BAB I
PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Penelitian

Diabetes mellitus kini menjadi masalah kesehatan dunia. Insiden dan prevalensi penyakit ini terus meningkat, terutama pada negara yang sedang berkembang dan negara yang memasuki budaya industrialisasi. Jumlah penderita diabetes di dunia pada tahun 1990 baru mencapai angka 80 juta, yang secara mencengangkan mencapai angka 110,4 juta pada empat tahun berikutnya. Pada tahun 2010, angka ini terus meningkat mencapai angka 239,3 juta, hal ini diduga akan terus melambung hingga menyentuh angka 300 juta pada tahun 2025 (Arisman, 2011; Zimmet, 1991).

Indonesia merupakan salah satu dari 10 negara dengan jumlah penderita diabetes terbanyak. Pada tahun 1995, Indonesia menempati peringkat ke-7, dengan jumlah penderita diabetes sebanyak 4,5 juta jiwa. Peringkat ini diperkirakan akan meningkat menjadi peringkat ke-5 pada tahun 2025 dengan jumlah penderita sebanyak 12,4 juta jiwa (Arisman, 2011).

Diabetes mellitus (DM) didefinisikan sebagai suatu penyakit atau gangguan metabolisme kronis dengan multi etiologi yang ditandai dengan tingginya kadar gula darah disertai dengan gangguan metabolisme karbohidrat, lipid dan protein sebagai akibat insufisiensi fungsi insulin. Insufisiensi fungsi insulin dapat disebabkan oleh gangguan atau defisiensi produksi insulin oleh sel-sel beta Langerhans kelenjar pankreas, atau disebabkan oleh kurang responsifnya sel-sel tubuh terhadap insulin (WHO, 1999).

Secara klinis, sebagian besar pasien dapat diklasifikasikan sebagai penderita diabetes mellitus tipe 1 (DM tipe 1, sebelumnya dikenal sebagai

diabetes bergantung insulin atau IDDM), atau diabetes mellitus tipe 2 (DM tipe 2, sebelumnya dikenal sebagai diabetes tak bergantung insulin atau NIDDM). Pada kedua tipe tersebut, metabolisme dari bahan makanan utama akan berubah. Efek utama dari kurangnya insulin atau resistensi insulin pada metabolisme glukosa adalah gangguan efisiensi dalam penyerapan dan pemakaian glukosa oleh sebagian besar sel-sel tubuh, kecuali otak. Hal ini akan mengakibatkan konsentrasi glukosa darah meningkat, penggunaan glukosa oleh sel akan semakin rendah, sedangkan penggunaan lemak dan protein akan meningkat (Goodman & Gilman, 2012; Guyton & Hall, 2006).

Diabetes mellitus tipe 1 dapat disebabkan oleh karena adanya cedera pada sel-sel beta pankreas atau penyakit yang mengganggu produksi insulin. Infeksi virus atau gangguan autoimun dapat pula menjadi penyebab rusaknya sel beta pada banyak pasien dengan diabetes tipe 1, namun faktor keturunan juga memainkan peran utama dalam menentukan kerentanan sel beta terhadap hal tersebut. Dalam beberapa kasus, ada kecenderungan turun-temurun untuk terjadinya degenerasi sel beta bahkan tanpa infeksi virus atau gangguan autoimun. Kurangnya sekresi insulin akan mengurangi efisiensi penggunaan glukosa di perifer dan akan menambah produksi glukosa, sehingga glukosa plasma meningkat menjadi 3 sampai 12 mg/dl. Peningkatan kadar glukosa darah yang berkepanjangan juga menimbulkan kerusakan di banyak jaringan lainnya (Guyton & Hall, 2006).

Diabetes mellitus tipe 2 disebabkan oleh penurunan sensitivitas jaringan target terhadap efek metabolik insulin. Penurunan sensitivitas terhadap insulin ini seringkali disebut sebagai *resistensi insulin*. Penurunan sensitivitas insulin akan mengganggu penggunaan dan penyimpanan karbohidrat. Hal ini akan meningkatkan kadar glukosa darah dan merangsang peningkatan sekresi insulin sebagai upaya kompensasi. Perkembangan resistensi insulin dan gangguan metabolisme glukosa

biasanya terjadi secara bertahap, yang dimulai dengan peningkatan berat badan dan obesitas (Guyton & Hall, 2006).

Diabetes mellitus adalah penyakit menahun yang akan diderita seumur hidup sehingga dampak ekonomi pada penderita terlihat jelas akibat biaya pengobatan jangka panjang di samping konsekuensi finansial karena banyaknya komplikasi yang terjadi. Keberadaan penyakit degeneratif seperti diabetes mellitus ini membutuhkan penanganan secara cepat dan efektif sehingga penggunaan obat merupakan pilihan utama dalam menanganinya (PERKENI, 2011).

Terdapat berbagai cara pengobatan diabetes mellitus, tetapi obat-obat antidiabetes yang digunakan sering kali menimbulkan berbagai efek samping seperti halnya terapi insulin pada diabetes tipe I (Dennis *et al*., 2005). Terapi insulin diperlukan karena sel beta pankreas tidak mampu lagi memproduksi insulin atau hanya mampu memproduksi dalam jumlah sedikit. Namun efek samping yang terjadi adalah penurunan kadar glukosa darah di bawah normal dan obesitas. Selain itu pada pemberian Obat Hipoglikemik Oral (OHO), terutama untuk golongan sulfonilurea dan glinid akan memberikan efek samping berupa penurunan kadar glukosa darah di bawah normal (PERKENI, 2011; Lau *et al.*, 2008). Metformin, OHO golongan biguanid, sudah terbukti berhubungan dengan diare, mual dan asidosis laktat (PERKENI, 2011). Pioglitazon, golongan thiazolidindion, menimbulkan efek samping berupa hepatotoksik, serta menimbulkan edema (PERKENI, 2011).

Pengobatan diabetes mellitus dapat dilakukan dengan jenis obat lain yaitu obat yang bekerja dengan cara menghambat kinerja enzim α-glucosidase yang terletak pada dinding usus halus. Enzim ini berperan pada hidrolisis karbohidrat makanan menjadi glukosa dan monosakarida lainnya. Pada penderita diabetes mellitus, inhibisi terhadap enzim ini menyebabkan

penghambatan absorbsi glukosa, sehingga menurunkan keadaan hiperglikemia setelah makan. Inhibitor α-glucosidase dapat menurunkan absorbsi pati, dekstrin dan disakarida di usus dengan menghambat kerja α-glucosidase pada mikrovili usus. Penghambatan enzim ini akan menghambat absorbsi karbohidrat sehingga peningkatan glukosa plasma setelah makan tidak terjadi pada subyek normal dan diabetes (Goodman & Gilman, 2012).

Obat yang memiliki efek sama dengan inhibitor α-glucosidase ini adalah acarbose. Acarbose akan secara kompetitif menghambat glukoamilase dan sukrase tetapi memiliki efek yang lemah terhadap α-amilase pankreas. Obat golongan inhibitor α-glucosidase ini memiliki efek yang besar terhadap kadar hemoglobin A_{1C} pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan kondisi hiperglikemia yang parah, dimana penurunan HbA_{1C} terjadi sebesar 0,5-1,0% (Goodman & Gilman, 2012). Acarbose jarang memberikan efek samping hipoglikemia, namun sering menyebabkan kembung (PERKENI, 2011).

Berdasarkan fakta-fakta tersebut maka dapat disimpulkan bahwa penggunaan obat sintetik menunjukkan efek samping yang cukup besar. Oleh karena itu diperlukan suatu alternatif pengobatan dengan tingkat efek samping yang rendah, yaitu dengan penggunaan bahan alami melalui pemanfaatan tanaman obat yang nantinya zat aktif dari bahan alami tersebut dapat diisolasi dan dipasarkan. Adolfo, Jaime, dan Rene (2008) telah melakukan beberapa penelitian yang menguji aktivitas inhibisi α-glucosidase dari beberapa tanaman yang ada di Meksiko, di antaranya *Cecropia obtusifolia*, *Acosmium panamense,* dan *Malmea depressa.* Penelitian Adolfo, Jaime, dan Rene (2008) tersebut menunjukkan bahwa dari uji inhibisi α-glucosidase secara *in vitro*, ketiga tanaman tersebut memiliki aktivitas penghambatan terhadap α-glucosidase. *Cecropia*

obtusifolia (IC_{50} = 14 µg/ml) memberikan aktivitas penghambatan yang paling kuat, diikuti oleh *Malmea depressa* (IC_{50} = 21 µg/ml), kemudian *Acosmium panamense* (IC_{50} = 109 µg/ml). Pada penelitian ini terbukti bahwa ekstrak Cecropia dan Malmea menunjukkan aktivitas penghambatan yang lebih tinggi dari acarbose (IC_{50} = 128 µg/ml).

Tanaman lain yang telah terbukti juga dapat menurunkan kadar gula darah dengan mekanisme kerja menghambat enzim α-glucosidase, di antaranya adalah *Moringa oleifera* (Adisakwattana & Chanathong, 2011), *Neptunia oleracea* (Lee *et al.,* 2014*), Picralima nitida* (Stapf) (Kazeem, Ogunbiyi, Ashafa, 2013), dan *Vatica pauciflora* Blume (Riris, 2014). Indonesia juga memiliki berbagai macam tanaman yang memiliki khasiat sebagai antidiabetes seperti ketapang (*Terminalia catappa* L.), dan buni (*Antidesma bunius* L.). Sofawati (2012) dalam penelitiannya menyatakan bahwa fraksi etil asetat buah ketapang memiliki penghambatan terhadap aktivitas α-glucosidase dengan nilai IC_{50} 2,94 ppm. Loranza (2012) juga telah melakukan penelitian terhadap fraksi metanol daun buni, di mana dari penelitian tersebut diketahui bahwa fraksi metanol daun buni memiliki penghambatan aktivitas α-glucosidase dengan nilai IC_{50} 8,04 ppm.

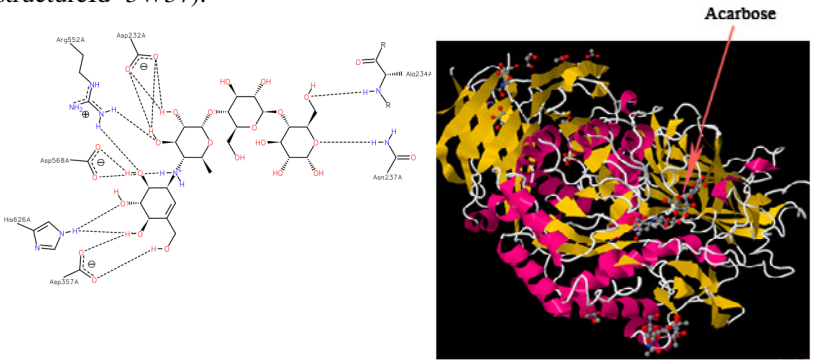
Selain tanaman yang telah disebutkan, di Indonesia juga terdapat tanaman *Pterocarpus indicus* Willd atau yang dikenal dengan nama Angsana atau Sana kembang. Secara tradisional, tanaman angsana digunakan masyarakat dalam pengobatan disentri, diare, tuberkulosis, sakit kepala, luka dan sebagai pencahar. Di kepulauan Salomon, angsana digunakan sebagai pengobatan disentri, menstruasi berat dan *gonorrhea.* Di Malaysia, ekstrak akar angsana digunakan untuk mengobati luka, terapi sifilis dan untuk pengobatan sariawan, sedangkan di Indonesia, daun angsana yang masih muda telah digunakan dalam pengobatan bisul, borok,

luka dan biang keringat (Mataputun, Rorong, dan Pontoh, 2013; Thomson, 2006).

Pada penelitian sebelumnya yaitu penelitian yang dilakukan oleh Hendra dan Caroline pada tahun 2012, Juliana pada tahun 2013 serta Pratiwi pada tahun 2014, diketahui bahwa ekstrak etanol daun angsana memiliki efek perbaikan terhadap sel hepar, sel otot, sel β pankreas, serta jaringan adiposa tikus diabetes dan telah terbukti bahwa ekstrak tersebut memiliki efek penurunan kadar gukosa darah pada tikus diabetes. Namun, mekanisme penurunan glukosa darah dari ekstrak tersebut masih belum diketahui. Oleh karena itu, untuk melengkapi informasi mengenai mekanisme kerja penurunan kadar glukosa darah dari ekstrak etanol daun angsana tersebut akan dilakukan penelitian mengenai daya inhibisi ekstrak etanol daun angsana terhadap enzim α-glucosidase.

Ekstrak etanol daun angsana diprediksikan memiliki daya inhibisi terhadap enzim α-glucosidase ditinjau dari berbagai macam senyawa yang terkandung dalam angsana. Menurut Rao *et al.* (2001) dan Fatimah (2004), daun angsana memiliki kandungan berupa narrin, santalin, angolensin, pterocarpin, pterostilbenhomopterocarpin, prunetin (prunusetin), formonoetin, isoliquiritigenin, saponin, pterofuran, pterocarpol, terpenoid asam *p*-hidroksihidratropik, β-eudesmol. Tanaman angsana juga mengandung epikatekin, flavon, isoflavon yang merupakan senyawa kaya akan gugus hidroksi (-OH). Gugus -OH dan N ini terbukti sebagai gugus farmakofor dari acarbose yang telah digunakan sebagai obat antidiabetes oral sintetik. Hal ini didukung oleh informasi yang didapatkan dari *Protein Data Bank* (PDB) dimana enzim α-glucosidase yang terdapat pada gula bit (PDB No. 3W37) berinteraksi dengan acarbose melalui ikatan hidrogen yang melibatkan gugus amin dan gugus hidroksi seperti yang ditunjukkan

pada Gambar 1.1 (a) dan (b) (http://www.rcsb.org/pdb/explore/explore.do?structureId=3W37).



(a) (b)

Gambar 1.1. (a) Interaksi antara α-glucosidase dari gula bit dengan acarbose, (b) Struktur sekunder dari interaksi antara α-glucosidase dari gula bit dengan acarbose (http://www.rcsb.org/pdb/explore/explore.do?structureId=3W37)

Selain itu, kandungan flavonoid pada angsana juga diduga memiliki aktivitas penghambatan terhadap enzim α-glucosidase berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Kazeem, Ogunbiyi, dan Ashafa (2013) terhadap ekstrak etanol *Blighia sapida* dimana pada penelitian tersebut dilaporkan bahwa aktivitas penghambatan α-glucosidase dari *Blighia sapida* disebabkan oleh kandungan senyawa fitokimia berupa flavonoid, tanin, dan saponin.

Pada penelitian ini, pengujian aktivitas penghambatan enzim α-glucosidase dengan menggunakan ekstrak etanol daun angsana akan dilakukan secara *in vitro* menggunakan metode spektofotometri dengan *p*-nitrofenil α-D-glukopiranosida (*p*NPG) sebagai substrat dan acarbose sebagai pembanding. Selain itu, akan ditentukan pula tipe inhibisi dan konstanta inhibisi dari ekstrak etanol daun angsana.

1.2. Rumusan Masalah

- Apakah ekstrak etanol dari daun angsana (*Pterocarpus indicus* Willd.) memiliki daya inhibisi terhadap enzim α-glucosidase?
- Bagaimana daya inhibisi ekstrak etanol daun angsana (*Pterocarpus indicus* Willd.) jika dibandingkan dengan acarbose?
- Bagaimana tipe inhibisi ekstrak etanol daun angsana (*Pterocarpus indicus* Willd.) terhadap enzim α-glucosidase?

1.3. Tujuan Penelitian

- Untuk mengetahui daya inhibisi dari ekstrak etanol daun angsana (*Pterocarpus indicus* Willd.) terhadap enzim α-glucosidase.
- Untuk mengetahui perbandingan daya inhibisi antara ekstrak etanol daun angsana (*Pterocarpus indicus* Willd.) dengan acarbose berdasarkan parameter persen inhibisi dan IC_{50}.
- Untuk mengetahui tipe inhibisi dari ekstrak etanol daun angsana (*Pterocarpus indicus* Willd.) terhadap enzim α-glucosidase.

1.4. Hipotesis Penelitian

- Ekstrak etanol dari daun angsana (*Pterocarpus indicus* Willd.) memiliki daya inhibisi terhadap enzim α-glucosidase.
- Ekstrak etanol dari daun angsana (*Pterocarpus indicus* Willd.) memiliki daya inhibisi yang setara dengan acarbose.
- Ekstrak etanol dari daun angsana (*Pterocarpus indicus* Willd.) memiliki tipe inhibisi yang sama dengan acarbose.

1.5. Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini yakni diharapkan dapat diperoleh informasi tentang efek antihiperglikemik dari ekstrak etanol daun angsana melalui penghambatan enzim α-glucosidase atau tidak. Dengan demikian dapat melengkapi informasi mengenai mekanisme kerja dari ekstrak etanol daun angsana dalam peranannya sebagai obat antidiabetes.