

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Masalah

Perubahan gaya hidup dan perubahan pola makan dari makanan tradisional menjadi makanan cepat saji dan berlemak tampaknya diminati oleh masyarakat di berbagai negara berkembang, termasuk di Indonesia. Hal ini mengakibatkan timbulnya berbagai macam penyakit, salah satunya adalah diabetes mellitus (Dalimartha, 2001; Eko, 2011). Diabetes mellitus merupakan salah satu penyakit degeneratif yang terus bertambah jumlahnya di Indonesia. Pada tahun 1998, prevalensi diabetes di dunia sudah mencapai 140 juta penderita. Pada tahun 2003, prevalensi diabetes di dunia meningkat menjadi 194 juta penderita. Menurut *World Health Organization* (WHO), jumlah penderita DM akan meningkat mencapai 333 juta di tahun 2025. Di India, jumlah penderita DM meningkat dari 15 juta pada tahun 1995 mencapai 57 juta pada tahun 2025. Di Cina, jumlah penderita DM sekarang sebesar 15-20 juta dan meningkat menjadi 50 juta pada tahun 2025. Keadaan ini dapat mengakibatkan komplikasi yang berat, bahkan kematian. Dari berbagai penelitian epidemiologi di Indonesia, terdapat peningkatan prevalensi dari 1,5-2,3% menjadi 5,7% pada penduduk berusia lebih dari 15 tahun dan bahkan suatu penelitian di Manado dan Depok mendapatkan angka prevalensi berturut-turut sebesar 6,1% dan 12,8%. Melihat pola pertumbuhan penduduk Indonesia saat ini, diperkirakan pada tahun 2020 nanti akan ada sebanyak 178 juta penduduk berusia di atas 20 tahun dengan asumsi prevalensi DM sebesar 2% (3,56 juta penduduk Indonesia yang menderita DM). Data terakhir yang dikeluarkan oleh Departemen Kesehatan RI 2007 menyebutkan bahwa prevalensi DM secara nasional sebesar 5,7% (Cockram, 2000; Soegondo *et al.*, 2009).

Menurut *American Diabetes Association (ADA)*, diabetes mellitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya. Hiperglikemia kronik pada diabetes berhubungan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi atau kegagalan beberapa organ tubuh terutama mata, ginjal, jantung dan pembuluh darah (Soegondo *et al.*, 2009).

Peningkatan kadar glukosa darah yang berkaitan dengan diabetes mellitus terjadi akibat sekresi insulin yang tidak ada atau hanya sedikit, dengan atau tanpa gangguan kerja insulin (Katzung, 2007).

Diabetes mellitus tipe I ditandai oleh kerusakan sel beta secara selektif dan defisiensi insulin absolut atau berat. Pemberian insulin sangat penting untuk pasien diabetes tipe I. Diabetes tipe I ditemukan pada semua grup etnik. Faktor genetik tampaknya menimbulkan kerentanan penderita penyakit ini namun hanya 10-15% pasien yang memiliki riwayat diabetes dalam keluarganya. Diabetes mellitus tipe II ditandai oleh resistensi jaringan terhadap kerja insulin disertai defisiensi relatif pada sekresi insulin. Individu yang terkena dapat lebih resisten atau mengalami defisiensi sel beta yang lebih parah. Penderita diabetes tipe II tidak memerlukan insulin, namun 30% pasien akan memperoleh keuntungan dari terapi insulin untuk mengontrol glukosa darah. Dehidrasi pada penderita diabetes tipe II yang tidak terkontrol dan tidak diobati dapat menimbulkan terjadinya koma *hiperosmolar non-ketosis* yang menyebabkan kadar glukosa meningkat 6 hingga 20 kali dari nilai normal (Katzung, 2007).

Diagnosis diabetes mellitus dapat dilakukan dengan beberapa cara berikut yaitu tes glukosa darah (kadar glukosa darah diuji setiap waktu sepanjang hari tanpa memperhatikan waktu makan, jika glukosa darah sama dengan atau diatas 200 mg/dl, hal tersebut menunjukkan adanya

diabetes mellitus), tes glukosa darah puasa (diperlukan puasa 12 hingga 14 jam sebelum pemeriksaan, bila kadar glukosa darah puasa sama dengan atau lebih dari 126 mg/dl maka dikategorikan diabetes mellitus), pemeriksaan urin dapat memberi dugaan kuat adanya diabetes tetapi tidak dapat digunakan sebagai dasar diagnosis dan tes toleransi glukosa (Wijayakusuma, 2004).

Pengobatan pada diabetes mellitus terbagi menjadi dua cara yaitu terapi dengan menggunakan insulin atau dengan obat antidiabetik oral. Biasanya terapi dengan insulin digunakan pada penderita diabetes tipe I sebagai pengganti kehilangan insulin endogen (di dalam tubuh), sehingga metabolisme di dalam tubuh dapat kembali berjalan senormal mungkin. Terapi dengan obat antidiabetik oral biasanya digunakan pada penderita diabetes tipe II, untuk mencegah kambuhnya penyakit diabetes yang diderita dan juga untuk mencegah terjadinya komplikasi berkelanjutan. Selain terapi dengan antidiabetik oral, penderita diabetes tipe II sangat dianjurkan untuk berolahraga dan diet agar dapat menurunkan resistensi insulin.

Selain terapi dengan menggunakan obat-obatan sintetik, pengobatan diabetes dapat juga dilakukan dengan menggunakan obat-obat tradisional. Pengobatan tradisional sudah ada sejak dahulu kala dan digunakan secara turun-temurun dari nenek moyang kita. Di samping itu, obat-obat tradisional banyak digunakan oleh masyarakat sebagai alternatif pengobatan. Pengobatan tradisional juga tidak kalah dengan obat-obatan sintetik, selain cara pembuatan yang mudah dan tidak mahal, pengobatan tradisional juga terbukti memiliki khasiat yang setara dengan obat-obat sintetik.

Tanaman obat merupakan salah satu sumber bagi bahan baku obat anti diabetes mellitus karena di antara tanaman tersebut memiliki senyawa-senyawa yang berkhasiat sebagai anti diabetes mellitus.

Senyawa anti diabetes mellitus yang berasal dari tanaman obat antara lain christinin A, xanthone dan bellidifolin. Dari 250.000 spesies tanaman obat di seluruh dunia diperkirakan banyak yang mengandung senyawa anti diabetes mellitus yang masih belum diketemukan (Suharmiati, 2003).

Penggunaan tanaman sebagai bahan obat tradisional memerlukan penelitian ilmiah untuk mengetahui kebenaran khasiatnya. Dengan didapatnya data yang menyakinkan secara ilmiah, maka penggunaan tanaman tersebut sebagai obat dapat dijamin kebenarannya. Penelitian tentang pengaruh tanaman obat terhadap kadar gula darah dapat dilakukan dengan mengukur kadar gula darah hewan coba seperti mencit, tikus atau kelinci. Hewan coba dapat dalam keadaan kadar gula darah normal, kemudian dirusak pankreasnya secara sengaja dengan menggunakan zat kimia seperti aloksan atau dapat juga dilakukan dengan memberi beban glukosa sebelum percobaan untuk melihat kemampuan toleransi glukosa (Widowati *et al.*, 1997).

Dalam penelitian ini, digunakan daun angkana (*Pterocarpus indicus* Willd.), yang biasanya banyak terdapat di tepi jalan. Tanaman angkana memiliki banyak khasiat antara lain untuk pengobatan penyakit diabetes, tuberkulosis, gonorrhoea, bisul, sariawan, diare, sifilis, leprosy, flu dan rheumatoid arthritis (Thomson, 2006). Kandungan kimia yang terdapat pada tanaman *Pterocarpus indicus* Willd. yaitu narin, santalin, angolensin, pterocarpin, pterostilben homopterocarpin, prunetin (prunusetin), formonoetin, isoliquiritigenin, pterofuran, pterocarpol, β -eudesmol (Duke, 1983), asam kinotanat, zat warna merah (Soedibyo, 1998) dan (-)epicatechin (Sheehan *et al.*, 1983; Rizvi & Zaid, 2001). Pada penelitian ini, senyawa kimia (-)epicatechin yang terdapat di dalam daun angkana akan diteliti untuk dibuktikan khasiatnya dalam menurunkan kadar glukosa darah.

(-)-Epicatechin merupakan komponen utama dalam polifenol, bentuk isomer –cis dari catechin dan termasuk dalam golongan flavonoid, kelas flavan-3-ol (Rizvi & Zaid, 2001). (-)-Epicatechin memiliki efek hipoglikemik karena dapat meregenerasi sel beta, memiliki efek aktifitas seperti insulin dan juga *converting* proinsulin menjadi insulin (Rao *et al.*, 2001). Pada beberapa penelitian menunjukkan bahwa (-)-epicatechin mampu menjaga dan memperbaiki sel β -pankreas dari kerusakan dimana epicatechin mampu meregranulasi sel β -pankreas dan mempunyai aktivitas meregenerasi fungsi sel β -pankreas pada induksi diabetes oleh aloksan dan streptozotocin (Joseph & Jini, 2011; Piero *et al.*, 2012). Penelitian lainnya mengemukakan bahwa (-)-epicatechin mempunyai aktivitas sebagai antiperoksidatif dan antioksidan pada induksi aloksan dan streptozotocin pada tikus, yang ditunjukkan dengan adanya peningkatan konsentrasi glutathion (GSH) dan peningkatan aktivitas glutathion peroksidase; penurunan konsentrasi hidroperoksida serta peningkatan aktivitas superoksida dismutase (antioksidan enzimatis yang menurunkan radikal superoksida menjadi oksigen dan hidrogen peroksida) (Quine & Raghu, 2005).

Beberapa penelitian yang sudah dilakukan sebelumnya yaitu penelitian *in vivo* menggunakan tikus diabetes aloksan yang diberikan ekstrak etanol 70% daun *Pterocarpus indicus* Willd. dengan dosis 250 mg/kgBB dan 450 mg/kgBB memiliki efek penurunan kadar glukosa darah yang sebanding dengan efek penurunan glukosa darah oleh insulin 12,6 IU/kgBB setelah 7 hari percobaan (Antonius *et al.*, 2010). Berdasarkan penelitian tersebut ekstrak etanol *Pterocarpus indicus* Willd. dengan dosis 250 mg/kgBB dan 450 mg/kgBB memiliki efek hipoglikemik yang baik.

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*.

Berdasarkan beberapa penelitian di atas, maka dilakukan suatu penelitian mengenai pengaruh aktivitas hipoglikemik ekstrak etanol 70% daun *Pterocarpus indicus* Willd. dengan dosis 250 mg/kgBB, 500 mg/kgBB dan 1000 mg/kgBB yang diberikan secara oral pada tikus putih jantan *diabetes mellitus* yang diinduksi aloksan dan dibandingkan dengan metformin. Pemilihan dosis pada penelitian ini berdasar pada penelitian terdahulu (Antonius *et al.*, 2010) mengenai dosis oral dari daun Angsana yaitu 250 mg/kgBB dan 450 mg/kgBB yang memberikan efek hipoglikemik pada tikus, dengan ditambahkan 1 dosis yaitu 1000 mg/kgBB dengan tujuan untuk dapat melihat jelas peningkatan efek hipoglikemik yang terjadi. Untuk pembanding digunakan serbuk metformin dengan dosis 90 mg/kgBB yang didispersikan dengan CMC-Na 0,5% dalam bentuk suspensi. Metformin digunakan karena dapat meningkatkan sensitivitas reseptor insulin di hati dan jaringan perifer (otot) pada penderita DM tipe II, metformin efektif dalam menurunkan produksi glukosa hati dengan mengurangi glikogenolisis dan glukoneogenesis, menurunkan absorpsi glukosa dalam gastrointestinal

dan meningkatkan *uptake* glukosa ke dalam otot skelet (mengurangi resistensi insulin). Aloksan dengan dosis 150 mg/kgBB diinduksikan secara intramuskular pada tikus putih jantan akan menyebabkan keadaan diabetes tipe II ditandai dengan terjadinya resistensi insulin, dimana sel-sel otot tidak bisa menguptake glukosa yang berada di dalam darah, akibatnya kadar glukosa darah meningkat dan sel otot kekurangan energi sehingga aktivitasnya menurun, dan oleh karena itu dilakukan pengamatan terhadap perbaikan histopatologi sel otot dengan pewarnaan hematoksilin eosin, bagian otot yang diambil adalah *rectus femoris*, yaitu otot yang terletak di bagian paha, karena *rectus femoris* merupakan otot yang paling banyak digunakan untuk beraktivitas dan banyak disuplai oleh darah, diambil secara konsisten pada lokus medialnya dan diamati perubahan diameter sel ototnya, sehingga dapat diketahui pengaruh aktivitas hipoglikemik dari ekstrak etanol 70% daun angkana dalam memperbaiki kerusakan yang terjadi pada sel-sel otot akibat DM.

1.2. Rumusan Masalah

1. Apakah pemberian ekstrak etanol 70% daun *Pterocarpus indicus* Willd. secara oral dengan dosis 250 mg/kgBB, 500 mg/kgBB, 1000 mg/kgBB dapat memberikan efek hipoglikemik pada tikus putih jantan *diabetes mellitus* yang diinduksi aloksan?
2. Apakah pemberian ekstrak etanol 70% daun *Pterocarpus indicus* Willd. secara oral dengan dosis 250 mg/kgBB, 500 mg/kgBB, 1000 mg/kgBB dapat memperbaiki sel-sel otot tikus putih jantan *diabetes mellitus* yang diinduksi aloksan?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Membuktikan aktivitas hipoglikemik dari ekstrak etanol 70% daun angkana (*Pterocarpus indicus* Willd.) yang diindikasikan dengan perbaikan histopatologi sel otot tikus diabetes yang diinduksi oleh aloksan.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Membuktikan efek hipoglikemik dari pemberian ekstrak etanol 70% daun *Pterocarpus indicus* Willd. pada tikus putih jantan *diabetes mellitus* yang diinduksi aloksan.
2. Membuktikan efek perbaikan sel-sel otot dari pemberian ekstrak etanol 70% daun *Pterocarpus indicus* Willd pada tikus putih jantan *diabetes mellitus* yang diinduksi aloksan.

1.4. Hipotesis Penelitian

1. Ekstrak etanol 70% daun *Pterocarpus indicus* Willd. dengan dosis 250 mg/kgBB, 500 mg/kgBB, 1000 mg/kgBB menunjukkan efek hipoglikemik pada tikus putih jantan *diabetes mellitus* yang diinduksi aloksan.
2. Ekstrak etanol 70% daun *Pterocarpus indicus* Willd. dengan dosis 250 mg/kgBB, 500 mg/kgBB, 1000 mg/kgBB menunjukkan efek perbaikan sel-sel otot tikus putih jantan *diabetes mellitus* yang diinduksi aloksan.

1.5. Manfaat Penelitian

1. Penelitian ini diharapkan dapat membuktikan aktivitas hipoglikemik dari ekstrak etanol 70% daun *Pterocarpus indicus* Willd. yang diindikasikan dengan perbaikan sel-sel otot tikus putih jantan *diabetes mellitus* yang diinduksi aloksan.
2. Penelitian ini diharapkan dapat membuktikan penggunaan daun angkana sebagai tanaman obat yang berkhasiat sebagai terapi alternatif bagi penderita diabetes mellitus.
3. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan positif dalam penggunaan tanaman obat berkhasiat di Indonesia yang dapat dikembangkan lebih lanjut dalam upaya pembangunan bidang kesehatan di Indonesia.