

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Pada tahun 2007, penyebab kematian akibat diabetes mellitus pada kelompok usia 45-54 tahun di daerah perkotaan menduduki ranking ke-2 yaitu 14,7%. Di daerah pedesaan, DM menduduki ranking ke-6 yaitu 5,8%. Prevalensi Diabetes Melitus (DM) di Indonesia diperkirakan bahwa akan meningkat pada tahun 2030 mencapai 21,3 juta orang (Kementerian Kesehatan RI, 2009).

Diabetes mellitus adalah suatu penyakit metabolisme kronis yang mempunyai ciri hiperglikemia dan terganggunya metabolisme karbohidrat, lemak dan protein yang disebabkan berkurangnya sekresi insulin, sehingga metabolisme semua makanan akan terganggu (Guyton & Hall, 2008; Rifai *et al.*, 2012). Diabetes ditandai dengan perubahan progresif pada pulau Langerhans, perubahan deplesi atau berkurangnya sekretori insulin pada sel  $\beta$  pankreas, lepasnya pertautan sel pulau Langerhans, dan pergantian sel-sel eksokrin oleh jaringan ikat (Suarsana *et al.*, 2010). Kondisi hiperglikemia akan terjadi karena hormon insulin yang dikeluarkan oleh sel-sel  $\beta$  pulau Langerhans tidak dapat bekerja secara normal, sehingga kadar gula darah meningkat. Bila kadar gula darah terus meningkat dan melebihi ambang batas ginjal, maka zat gula akan dikeluarkan melalui urin (Ardiansah & Kharis, 2012).

Berdasarkan sekresi insulin endogen diabetes mellitus dibagi menjadi 2 kategori utama, yaitu diabetes mellitus bergantung insulin atau diabetes tipe I dan diabetes mellitus tidak bergantung insulin atau disebut dengan diabetes tipe II (Nugroho, 2006). Diabetes tipe I disebabkan oleh

kerusakan sel  $\beta$  pankreas atau adanya gangguan produksi insulin, sehingga produksi insulin menurun. Faktor herediter sering memicu kerusakan pada sel  $\beta$ , selain faktor tersebut infeksi virus dan kelainan autoimun juga dapat menjadi pemicu (Guyton & Hall, 2008). Ciri yang khas dari diabetes tipe I ditandai dengan penurunan berat badan yang tidak terkontrol serta diiringi dengan gejala seperti, poliuria, polidipsia, dan polifagia (Nugroho, 2006). DM tipe II disebabkan adanya penurunan respon jaringan perifer terhadap insulin, peristiwa ini dinamakan resistensi insulin dan penurunan kemampuan sel  $\beta$  pankreas untuk mensekresi insulin sebagai respon terhadap beban glukosa (Nugroho, 2006).

Kondisi hiperglikemia akan menimbulkan gejala-gejala seperti penurunan berat badan, rasa kesemutan atau rasa nyeri pada tangan dan kaki, timbul luka gangren dan hilangnya kesadaran, gejala tersebut akan muncul bila berlanjut pada keadaan kronis. Bila keadaan tersebut berkepanjangan maka akan menimbulkan disfungsi atau kegagalan kerja pada beberapa organ seperti ginjal, saraf dan jaringan darah (Ardiansha & Kharis, 2012).

Sel  $\beta$  adalah suatu tipe sel yang terdapat di pulau Langerhans. Pada orang dewasa sel  $\beta$  memiliki tingkat replikatif sangat rendah, sekitar 2-3% per 24 jam (Kuntz *et al.*, 2004). Sel  $\beta$  mempunyai peranan untuk memproduksi insulin. Insulin yang diproduksi di dalam sel-sel islet sekitar 70% (Eliakim-Ikechukwu & Obri, 2009). Sel  $\beta$  juga mempunyai fungsi sebagai neogenesis atau replikasi endokrin dan fungsi utamanya untuk menyimpan dan melepaskan insulin. Insulin adalah hormon yang membawa efek mengurangi glukosa darah. Sel  $\beta$  dapat merespon dengan cepat lonjakan kadar gula darah dengan mengeluarkan insulin yang telah disimpan (Kuntz *et al.*, 2004). Diabetes dapat terjadi karena adanya kerusakan pada sel  $\beta$  pankreas. Faktor lain yang dapat menyebabkan

kerusakan sel  $\beta$  pankreas adalah faktor genetik, infeksi kuman, faktor nutrisi, zat diabetogenik, dan radikal bebas (Suarsana *et al.*, 2010).

Aloksan juga merupakan salah satu senyawa yang dapat menyebabkan nekrosis dan degenerasi pada tikus. Aloksan juga merupakan zat diabetogenik yang toksik terhadap sel  $\beta$  pankreas dan dapat menyebabkan insulinitis pada hewan percobaan. Senyawa aloksan secara luas telah digunakan untuk membuat model hewan diabetes, karena kemampuan senyawa aloksan secara spesifik membuat kerusakan pada sel  $\beta$  yang menyebabkan produksi insulin dapat berkurang (Suarsana *et al.*, 2010).

Tatalaksana penyakit diabetes mellitus tipe II adalah dengan diet, olahraga dan mengubah pola hidup. Penderita diabetes pada lansia umumnya sulit, karena komposisi makanan harus diperhitungkan, ada faktor konstipasi serta cedera pada tulang sendi dan kaki, sehingga selain dengan diet, olahraga dan mengubah pola hidup kondisi diabetes dapat diatasi dengan pemberian obat diabetes oral (Kurniawan, 2010). Obat diabetes oral yang sering digunakan adalah metformin. Metformin termasuk dalam golongan biguanida (Papanas & Meltezos, 2009). Metformin adalah obat penurun glukosa. Metformin sering direkomendasikan sebagai obat lini pertama pada pasien dengan diabetes tipe II. Metformin biasanya dikombinasikan dengan obat penurun glukosa lainnya seperti insulin (Hemmingsen *et al.*, 2012). Metformin termasuk golongan biguanide yang dapat meningkatkan sensitivitas insulin (Katzung, 2002).

Pengobatan diabetes selain menggunakan jenis obat sintetik dapat menggunakan ekstrak tanaman (Michael *et al.*, 2010). Berdasarkan fakta empiris penggunaan bahan alam sebagai obat tradisional telah digunakan oleh nenek moyang kita selama berabad-abad lamanya, oleh karena itu masyarakat Indonesia telah mengenal dan menggunakan berbagai macam tanaman obat berkhasiat sebagai salah satu cara pengobatan (Sari, 2006).

Berbagai belahan dunia telah menggunakan ekstrak tanaman dalam jangka waktu yang panjang sebagai tanaman obat tradisional untuk penyakit diabetes (Michael *et al.*, 2010).

Menurut Ohadoma & Michael (2011) tanaman yang memiliki kandungan seperti flavonoid, alkaloid dan saponin memiliki aktivitas hipoglikemik. *Pterocarpus indicus* WILLD mempunyai berbagai kandungan isoflavon, terpenoid dan kandungan fenol,  $\beta$ -sitosterol, lupeol, (-) epicatechin, selain zat-zat tersebut terdapat kandungan lainnya seperti, prunetin (prunusetin), formonoetin, isoliquiritigenin, p-hydroxyhydratropic acid, pterofuran, pterocarpol, pterocarpin and pterostilben homoptercarpin,  $\beta$ -eudesmol (Duke, 1983; Arunakumara *et al.*, 2011).

*Pterocarpus indicus* WILLD merupakan salah satu tanaman yang berkhasiat dalam dunia pengobatan. *Pterocarpus indicus* WILLD dalam bahasa Indonesia dikenal dengan nama angšana kembang atau sonokembang. Pada zaman dahulu *Pterocarpus indicus* WILLD berkhasiat sebagai disentri dan diare. Ekstrak kulit batang angšana kembang di Filipina digunakan untuk terapi leprosis dan flu, di Malaysia jus dari akar tanaman ini bisa digunakan untuk pengobatan sifilis, sedangkan di Indonesia daun mudanya dapat digunakan sebagai pengobatan *ulcer* atau borok dan diabetes (Thomson, 2006).

Berdasarkan penelitian Lestari (2013) pemberian ekstrak etanol 70% daun angšana dengan dosis 250 mg/kgBB, 500 mg/kgBB, dan 1000 mg/kgBB yang diberikan secara oral selama 7 hari memberikan hasil penurunan kadar glukosa darah berturut-turut sebesar 73,12%, 72,08%, 67,77%, sedangkan metformin 90 mg/kg BB memberikan penurunan glukosa sebesar 67,68%. Persentase perbaikan sel  $\beta$  pankreas tikus pada dosis 250 mg/KgBB, 500 mg/KgBB dan 1000 mg/KgBB memberikan hasil

berturut-turut sebesar 241,27%, 166,67%, 93,65%, sedangkan metformin 90 mg/kgBB sebesar 50,79%.

Penggunaan tanaman obat secara tunggal tidak direkomendasikan untuk penyakit diabetes mellitus, karena diabetes mellitus merupakan penyakit kronis yang penatalaksananya membutuhkan obat hipoglikemik sintetik oral (Syamsul *et al.*, 2011). Pada penelitian kombinasi terapi metformin dengan ekstrak metanol *Buchholzia coriacea* yang diberikan pada tikus induksi aloksan secara per oral diberikan tiga jenis kombinasi dosis, yaitu 100, 200 dan 400 mg/KgBB untuk ekstrak biji menunjukkan *percentage blood glucose reduction* (PBGR) masing-masing adalah 37,73%, 12,30% dan 11,30% setelah 4 jam pemberian, sedangkan pada pemberian kombinasi ekstrak metanol biji *Buchholzia Coriacea* (100 mg/kg) dan metformin (100 mg/kg) memberikan PBGR yang meningkat pada perlakuan hari ke-4 dan ke-7 yaitu masing-masing sebesar 73,4% dan 72,2%. Hasilnya memiliki potensi efek hipoglikemik dan dapat digunakan secara sinergis dengan metformin sebagai obat antidiabetes standar untuk aktivitas potensial yang lebih baik (Okoye *et al.*, 2012).

Berdasarkan penelitian terdahulu, maka pada penelitian ini akan dilakukan pengujian kombinasi metformin dan ekstrak etanol 70% daun angkana pada tikus jantan galur wistar yang diinduksi aloksan. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pemberian kombinasi metformin 90 mg/kgBB dan ekstrak etanol *Pterocarpus indicus* WILLD dosis 250 mg/kgBB dengan variasi perbedaan waktu pemberian serta mengamati adanya interaksi keduanya dalam perbaikan sel  $\beta$  pankreas tikus jantan diabetes yang diinduksi aloksan.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Apakah pemberian metformin dengan ekstrak etanol daun angšana 70% (*Pterocarpus indicus* WILLD) dapat memperbaiki kerusakan pada sel  $\beta$  pankreas tikus diabetes yang diinduksi aloksan?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

Untuk mengetahui apakah pemberian kombinasi metformin dengan ekstrak etanol 70% daun angšana (*Pterocarpus indicus* WILLD) dapat memperbaiki kerusakan pada sel  $\beta$  pankreas pada tikus diabetes yang diinduksi aloksan.

## **1.4 Hipotesis Penelitian**

Pemberian kombinasi metformin dan ekstrak etanol 70% daun angšana (*Pterocarpus indicus* WILLD) dapat memperbaiki kerusakan pada sel  $\beta$  pankreas tikus.

## **1.5 Manfaat Penelitian**

Dari penelitian ini diharapkan dapat mengetahui aktifitas terapi kombinasi dari metformin dan ekstrak etanol 70% daun angšana (*Pterocarpus indicus* WILLD) serta untuk mengetahui pengaruh waktu pemberian metformin dan ekstrak angšana yang efektif untuk perbaikan sel beta pankreas tikus. Selanjutnya dapat dimanfaatkan sebagai acuan untuk mengembangkan penggunaan terapi kombinasi obat diabetes oral dengan ekstrak tanaman yang aman dan efektif.