetric Assay Kit* dan mengamati *hepatic steatosis* melalui pengamatan histologi. Kemudian parameter pendukungnya meliputi pengukuran glukosa darah dan kolesterol serta uji fungsi organ hati yang meliputi uji *alanin aminotransferase* (ALT) dan *aspartate aminotransferase* (AST).