

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1` Latar Belakang

Diabetes mellitus berasal dari bahasa Yunani yaitu *diabetes* yang mempunyai arti pipa air melengkung (*syphon*). Penderita diabetes diindikasikan dengan keadaan dimana terjadi produksi urin yang berlebihan. *Diabetes mellitus* terjadi diawali dengan adanya gangguan metabolisme lipid, karbohidrat, dan protein sehingga terjadi hiperglikemia. Kondisi hiperglikemia akan berkembang menjadi *diabetes mellitus* dan berbagai macam komplikasinya (Nugroho, 2006).

Diabetes mellitus merupakan suatu penyakit yang mempunyai ciri yaitu terjadi hiperglikemik kronis, gangguan metabolisme karbohidrat, lemak dan protein. Pasien disebut menderita *diabetes mellitus* apabila memiliki kadar gula darah >200 mg/dL. Gangguan metabolisme yang berhubungan dengan patofisiologis dengan komplikasi mikrovaskuler yang spesifik merupakan salah satu hal yang terjadi pada orang yang terkena *diabetes mellitus*. Penyakit *diabetes mellitus* dapat berkembang menjadi beberapa penyakit komplikasi lain seperti neuropati, komplikasi pada kehamilan, dan memperparah kondisi infeksi (Nugroho, 2006).

Orang yang telah terserang *diabetes mellitus* memiliki gejala *polydipsi* (banyak minum), *polyfagia* (banyak makan) dan *polyuria* (banyak kencing). Penyakit *diabetes mellitus* dapat menimbulkan komplikasi penyakit lainnya, seperti penyakit kardiovaskular yaitu stroke, hipertensi dan mempunyai resiko terkena serangan jantung yang lebih tinggi daripada orang normal pada umumnya (Badan POM RI, 2010).

Diabetes mellitus dibagi menjadi 2 kategori utama yaitu *diabetes mellitus* tipe I dan *diabetes mellitus* tipe II (Nugroho, 2006). *Diabetes mellitus* tipe I disebut juga diabetes dengan ketergantungan pada insulin. Penyakit ini disebabkan karena kurangnya sekresi insulin pada tubuh. *Diabetes mellitus* tipe II disebabkan karena penurunan sensitivitas jaringan target terhadap efek metabolik resistensi insulin. Resistensi insulin ini dapat mengganggu penggunaan dan penyimpanan karbohidrat pada tubuh sehingga akan meningkatkan kadar gula darah dan merangsang peningkatan sekresi insulin sebagai upaya kompensasi pada tubuh (Guyton & Hall, 2006).

Diabetes mellitus merupakan penyakit yang sudah mendunia dan hampir dijumpai di setiap negara. Indonesia merupakan salah satu negara yang mempunyai penderita *diabetes mellitus* dengan angka yang cukup tinggi yaitu 8,4 juta jiwa setiap tahunnya dan diprediksikan akan terus meningkat hingga 21,3 juta jiwa pada tahun 2030. Indonesia merupakan urutan ke-4 setelah India, China dan Amerika yang mempunyai jumlah penderita diabetes terbanyak di dunia (Badan POM RI, 2010).

Penyakit *diabetes mellitus* merupakan salah satu penyakit kronik yang tidak dapat disembuhkan. Penggunaan obat terus menerus merupakan salah satu pilihan utama pada pasien penderita *diabetes mellitus*. Obat-obat sintetik yang sering digunakan untuk terapi pasien penderita *diabetes mellitus* adalah obat-obat dari golongan sulfonilurea, biguanid dan acarbose (Sutjiatmo, 2011).

Masyarakat modern sekarang banyak menggunakan obat-obat antidiabetes oral sintetis dikarenakan obat-obat antidiabetes oral dapat memberikan efek yang cepat dan praktis dalam penggunaannya. Contoh obat-obat antidiabetes oral yang sering digunakan adalah klorpropamid,

glikazid, glibenklamid, glipizid, glikuidon, metformin hidroklorida dan masih banyak lainnya (Badan POM, 2010).

Metformin adalah salah satu obat oral antidiabetes dari turunan biguanida yang merupakan salah satu alternatif obat dari turunan biguanida yang aman digunakan karena tidak dimetabolisme di hati dan dikeluarkan dalam bentuk tidak berubah pada ginjal (Siswandono dan Sukardjo, 2008). Metformin mempunyai dosis maksimum sebesar 2,5 gram per hari dalam tiga dosis yang digunakan bersamaan dengan saat makan. Metformin mempunyai aktivitas farmakologi dapat menurunkan kadar glukosa dengan cara mengurangi produksi glukosa plasma dengan mengurangi absorpsi glukosa pada usus (Goodman & Gilman, 2007). Metformin merupakan salah satu obat hipoglikemik oral (OHO) yang menjadi alternatif pilihan utama dalam pengobatan penyakit *diabetes mellitus* tipe II. Untuk meningkatkan *goal therapy* pada penderita *diabetes mellitus* dapat diberikan dua atau lebih obat yang berbeda jenis pada waktu bersamaan yang secara tidak langsung dapat saling berinteraksi untuk mencapai efek obat yang diinginkan (Syamsul, Nugroho, dan Pramono, 2011).

Obat oral antidiabetes lain yang seringkali digunakan adalah glibenklamid. Nama lain dari glibenklamid adalah gliburid. Glibenklamid merupakan obat oral antidiabetes turunan sulfonilurea. Glibenklamid dapat merangsang pankreas untuk menghasilkan insulin dan membantu penggunaan insulin secara efisien oleh tubuh sehingga dapat menurunkan kadar gula darah dalam tubuh (Badan POM, 2010).

Penggunaan obat-obat antidiabetes oral sintetis dapat memberikan efek yang diinginkan dengan cepat, di samping memiliki beberapa keunggulan obat – obatan diabetes sintetis oral mempunyai beberapa efek samping lain yang cukup besar sehingga menimbulkan komplikasi lain yang tidak diinginkan bila digunakan secara terus menerus atau apabila diminum

dalam dosis yang tidak tepat (berlebih) seperti peningkatan kerja ginjal yang dapat menimbulkan penyakit pada ginjal (gagal ginjal), meningkatkan kerja jantung, mempengaruhi kerja syaraf dan sebagainya. Efek samping yang cukup besar dari obat antidiabetes oral sintetis mengakibatkan antidiabetes oral tradisional dapat menjadi salah satu alternatif pilihan dalam pengobatan *diabetes mellitus* (Miladiyah, Purwono, dan Mustofa, 2003).

Obat tradisional di Indonesia atau biasa dikenal sebagai jamu telah digunakan untuk menjaga kesehatan dan mengatasi berbagai macam penyakit sejak dulu. Khasiat dari beberapa tanaman tradisional berdasarkan pada pengalaman empirik turun temurun. Berbagai macam penelitian yang telah dilakukan dan berbagai macam pengalaman empiris secara turun temurun, tanaman tradisional dapat digunakan untuk mengobati berbagai macam penyakit, salah satunya adalah *diabetes mellitus*. Tanaman obat tradisional yang dapat digunakan sebagai penurun kadar gula darah, contohnya tanaman pare, brotowali, temu ireng, sambiloto dan salam. Penelitian tentang daun salam dan herba sambiloto telah banyak dilakukan. Contoh-contoh penelitian tentang daun salam dengan menggunakan ekstrak air yang pernah dilakukan antara lain daun salam sebagai obat herbal yang dikombinasikan dengan biji jinten hitam sebagai obat herbal terstandar asam urat (Muhtadi *et al.*, 2012), pengaruh pemberian ekstrak daun salam terhadap kadar trigliserida serum tikus jantan galur wistar hiperlipidemia (Hardhani, 2008), uji aktivitas infusum daun salam terhadap pertumbuhan bakteri *Escherichia coli* secara *in vitro* (Dewanti dan Wahyudi, 2011). Penelitian tentang ekstrak etanol daun salam yang pernah dilakukan adalah efek antidiare ekstrak etanol daun salam (*Syzygium polyanthum*) terhadap mencit galur *swiss webster* jantan (Tambunan, 2009), pengaruh pemberian ekstrak daun salam (*Eugenia polyantha*) terhadap kadar kolesterol total serum tikus jantan galur wistar hiperlipidemia (Riansari, 2008). Penelitian

yang pernah dilakukan tentang ekstrak air herba sambiloto adalah variasi dosis ekstrak sambiloto (*Andrographis paniculata* Ness) terhadap kadar kolesterol serum tikus (*Rattus norvegicus*) dengan diet kuning telur (Hafidhoh, 2012), pengaruh penggunaan sambiloto (*Andrographis paniculata* Ness) terhadap kandungan residu aflatoksin dalam hati itik dan hubungannya dengan aflatoksikosis (Rachmawati dan Helmi, 2006), daya hambat perasan daun sambiloto terhadap pertumbuhan bakteri *Escherichia coli* (Sawitti, Mahatmi, dan Besung., 2013). Contoh penelitian tentang ekstrak etanol sambiloto yang pernah dilakukan antara lain pengaruh pemberian ekstrak daun sambiloto (*Andrographis paniculata* Ness.) terhadap struktur mikroanatomi hepar dan kadar glutamate piruvat transaminase serum mencit (*Mus musculus* L.) yang terpapar diazonin (Wulandari, 2006), efek hipoglikemi dan proteksi fungsi pankreas ekstrak etanol daun sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm.f.) Nees) pada mencit (*Mus musculus*) terinduksi aloksan, aktivitas antidiabetika ekstrak etanol herba sambiloto (*Andrographis paniculata* Ness (Acanthaceae)) (Yulinah, Sukrasno, dan Fitri., 2011) dan sebagainya. Wijaya Kusuma, dkk (2010) melakukan penelitian terhadap ekstrak air daun salam dan ekstrak air herba sambiloto terhadap penurunan kadar gula darah pada tikus putih jantan yang dibuat diabetes. Hasil penelitian itu menunjukkan dosis 200 mg ekstrak air daun salam dan ekstrak air herba sambiloto dapat menurunkan kadar gula darah pada tikus.

Umumnya penyebab munculnya *diabetes mellitus* tipe II cenderung terjadi dikarenakan obesitas. Pada orang yang obesitas terjadi ketidakseimbangan energi, yaitu lebih banyak kalori yang dikonsumsi daripada yang dibutuhkan mengakibatkan hipertrofi serta hyperplasia adipositi, dikarenakan pada tubuh pasien penderita *diabetes mellitus* tipe II secara tidak langsung merangsang inflamasi sehingga menghasilkan

mediator inflamasi seperti prostaglandin E_2 (PGE_2) atau sitokin seperti $TNF-\alpha$ dan Interleukin-1 ($IL-1$). Adanya lemak berlebih pada tubuh merangsang pembentukan sitokin karena dianggap sebagai benda asing dalam tubuh. Hal tersebut mengakibatkan konsekuensi sistemik intraselular berupa resistensi insulin pada adiposit, meningkatnya mediator inflamasi ($TNF-\alpha$) dan sebagainya (Lina *et al.*, 2011).

Pada peningkatan leukosit juga meningkatkan jumlah sel makrofag dan neutrofil sebagai media inflamator. Peningkatan jumlah makrofag dan neutrofil diperantarai oleh interaksi antara CD 11/CD 8 dan ICAM – 1 pada sel endotel sehingga menyebabkan terjadinya sumbatan pada kapiler dan iskemia jaringan yang akan menyebabkan komplikasi mikro dan makrovaskuler pada penderita *diabetes mellitus* (Baratawidjaja & Rengganis, 2010).

Dari latar belakang yang telah diuraikan di atas, maka akan dilakukan penelitian tentang pengaruh ekstrak air herba sambiloto (*Andrographis paniculata*) dan ekstrak air daun salam (*Syzygium polyanthum*) dalam memodulasi kadar $TNF-\alpha$, jumlah makrofag dan neutrofil pada hewan coba yang diinduksi aloksan. Obat yang digunakan untuk meningkatkan kadar gula darah pada penelitian ini adalah aloksan. Aloksan bekerja dengan cara merusak sel – sel beta pankreas sehingga menyebabkan *diabetes mellitus* tipe I. Hewan coba diinduksi dengan aloksan hingga menjadi diabetes lalu diberi ekstrak air herba sambiloto (*Andrographis paniculata*) dan ekstrak air daun salam (*Syzygium polyanthum*) selama 7 hari, kemudian diukur kadar $TNF-\alpha$, jumlah makrofag dan neutrofil nya.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan pada latar belakang yang telah dibuat, maka diperoleh rumusan masalah pada penelitian adalah:

1. Apakah pemberian ekstrak air herba sambiloto (*Andrographis paniculata*) dan ekstrak air daun salam (*Syzygium polyanthum*) dapat menurunkan kadar *TNF- α* pada tikus wistar jantan yang diinduksi aloksan?
2. Apakah pemberian ekstrak air herba sambiloto (*Andrographis paniculata*) dan ekstrak air daun salam (*Syzygium polyanthum*) dapat menurunkan jumlah makrofag pada tikus wistar jantan yang diinduksi aloksan?
3. Apakah pemberian ekstrak air herba sambiloto (*Andrographis paniculata*) dan ekstrak air daun salam (*Syzygium polyanthum*) dapat menurunkan jumlah neutrofil pada tikus wistar jantan yang diinduksi aloksan?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan pada latar belakang yang telah dibuat, maka tujuan daripada penelitian ini adalah:

1. Pemberian ekstrak air herba sambiloto (*Andrographis paniculata*) dan ekstrak air daun salam (*Syzygium polyanthum*) dapat menurunkan kadar *TNF- α* pada tikus wistar jantan yang diinduksi aloksan.
2. Pemberian ekstrak air herba sambiloto (*Andrographis paniculata*) dan ekstrak air daun salam (*Syzygium polyanthum*) dapat

menurunkan jumlah makrofag pada tikus wistar jantan yang diinduksi aloksan.

3. Pemberian ekstrak air herba sambiloto (*Andrographis paniculata*) dan ekstrak air daun salam (*Syzygium polyanthum*) dapat menurunkan jumlah neutrofil pada tikus wistar jantan yang diinduksi aloksan.

1.4 Hipotesis

Berdasarkan pada latar belakang yang telah dibuat, maka hipotesis yang dibuat adalah:

1. Pemberian ekstrak air herba sambiloto (*Andrographis paniculata*) dan ekstrak air daun salam (*Syzygium polyanthum*) dapat menurunkan kadar *TNF- α* pada tikus wistar jantan yang diinduksi aloksan.
2. Pemberian ekstrak air herba sambiloto (*Andrographis paniculata*) dan ekstrak air daun salam (*Syzygium polyanthum*) dapat menurunkan jumlah makrofag pada tikus wistar jantan yang diinduksi aloksan.
3. Pemberian ekstrak air herba sambiloto (*Andrographis paniculata*) dan ekstrak air daun salam (*Syzygium polyanthum*) dapat menurunkan jumlah neutrofil pada tikus wistar jantan yang diinduksi aloksan.

1.5 Manfaat Penelitian

Pada penelitian ini diharapkan dapat mengetahui efek penurunan kadar *TNF- α* dan penurunan jumlah makrofag dan neutrofil pada pemberian ekstrak air herba sambiloto (*Andrographis paniculata*) dan ekstrak air daun salam (*Syzygium polyanthum*) pada tikus wistar jantan yang diinduksi aloksan.