

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1. Latar Belakang Penelitian

*Diabetes mellitus* (DM) adalah 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).

*Diabetes mellitus* merupakan penyakit yang tidak dapat disembuhkan, tetapi hanya dapat dikontrol dengan melakukan upaya-upaya, seperti perencanaan diet, mempertahankan bobot badan normal, dan melakukan cukup olah raga. Obat hanya perlu diberikan, bila setelah melakukan berbagai upaya tersebut secara maksimal tidak berhasil mengendalikan kadar glukosa darah (Sugiwati, 2005).

Setiap tahun ada 3,2 juta kematian yang disebabkan langsung oleh diabetes artinya ada 1 orang per 10 detik atau 6 orang per menit yang meninggal akibat penyakit yang berkaitan dengan diabetes. Jumlah penderita diabetes di Asia Tenggara adalah : Singapura 10,4 persen (1992), Thailand 11,9 persen (1995), Malaysia 8 persen lebih (1997), dan Indonesia 5,7 persen (1992). Kalau pada tahun 1995 Indonesia berada pada urutan nomor tujuh sebagai negara dengan jumlah diabetes terbanyak di dunia, pada 2025 diperkirakan Indonesia akan naik ke nomor lima terbanyak. Pada saat ini, dilaporkan bahwa di kota-kota besar seperti Jakarta dan Surabaya, sudah hampir 10 persen penduduknya mengidap diabetes (Tandra, 2007).

Diabetes mellitus diklasifikasikan menjadi 4 tipe, yaitu diabetes mellitus tipe 1, diabetes mellitus tipe 2, diabetes gestasional, dan diabetes yang dipengaruhi oleh induksi obat. Diabetes mellitus tipe 1 dan diabetes mellitus tipe 2 merupakan penyakit yang paling sering terjadi pada manusia, kedua tipe diabetes ini sangat berbeda dalam pemeriksaan klinik, etiologi, dan perkembangan dari penyakit tersebut (Dipiro & Talbert, 2008).

DM tipe 1 disebabkan kurangnya sekresi insulin. Kurangnya rangsangan insulin mengurangi efisiensi penggunaan glukosa di perifer dan akan menambah produksi glukosa, sehingga glukosa plasma meningkat menjadi 300 sampai 1200 mg/dL. Peningkatan kadar glukosa darah yang berkepanjangan juga menimbulkan kerusakan di banyak jaringan lainnya. DM 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 mengganggu penggunaan dan penyimpanan karbohidrat, yang akan meningkatkan kadar gula 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, 2007).

Masyarakat dewasa ini sudah banyak mengkonsumsi obat herbal untuk pengobatan penyakit disamping menggunakan obat sintetik karena lebih rendah efek samping dan lebih terjangkau secara ekonomis dibandingkan dengan obat sintesis. Salah satu terapi menggunakan herbal adalah untuk mengontrol penyakit *diabetes mellitus*. Beberapa tanaman berdasarkan penelitian sebelumnya diketahui memiliki efek sebagai antidiabetes. Tanaman-tanaman obat tersebut antara lain tanaman famili

Apocinaceae dan Rubiaceae, daun buni (*Antidesma bunius* L.), daun mahkota dewa [*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl], herba meniran (*Pillantus niruri* L.), daun kucing-kucingan (*Acalypha Indica* L.), herba ciplukan (*Physalis angulata* L.), daging buah paria (*Momordica charantia* L.) (Mulyanti, Musthapa & Aisha, 2010; Yuliasuti, 2011; Lorenza, 2012; Khairunnisa, 2012; Kawatu, Bodhi & Mongi, 2012; Sutjiatmo *et al.*, 2011; Sugiwati, Setiaih & Afifah, 2009).

Salah satu cara kerja obat antidiabetes adalah menghambat pencernaan karbohidrat kompleks (amilum) menjadi glukosa dengan cara menghambat enzim  $\alpha$ -glukosidase sehingga asupan glukosa dari usus ke dalam darah dapat dikurangi. Senyawa-senyawa inhibitor  $\alpha$ -glukosidase bekerja dengan cara menghambat enzim  $\alpha$ -glukosidase seperti maltase, isomaltase, glukomalase dan sukrase yang terdapat pada dinding usus halus. Enzim  $\alpha$ -glukosidase berfungsi untuk menghidrolisis oligosakarida dan disakarida yang terdapat pada dinding usus halus. Senyawa penghambat enzim-enzim ini bekerja secara efektif dapat mengurangi pencernaan karbohidrat kompleks dan absorpsi dari karbohidrat, sehingga dapat mengurangi peningkatan kadar glukosa *postprandial*. Contoh obat-obat yang bekerja dengan cara menghambat kerja dari enzim  $\alpha$ -glukosidase adalah acarbose dan miglitol. Obat-obat sintetik ini juga pada penggunaannya memberikan efek samping seperti perut kurang enak, diare, dimana efek samping ini akan berkurang setelah pengobatan lama. Obat-obat ini biasa digunakan sebagai terapi tunggal atau dengan dikombinasi dengan obat antidiabetik lainnya yang bertujuan untuk mengontrol kadar glukosa darah pasien (Shinde *et al.*, 2008).

Selain kedua obat tersebut perlu dilakukan penelitian-penelitian untuk menemukan senyawa-senyawa lain yang dapat bekerja sebagai agen penghambat enzim  $\alpha$ -glukosidase. Senyawa-senyawa yang dapat bekerja sebagai agen penghambat  $\alpha$ -glukosidase bisa saja berasal dari alam, karena seperti yang diketahui alam menyediakan berbagai kandungan senyawa kimia yang dapat kita kelola untuk memperoleh suatu senyawa yang potensial untuk digunakan dalam pengobatan. Cukup banyak tanaman yang sudah pernah diteliti secara ilmiah dan terbukti memiliki aktivitas penghambat  $\alpha$ -glukosidase. Tanaman-tanaman tersebut antara lain tanaman famili Apocynaceae dan Rubiaceae memiliki aktivitas penghambatan dengan  $IC_{50}$  antara 3,64 ppm-181,90 ppm dan yang paling poten adalah tanaman *Amaracarpus pubescens* B., daun buni (*Antidesma bunius* L.) memiliki aktivitas penghambatan dengan  $IC_{50}$  4,7863 ppm, herba meniran (*Pillantus niruri* L.) memiliki aktivitas penghambatan dengan  $IC_{50}$  1,67 ppm, dan buah ketapang (*Terminalia cattapa* L.) memiliki aktivitas penghambatan dengan  $IC_{50}$  2,94 ppm (Sofawati, 2012; Yuliasuti, 2011; Lorenza, 2012; Sugiwati, Setiaih & Afifah, 2009; Khairunnisa, 2012).

Salah satu tanaman yang memiliki khasiat dalam pengobatan diabetes adalah angkana (*Pterocarpus indicus* Willd.). Dimana angkana sebelumnya pernah diteliti dan terbukti memiliki potensi sebagai antidiabetes yakni penelitian *in vitro* menggunakan tikus diabetes alokan dengan diberikan ekstrak daun angkana *Pterocarpus Indicus Willd* dengan dosis 250 mg/kgBB dan 450 mg/kgBB memiliki efek penurunan kadar glukosa darah yang sama dengan insulin 12,6 IU/kgBB setelah 7 hari percobaan dan penelitian tentang efek hipoglikemik ekstrak daun angkana yang diberikan pada tikus diabetes. Selain itu angkana pernah

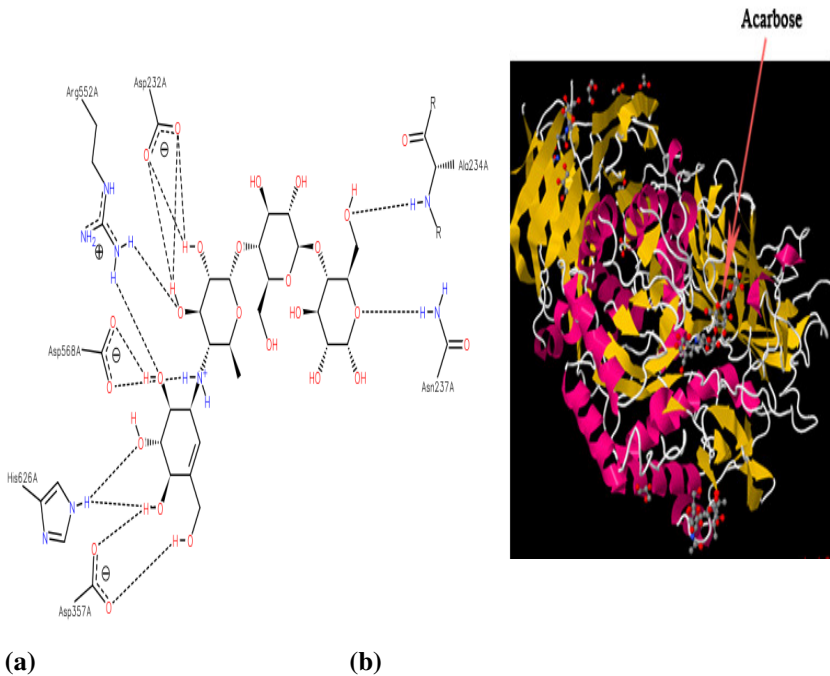
memberikan efek perbaikan jaringannya yakni jaringan hepar,  $\beta$  pankreas dan sel otot pada tikus diabetes, dan pada penelitian ini terbukti dengan pemberian angkana jaringan yang sebelumnya rusak mengalami perbaikan. Namun penelitian-penelitian sebelumnya hanya melihat efek antidiabetesnya saja tanpa mekanisme kerja yang jelas. Oleh karena itu pada penelitian ini akan diteliti efek antidiabetes dari ekstrak air daun angkana dengan mekanisme kerja menghambat enzim  $\alpha$ -glukosidase (Meiyandri,2013; Dharmawan,2013; Edvan,2013; Babur, 2009; Antonius, 2011; Yuratni, 2011; Antonius *et al.*,2010).

Tanaman angkana diprediksi dapat menghambat enzim  $\alpha$ -glukosidase karena didalam daun angkana terkandung berbagai senyawa kimia antara lain narinin, santalin, angolensin, pterocarpin, pterostilben, homopterocarpin, prunetin (prunusetin), formonoetin, isoliquiritigenin, asam *p*-hidroksihidratropik, pterofuran, pterocarpol, $\beta$ -eudesmol, flavon, isoflavon dan (-) epicatechin (Duke,1983; Takeuchi *et al.*, 1985).

Berdasarkan senyawa-senyawa yang terkandung didalam tanaman angkana terdapat beberapa senyawa seperti epicatechin, flavon dan isoflavon yang tergolong didalam flavonoid, dimana sebelumnya dilaporkan oleh Kazeem, Ogunbiyi, dan Ashafa (2013) bahwa aktivitas penghambatan terhadap enzim  $\alpha$ -glukosidase disebabkan oleh adanya kandungan senyawa seperti flavonoid, tanin dan saponin.

Selain itu juga senyawa-senyawa flavonoid tersebutkaya akan gugus hidroksi (-OH). Gugus -OH ini juga terdapat pada acarbose yang telah digunakan sebagai obat antidiabetes oral sintetis dengan mekanisme kerja menghambat enzim  $\alpha$ -glukosidase, dimana gugus -OH terbukti sebagai gugus farmakofor dari acarbose. Hal ini didukung berdasarkan

informasi yang didapatkan dari *Protein Data Bank* (PDB) dimana enzim  $\alpha$ -glucosidase yang terdapat pada gula bit (PDB No. 3w37) berinteraksi dengan acarbose melalui ikatan hidrogen yang melibatkan atom O, N, dan H seperti yang ditunjukkan pada Gambar 1.1 (a) dan (b).



**Gambar 1.1.** (a) Interaksi antara  $\alpha$ -glucosidase dari *Sugar Beet* dengan Acarbose, (b) Struktur Sekunder dari Interaksi antara  $\alpha$ -glucosidase dari *Sugar Beet* dengan Acarbose

(<http://www.rcsb.org/pdb/explore/explore.do?structureId=3W37>).

Pengujian aktivitas penghambatan enzim  $\alpha$ -glukosidase pada penelitian ini dilakukan pada ekstrak air daun angkana meliputi pengujian  $IC_{50}$  ekstrak air daun angkana (*Pterocarpus indicus* Willd.),  $IC_{50}$  acarbose yang digunakan sebagai pembandingan dan juga dilakukan penentuan tipe inhibisi dari ekstrak air daun angkana (*Pterocarpus indicus* Willd.) Pengujian aktivitas ini dilakukan secara *in vitro* dengan metode spektrofotometri dengan menggunakan *p*-nitrofenil- $\alpha$ -D-glukopiranosida (pNPG) sebagai substratnya.

### **1.2. Rumusan Masalah**

1. Apakah ekstrak air dari daun angkana (*Pterocarpus indicus* Willd.) memiliki daya inhibisi terhadap enzim  $\alpha$ -glukosidase?
2. Bagaimana daya inhibisi ekstrak air daun angkana (*Pterocarpus indicus* Willd.) jika dibandingkan dengan Acarbose?
3. Bagaimana tipe inhibisi ekstrak air dari daun angkana (*Pterocarpus indicus* Willd.) terhadap enzim  $\alpha$ -glukosidase?

### **1.3. Tujuan Penelitian**

1. Untuk mengetahui daya inhibisi dari ekstrak air daun angkana (*Pterocarpus indicus* Willd.) terhadap enzim  $\alpha$ -glukosidase
2. Untuk mengetahui perbandingan daya inhibisi antara ekstrak air daun angkana (*Pterocarpus indicus* Willd.) jika dibandingkan dengan Acarbose berdasarkan parameter persen inhibisi, konstanta inhibisi dan  $IC_{50}$ .

3. Untuk mengetahui tipe inhibisi ekstrak air dari daun angsana (*Pterocarpus indicus* Willd.) terhadap enzim  $\alpha$ -glukosidase

#### **1.4. Hipotesis Penelitian**

1. Ekstrak air dari daun angsana (*Pterocarpus indicus* Willd.) memiliki daya inhibisi terhadap enzim  $\alpha$ -glukosidase.
2. Ekstrak air dari daun angsana (*Pterocarpus indicus* Willd.) memiliki daya inhibisi terhadap enzim  $\alpha$ -glukosidase yang setara dengan Acarbose.
3. Ekstrak air dari daun angsana (*Pterocarpus indicus* Willd.) memiliki tipe inhibisi yang sama dengan acarbose.

#### **1.5. Manfaat Penelitian**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai daya inhibisi ekstrak air dari daun angsana (*Pterocarpus indicus* Willd.) terhadap enzim  $\alpha$ -glukosidase. Informasi ini selanjutnya dapat dimanfaatkan sebagai acuan untuk mengembangkan penggunaan ekstrak daun angsana sebagai obat antidiabetes dengan mekanisme kerja menghambat enzim  $\alpha$ -glukosidase.