

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Diabetes Melitus (DM) adalah gangguan metabolisme yang ditandai dengan adanya hiperglikemia kronis disertai dengan gangguan metabolisme karbohidrat, lipid dan protein. DM diklasifikasikan menjadi 2 kategori yaitu DM tipe 1 dan DM tipe 2. DM tipe 1 ditandai dengan adanya kerusakan sel beta yang disebabkan oleh proses autoimun (Baynest, 2015). DM tipe 2 dapat terjadi karena resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin akibat kelainan fungsi sel  $\beta$ . Resistensi insulin ditandai dengan berkurangnya kemampuan insulin untuk menyeimbangkan kadar glukosa darah karena berkurangnya sensitivitas jaringan sehingga meningkatkan produksi insulin oleh sel  $\beta$  pankreas (Hardianto, 2020).

*International Diabetes Federation* (IBF) pada tahun 2019 menempatkan Indonesia sebagai negara peringkat ke 6 dengan jumlah penderita DM mencapai 10,3 juta (Soelistijo dkk., 2021). Pasien DM di Indonesia mencapai 8,5 juta orang pada tahun 2013 serta menyebabkan kematian 4 juta orang setiap tahunnya (Hardianto, 2020). Pada tahun 2015, Indonesia menempati peringkat ke 7 dunia untuk prevalensi penderita diabetes tertinggi di dunia bersama dengan China, India, Amerika Serikat, Brazil, Rusia dan Meksiko dengan jumlah estimasi orang dengan DM sebesar 10 juta. Prevalensi orang dengan DM di Indonesia menunjukkan kecenderungan meningkat yaitu dari 5,7% pada tahun 2007 menjadi 6,9% pada tahun 2013. Prevalensi berat badan berlebih atau *overweight* (13,5%) dan obesitas

(15,4%) yang merupakan salah satu faktor resiko terbesar DM meningkat terus (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2016). DM berpengaruh pada individu maupun masyarakat sekitar serta kondisi sosial ekonomi secara luas terutama di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah (Hardianto, 2020).

Pengobatan untuk mengatasi DM menggunakan metformin yang dapat menurunkan kadar glukosa dalam darah dengan cara penurunan glukoneogenesis hati. Metformin memiliki efek samping hipoglikemia dengan gejala awal seperti gangguan saluran cerna seperti, diare, mual, muntah, dan nyeri abdomen (Gumantara dan Oktarlina, 2017).

Untuk meminimalkan kejadian efek samping tersebut, digunakan alternatif pengobatan dengan sediaan berbentuk *patch* transdermal dari tanaman biji salak. *Patch* cocok untuk pengobatan DM karena dalam keadaan darurat dapat dilepaskan kapan saja sehingga langsung menghentikan laju masuknya obat, kegagalan terapi dapat dihindari, efek samping dapat diminimalkan, rasa sakit dan ketidaknyamanan dapat dihindari (Alam *et al.*, 2013).

Obat tradisional merupakan bahan yang berasal dari tumbuhan atau olahannya yang dianggap memiliki manfaat terapeutik yang mengandung bahan mentah atau olahan dari satu atau lebih tanaman sebagai bahan aktif. Beberapa negara berkembang mengandalkan obat tradisional karena aksesibilitas dan keterjangkauannya serta para ilmuwan dunia menganggap tanaman obat sebagai sumber entitas kimia baru untuk mengisolasi senyawa (Mukherjee, 2015). Dari sekian macam tanaman yang ada di Indonesia yang mempunyai efek anti DM, salah satunya adalah biji salak (*Salacca zalacca*). Hasil uji fitokimia biji salak menunjukkan adanya kandungan flavonoid,

alkaloid, tanin, monoterpen/seskuiterpen, polifenol, kuinon, saponin, steroid, triterpenoid, fenolik hidrokuinon, dan asam sinamat. Flavonoid berkhasiat sebagai anti DM yang dapat menurunkan kadar glukosa dalam darah (Joshua dan Sinuraya,2018).

*Transdermal Drug Delivery System* (TDDS) adalah metode pemberian obat tanpa rasa sakit secara sistemik. Obat menembus stratum korneum, kemudian melewati epidermis dan dermis yang lebih dalam. Ketika mencapai lapisan dermal, obat mengalami penyerapan sistemik melalui mikrosirkulasi dermal (Alkilani, McCrudden and Donnelly, 2015). Keuntungan dari sediaan ini yaitu dapat menghindari terjadinya metabolisme pra-sistemik (*first-pass effect*) yang biasanya terjadi dengan pemberian rute oral. *First-pass effect* dapat menyebabkan menurunnya bioavailabilitas, efek samping yang merugikan dan jadwal pemberian obat yang tidak efektif (Ita, 2020). Selain itu, area permukaan kulit yang luas dan kemudahan akses sehingga memungkinkan banyak pilihan dalam penempatan pada kulit untuk penyerapan transdermal (Alkilani, McCrudden and Donnelly, 2015).

Dalam penelitian ini, salah satu parameter yang digunakan dalam pengamatan adalah histopatologi hati dan histopatologi otot bergaris. Kerusakan sel hati dapat bersifat *reversible* atau *irreversible*. Kerusakan sel *reversible* adalah kerusakan yang terjadi pada sel hati yang dapat kembali menjadi normal apabila sel dapat mengkompensasi dan meredakan rangsangan yang menimbulkan jejas. Kerusakan sel *reversible* dapat menyebabkan pembengkakan sel (degenerasi hidropik) dan perlemakan hati (*steatosis*). Otot bergaris disebut juga otot rangka yang tersusun atas sel-sel panjang tidak

bercabang, disebut serabut otot (*muscle fiber*). Serabut-serabut ini merupakan sel- sel berinti banyak (multiseluler) yang terletak pada bagian pinggir (perifer) sel. Sel-sel otot terbentuk sejak perkembangan embrionik melalui fusi dari banyak sel-sel kecil yang membentuk sinitium. Apabila dilihat dengan mikroskop cahaya, serabut otot yang nampak bergaris-bergaris melintang (Soewolo, 2003). Maka dari itu, dilakukan penelitian untuk mengamati histopatologi hati dan otot bergaris tikus putih yang telah diinjeksi aloksan dan *patch* dengan *enhancer*. Histopatologi hati dan otot bergaris dilakukan pengamatan pada mikroskop setelah dilakukan pewarnaan Hematoksin- Eosin (HE) (Mudiana dkk, 2023).

Pada penggunaannya, *patch* transdermal memiliki keterbatasan yaitu adanya kemungkinan iritasi kulit karena salah satu atau banyak komponen formulasi, dapat digunakan hanya untuk kondisi kronis dimana terapi obat yang diinginkan dalam jangka waktu lama, dan metabolisme kulit akan mempengaruhi kinerja terapeutik dari sistem (Alam *et al.*, 2013). Oleh karena itu, penambahan penetran *enhancer* digunakan untuk meningkatkan kemampuan penghantaran obat. *Enhancer* yang digunakan adalah Span 80 yang merupakan golongan nonionik karena mempunyai aktivitas yang relatif tidak bergantung pada suhu, lebih mudah dicuci, tidak berminyak, tingkat iritasi rendah, tidak terpengaruh oleh pH, stabil terhadap asam lemah dan basa lemah serta kombinasi nonionik dan hidrofilik-lipofilik sehingga dapat membentuk emulsi yang sangat terstruktur (Wulandari, Syaputri and Jannah, 2022).

## **1.2 Rumusan Masalah**

1. Apakah pemberian sediaan *patch* transdermal yang mengandung ekstrak etanol biji salak (*Salacca zalacca*) dengan *enhancer* Span 80 dapat mempengaruhi histopatologi hati tikus model hiperglikemia ?
2. Apakah pemberian sediaan *patch* transdermal yang mengandung ekstrak etanol biji salak (*Salacca zalacca*) dengan *enhancer* Span 80 dapat mempengaruhi histopatologi otot bergaris tikus model hiperglikemia ?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

1. Untuk menganalisis efektivitas sediaan *patch* ekstrak biji salak (*Salacca zalacca*) dengan penambahan Span 80 sebagai *enhancer* yang dapat mempengaruhi histopatologi hati tikus model hiperglikemia.
2. Untuk menganalisis efektivitas sediaan *patch* ekstrak biji salak (*Salacca zalacca*) dengan penambahan Span 80 sebagai *enhancer* yang dapat mempengaruhi histopatologi otot bergaris tikus model hiperglikemia.

## **1.4 Hipotesis Penelitian**

1. Pemberian sediaan *patch* transdermal yang mengandung ekstrak etanol biji salak (*Salacca zalacca*) dengan *enhancer* Span 80 dapat mempengaruhi histopatologi hati tikus model hiperglikemia.
2. Pemberian sediaan *patch* transdermal yang mengandung ekstrak etanol biji salak (*Salacca zalacca*) dengan *enhancer* Span 80 dapat mempengaruhi histopatologi otot bergaris tikus model hiperglikemia.

## **1.5 Manfaat Penelitian**

Mengembangkan formulasi sediaan *patch* transdermal dari tanaman biji salak (*Salacca zalacca*) sebagai anti DM dengan penambahan Span 80 yang berperan sebagai peningkat penetrasi pada kulit.