

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Diabetes mellitus adalah sekelompok penyakit metabolit yang ditandai dengan kondisi kadar glukosa yang tinggi, dikarenakan terjadinya gangguan pada sekresi insulin, aktivitas insulin, atau keduanya (*American Diabetes Association*, 2012). Istilah ini berasal dari bahasa Yunani, yaitu *siphon* (pipa) dan gula yang menggambarkan gejala diabetes tak terkontrol, yakni keluarnya sejumlah urine manis karena mengandung gula (glukosa) (Katzung, 2007). Diabetes mellitus (DM) ditandai dengan kadar glukosa darah yang melebihi normal (hiperglikemia) akibat tubuh kekurangan insulin, baik absolut maupun relatif. Kekurangan insulin absolut terjadi jika pankreas tidak berfungsi lagi untuk mensekresi insulin. Kekurangan insulin relatif terjadi jika produksi insulin tidak sesuai dengan kebutuhannya, karena jumlah reseptor insulin pada organ yang dituju berkurang (Katzung, 2007).

Kondisi hiperglikemia pada Diabetes mellitus (DM) tersebut akan berkembang menjadi diabetes. Terkait secara patologis dengan komplikasi mikrovaskuler yang spesifik, penyakit mikrovaskuler sekunder pada perkembangan aterosklerosis, dan beberapa komplikasi yang lain meliputi neuropati, komplikasi dengan kehamilan, dan memperparah kondisi infeksi (Nugroho, 2006). Diabetes mellitus dibagi menjadi 2 kategori utama berdasarkan sekresi insulin endogen untuk mencegah munculnya ketoasidosis, yaitu Diabetes mellitus tergantung insulin atau tipe I, dan Diabetes mellitus tidak tergantung insulin atau tipe II (Nugroho, 2006). Pada dasarnya diabetes mellitus tipe I disebabkan karena kerusakan pada sel  $\beta$  pankreas sehingga terjadi defisiensi insulin absolut, sedangkan diabetes

mellitus tipe II di samping disebabkan defisiensi insulin juga dapat disebabkan karena hormon insulin penderita tidak efektif, sehingga tidak dapat bekerja dengan normal, atau yang disebut resistensi insulin (Katzung, 2007).

Estimasi prevalensi diabetes mellitus (DM) pada dewasa (usia 20-79 tahun) sebanyak 6,4% atau 285 juta orang pada tahun 2010 dan akan meningkat menjadi 7,7% atau 439 juta orang pada 2030. Prevalensi DM tipe 2 terus meningkat. Pada tahun 2020, jumlah penderita DM tipe 2 diperkirakan akan mencapai 250 orang di seluruh dunia. Indonesia sendiri menempati urutan ke-9 dalam estimasi epidemiologi DM dunia pada tahun 2010 dengan 7 juta kasus dan akan terus meningkat menjadi peringkat ke-5 pada tahun 2030 dengan 20 juta kasus (Prabawati, 2012).

Target terapi diabetes mellitus adalah secara konsisten menormalkan kadar glukosa darah. Tujuan terapi diabetes mellitus adalah untuk mengurangi kemungkinan terjadinya komplikasi jangka panjang mikrovaskular dan makrovaskular, meminimalkan kejadian hipoglikemia dan menjaga keseluruhan kualitas hidup pasien (Sofawati, 2012). Pengobatan diabetes dapat dilakukan dengan terapi non farmakologi dan terapi farmakologi. Terapi non farmakologi dilakukan dengan diet yang dikombinasikan dengan olahraga (jika memungkinkan), sedangkan terapi farmakologi dilakukan dengan terapi insulin dan terapi antidiabetes oral (Sofawati, 2012).

Resistensi insulin berperan penting dalam patogenesis DM tipe 2. Manifestasi klinis dari resistensi insulin, intoleransi glukosa dan hiperinsulinemia, adalah konsekuensi dari ketidakmampuan insulin untuk merangsang penyerapan glukosa dalam jaringan target insulin, seperti otot dan lemak (Garvey *et al*, 2004). GLUT-4 adalah transporter glukosa yang

utama. Penelitian pada tikus yang salah satu allele gen GLUT-4 nya dirusak menghasilkan resistensi insulin yang parah (Prabawati, 2012).

Pada jaringan perifer seperti jaringan otot dan lemak, insulin berikatan dengan sejenis reseptor *insulin reseptor substrat* (IRS) yang terdapat pada membran sel tersebut. Ikatan antara insulin dan reseptor akan menghasilkan semacam sinyal yang berguna bagi proses regulasi atau metabolisme glukosa didalam sel otot dan lemak. Setelah berikatan, transduksi sinyal berperan dalam meningkatkan kuantitas GLUT-4 dan selanjutnya juga mendorong penempatannya pada membran sel. Proses sintesis dan translokasi GLUT-4 inilah yang bekerja memasukkan glukosa dari ekstrasel ke intrasel untuk selanjutnya mengalami metabolisme. Untuk mendapatkan proses metabolisme glukosa normal, selain diperlukan mekanisme serta dinamika sekresi yang normal, dibutuhkan pula aksi insulin yang berlangsung normal. Rendahnya sensitivitas atau tingginya resistensi jaringan tubuh terhadap insulin merupakan salah satu faktor etiologi terjadinya diabetes, khususnya diabetes tipe 2 (Girard, 1995).

Ambilan glukosa ke dalam sel otot pada dasarnya tergantung insulin melalui GLUT-4. Dalam keadaan makan, insulin mensintesis glikogen otot terganggu, ini muncul dimediasi secara besar-besaran oleh pengurangan translokasi glukosa intrasellular (Wilcox, 2005). Aksi insulin pada otot rangka sangat penting dalam homeostatis glukosa. Secara normal 75% ambilan glukosa total tubuh dirangsang insulin yang dimediasi oleh sel otot rangka. Aksi insulin pada serat otot rangka berlangsung melalui reseptor membran spesifik digabungkan dengan aktivitas tirosin kinase yang akhirnya menyebabkan ambilan glukosa dengan mengaktifkan GLUT-4. Atropi otot rangka terjadi pada keadaan diabetes dan dikaitkan dengan efek langsung serum insulin yang rendah. Studi *morfometrik* menggambarkan

penurunan diameter serabut otot pada keadaan diabetes (Aughsteen *et al.*, 2006).

Salah satu tanaman yang berkhasiat dalam dunia pengobatan yaitu *Pterocarpus indicus* Willd, yang dalam bahasa filipina disebut juga dengan *Narra*, atau dalam bahasa indonesia disebut dengan nama angšana kembang atau sono kembang. Khasiat dari angšana kembang ini adalah untuk mengobati desentri dan diare. Ekstrak kulit batang angšana kembang difilipina digunakan untuk terapi leprosis dan flu, di Malaysia jus dari akar tanaman ini digunakan untuk pengobatan sifilis, diindonesia daun mudanya digunakan sebagai pengobatan ulcer atau borok (Thomson, 2006). Getah batang untuk mengobati kanker terutama kanker mulut. Kulit kayunya digunakan sebagai antidiare, antimalaria, meringankan penyakit kandung kemih, udem, gangguan hati, dan meredakan sakit kepala. Daun tumbuhan ini juga dapat menghambat pertumbuhan sel tumor rongga mulut, memecah batu ginjal, gatal-gatal di kulit (eksim), sariawan, meredakan perut kembung, sakit kepala, sebagai antidiare, menyembuhkan luka, koreng, borok, bisul, kudis, biang keringat, jerawat (Fatimah, 2004).

Berbagai penelitian ilmiah juga telah banyak dilakukan untuk memastikan efek farmakologi *pterocarpus indicus* Willd antara lain efeknya sebagai anti tumor, antidiabetes, anti hiperlipidemik (Fatimah, 2004). Zat-zat yang terkandung dalam *pterocarpus indicus* Willd antara lain: iso liquiritigen, pterofuran, (-) epicatekin, pterocarpin, Pterostilben, homopterocarpin, formononetin, santalin, flavon, isoflavon yang berperan penting dalam penurunan glukosa darah (Yulianatha., 2013).

Penelitian yang sudah dilakukan sebelumnya mengenai pengaruh pemberian infus daun *Pterocarpus indicus* Willd terhadap penurunan kadar glukosa darah dibandingkan dengan tolbutamid menunjukkan bahwa daun *Pterocarpus indicus* Willd 5ml dengan konsentrasi 10% dan 20% secara

oral dapat menurunkan kadar glukosa darah. Pengaruh infus 10% tidak ada beda dengan 50 mg/kg BB tolbutamid, sedangkan penurunan oleh infus 20% lebih besar pengaruhnya daripada tolbutamid (Azam *et al.*, 2000).

Penelitian yang sudah dilakukan mengenai pengujian aktivitas Ekstrak air daun angkana terhadap sel otot tikus. Pada pemberian ekstrak air daun angkana dosis 250 mg/kgBB dapat menghasilkan penurunan kadar gula darah tikus yang diinduksi aloksan sebesar 78,93%, dimana dosis 250 mg/kgBB memiliki dosis yang paling efektif dalam menurunkan kadar gula darah dan juga dapat memperbaiki sel otot tikus diabetes sebesar 92,33% (Edvan, 2012). Pada penelitian secara *in vitro* menggunakan tikus diabetes aloksan dengan diberikan ekstrak daun *Pterocarpus indicus* Willd dengan dosis 250 mg/kgBB dan 450 mg/kgBB memiliki efek antidiabetik yang sama dengan insulin 12,6 IU/kgBB setelah 7 hari percobaan (Antonius *et al.*, 2010).

Pengobatan dengan obat tradisional yang diberikan secara tunggal tidak direkomendasikan oleh komite etik Departemen Kesehatan Republik Indonesia, karena mengingat Diabetes Mellitus merupakan penyakit kronis yang penatalaksanaannya harus menggunakan Obat Hipoglikemik Oral (OHO) sintetik. Metformin adalah obat umum dan salah satu andalan terapi untuk diabetes tipe 2 (DepKes RI, 2009). Obat-obat yang diberikan pada waktu yang sama dapat berubah efeknya secara tidak langsung atau dapat berinteraksi. Interaksi bisa bersifat potensiasi atau antagonis efek satu obat oleh obat lainnya, atau ada kalanya beberapa efek lainnya (Martin, 2009).

Penurunan kadar glukosa darah setelah pemberian metformin HCl disebabkan karena penurunan glukoneogenesis dalam hati, peningkatan pengambilan glukosa ke dalam otot, dan meningkatkan jumlah reseptor insulin, tanpa menimbulkan efek hipoglikemik karena tidak terjadi pembebasan insulin dari sel  $\beta$  pulau langerhans. Kerja dalam menurunkan

kadar glukosa darah dihambat oleh glukokortikoid, saluretika, hormon tiroid, dan simpatomimetika (Goodman and Gilman, 2005).

Sebagai diabetogenik digunakan aloksan yang diinduksi pada tikus putih jantan. Aloksan dapat digunakan secara intravena, intraperitoneal dan subkutan. Dosis intravena yang digunakan biasanya 65 mg/kg BB, sedangkan intraperitoneal dan subkutan adalah 2-3 kalinya. Aloksan secara cepat dapat mencapai pankreas, aksi diawali oleh pengambilan yang cepat oleh sel beta langerhans. Pembentukan oksigen reaktif merupakan faktor utama pada kerusakan sel tersebut. Pembentukan oksigen reaktif diawali dengan proses reduksi aloksan dalam sel beta langerhans (Nugroho, 2006).

Penelitian lainnya mengenai pengujian histopatologi pada otot skelet tikus normal dan tikus diabetes-STZ, yang menganalisa perubahan jumlah dan diameter serat otot dan mionuklei pada *extensor digitorum longus* dan *rectus femoris* tikus normal dan tikus diabetes-STZ, hasil menunjukkan terjadinya inflamasi dan nekrosis pada kedua serat otot tersebut. Selain itu, terjadi penurunan diameter serat otot *extensor digitorum longus* dan *rectus femoris* pada tikus diabetes-STZ, serat otot *extensor digitorum longus* mengalami penurunan sebesar 36% (dilihat dari penampang membujur) dan 31% (dilihat dari penampang melintang) sedangkan pada serat otot *rectus femoris* penurunan diameter sebesar 44% (dilihat dari penampang membujur) dan 31% (dilihat dari penampang melintang). Pada analisis mionuklei, terjadi penurunan ukuran mionuklei sebesar 4% dan penurunan diameter mionuklei sebesar 6% dan 18% pada *extensor digitorum longus* dan *rectus femoris* (Aughsteen *et al.*, 2006).

Berdasarkan penelitian yang sudah dilakukan sebelumnya mengenai efektivitas pemberian bahan alam (Ekstrak biji *buchholzia coriacea*) dengan bahan sintetis (Metformin) memiliki korelasi yang sinergis untuk menurunkan kadar glukosa darah yang signifikan. Ekstrak 100, 200, 400

mg/kg dosis, mengalami penurunan glukosa darah dengan persentase sebesar 37,73%, 12,30% dan 11,30% masing-masing sudah diberi perlakuan selama 4 jam. Efektivitas pemberian ekstrak (100 mg/kg) dan metformin (100 mg/kg) memberikan penurunan glukosa darah pada hari ke-4 dan ke-7 persentase sebesar 73,4 dan 72,2%. Oleh karena itu, efektivitas pemberian antara bahan ekstrak dengan bahan sintetis memiliki potensi dalam efek hipoglikemik (Okoye *et al.*, 2012).

Berdasarkan data diatas, maka penelitian ini akan dilakukan efektivitas pemberian ekstrak air daun angkana (*Pterocarpus indicus* Willd) dan metformin pada tikus putih jantan yang diinduksi aloksan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah efektivitas pemberian ekstrak air daun angkana (*Pterocarpus indicus* Willd) dan metformin dapat terjadi meningkatkan diameter terhadap sel otot (*rectus femoris*) pada tikus putih jantan yang diinduksi aloksan. Pada penelitian ini juga menggunakan 2 model pemberian yang efektif dalam meningkatkan diameter terhadap sel otot diantaranya; cara A dengan pemberian Ekstrak air daun angkana 250 mg/kgBB dan metformin 45 mg/kgBB dengan volume pemberian masing-masing 1 ml/100 gBB setelah 1 jam pemberian ekstrak dan cara B dengan Ekstrak air daun angkana 250 mg/kgBB dan metformin 45 mg/kgBB dengan volume pemberian masing-masing 1 ml/100 gBB yang diberikan bersamaan.

## **1.2 Rumusan Masalah**

1. Apakah efektivitas pemberian ekstrak air daun angkana (*Pterocarpus indicus* Willd) dan metformin dapat meningkatkan diameter sel otot (*rectus femoris*)?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

1. Untuk mengetahui apakah efektivitas pemberian ekstrak air daun angšana (*Pterocarpus indicus* Willd) dan metformin dapat meningkatkan diameter sel otot (*rectus femoris*) lebih baik dibandingkan bila diberikan tunggal.

### **1.4 Hipotesis Penelitian**

1. Efektivitas pemberian ekstrak air daun angšana (*Pterocarpus indicus* Willd) dan metformin dapat meningkatkan diameter sel otot lebih baik dibandingkan bila diberikan tunggal.

### **1.5 Manfaat Penelitian**

Penelitian ini diharapkan dapat mengetahui aktivitas antidiabetes dari pemberian ekstrak air daun angšana (*Pterocarpus indicus* Willd) dan metformin serta untuk menentukan penggunaan yang sesuai dan efektif dalam meningkatkan diameter sel otot (*rectus femoris*) tikus, selanjutnya dapat dimanfaatkan sebagai acuan untuk mengembangkan daun angšana menjadi obat antidiabetes dalam berbagai sediaan.