BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Diabetes diturunkan dari bahasa Yunani yaitu *diabêtês* yang berarti pipa air melengkung (*syphon*). Diabetes dinyatakan sebagai keadaan di mana terjadi produksi urin yang melimpah pada penderita. Diabetes mellitus merupakan suatu sindrom dengan terganggunya metabolisme karbohidrat, lemak dan protein yang pada gilirannya merangsang kondisi hiperglikemia. Kondisi hiperglikemia tersebut akan berkembang menjadi diabetes yang disebabkan oleh berkurangnya sekresi insulin atau penurunan sensitivitas jaringan terhadap insulin (Nugroho, 2006; Guyton & Hall, 2008).

Diabetes mellitus dibagi menjadi 2 kategori utama berdasarkan sekresi insulin endogen untuk mencegah munculnya ketoasidosis, yaitu (1) Diabetes mellitus tergantung insulin (IDDM = *insulin dependent diabetes mellitus*) atau tipe I, dan (2) Diabetes mellitus tidak tergantung insulin (NIDDM = *non-insulin dependent diabetes mellitus*) atau tipe II (Nugroho, 2006).

Diabetes mellitus (DM) tipe I diperantarai oleh degenerasi sel β Langerhans pankreas akibat infeksi virus, pemberian senyawa toksin, diabetogenik (streptozotosin, aloksan), atau secara genetik (*wolfram syndrome*) yang mengakibatkan produksi insulin sangat rendah atau berhenti sama sekali. Hal tersebut mengakibatkan penurunan pemasukan glukosa dalam otot dan jaringan adiposa. Pemberian insulin sangat penting pada pasien diabetes tipe I (Nugroho, 2006).

Diabetes mellitus (DM) tipe II dikaitkan dengan peningkatan konsentrasi insulin (*hiperinsulinemia*). Hal ini terjadi sebagai upaya

kompensasi sel β pankreas terhadap penurunan sensitivitas jaringan terhadap efek metabolisme insulin, yaitu suatu kondisi yang dikenal sebagai *resistensi insulin*. Penurunan sensitivitas insulin mengganggu penggunaan dan penyimpanan karbohidrat yang akan meningkatkan kadar gula darah (Guyton & Hall, 2008).

Penderita diabetes tipe II dalam jangka waktu yang lama juga akan menyebabkan kerusakan pada jaringan-jaringan tubuh. Salah satunya yaitu jaringan adiposa, sebab jaringan adiposa memiliki fungsi sebagai tempat penyimpanan energi, jaringan adiposa sub kutan membantu memberi bentuk permukaan tubuh, untuk menahan guncangan di bagian dalam tubuh, sebagai isolator panas tubuh, membantu mempertahankan posisi organ-organ tubuh pada tempatnya, dan sebagai sumber panas binatang berhibernasi yang dihasilkan oleh jaringan lemak coklat (Junqueira & Jose, 1980). Jaringan adiposa merupakan salah satu target kerja insulin. Pada jaringan adiposa, insulin berfungsi untuk memfasilitasi glukosa untuk masuk ke dalam sel-sel adiposa. Glukosa tersebut digunakan untuk mensintesis asam lemak sehingga tidak terjadi penumpukan asam lemak bebas dalam darah (Guyton & Hall, 2008).

Salah satu obat sintetik yang digunakan dalam pengobatan diabetes mellitus adalah metformin. Metformin merupakan obat sintetik turunan dari guanidin yang bekerja dengan mengurangi resistensi insulin. Metformin menurunkan kadar glukosa terutama dengan cara mengurangi produksi glukosa di hati dan meningkatkan kerja insulin pada otot dan lemak, juga dapat menurunkan glukosa plasma dengan cara mengurangi absorpsi glukosa dari usus (Goodman & Gilman, 2007). Metformin mengaktifasi enzim Adenosin Monofosfat Protein Kinase (AMPK) yang akan meningkatkan kadar adiponektin. Adiponektin merupakan protein yang berasal dari jaringan adiposa dan memiliki fungsi yang penting, yaitu

bermanfaat memperbaiki sensitivitas jaringan terhadap insulin. Metformin dapat meningkatkan kadar adiponektin secara bermakna di jaringan adiposa (Manaf *et al.*, 2009).

Pada umumnya metformin dapat mempengaruhi fungsi ginjal dan jantung sehingga hanya digunakan untuk penderita yang tidak menderita penyakit ginjal dan jantung (Siswandono & Soekardjo, 2008). Efek toksik yang paling sering pada metformin adalah pada saluran cerna (anoreksia, mual, muntah, keluhan abdominal, diare) dan terjadi sampai sebesar 20% pada pasien. Efek tersebut berhubungan dengan dosis, cenderung terjadi pada awal terapi dan seringkali bersifat sementara. Namun, penggunaan metformin mungkin harus dihentikan pada 3-5% pasien karena diare yang terus menerus (Katzung, 2002).

Seiring dengan berkembangnya jaman dan banyaknya penderita diabetes, menyebabkan banyak juga penelitian yang dilakukan untuk mengobati penyakit ini. Salah satunya adalah dengan pengobatan menggunakan bahan alam yang masih banyak digunakan oleh masyarakat secara turun temurun sebagai obat tradisional yang memiliki manfaat yang baik bagi kesehatan serta memiliki berbagai keuntungan karena lebih mudah dijangkau masyarakat, baik harga maupun ketersediaannya. Penggunaan obat bahan alam juga relatif aman serta memiliki efek samping yang kecil dibandingkan dengan obat sintetik karena masih bisa dicerna oleh tubuh. Salah satu tanaman yang berkhasiat sebagai obat bahan alam tersebut adalah *Pterocarpus indicus* Willd atau yang dikenal dengan nama Angsana atau Sana kembang. Secara tradisional, tanaman angsana digunakan masyarakat sebagai pengobatan disentri, diare, tuberkulosis, sakit kepala, luka dan sebagai pencahar. Di kepulauan Salomon, digunakan sebagai pengobatan disentri, menstruasi berat dan *gonorrhoea*. Di Malaysia, ekstrak akar angsana digunakan untuk mengobati luka, terapi sifilis dan

untuk pengobatan sariawan, sedangkan di Indonesia, daun mudanya telah digunakan dalam pengobatan bisul, borok, luka dan biang keringat (Thomson, 2006).

Angsana memiliki beberapa kandungan kimia antara lain narin, santalin, angolensin, pterocarpin, pterostilben homopterocarpin, prunetin (prunusetin), formonoetin, isoliquiritigenin, asam p-hydroxyhydratropic, pterofuran, pterocarpol, dan β -eudesmol (Duke, 1983). Pada angsana juga terdapat kandungan epicatechin yang berperan sebagai penurun glukosa darah, bekerja dengan meregenerasi sel β yang merupakan penghasil insulin dalam tubuh dan *converting* insulin menjadi proinsulin (Dahanukar *et al.*, 2000 ; Rao *et al.*, 2001).

Penelitian yang telah dilakukan sebelumnya mengenai pengujian aktivitas hipoglikemik ekstrak etanol 70% daun angsana (*Pterocarpus indicus* Willd) terhadap histopatologi sel otot tikus putih diabetes yang diinduksi dengan aloksan. Pemberian oral ekstrak etanol 70% diberikan dengan dosis 250 mg/kgBB, 500 mg/kgBB, dan 1000 mg/kgBB terhadap tikus putih diabetes. Selama 7 hari pemberian, didapatkan hasil bahwa dosis 250 mg/kgBB ekstrak etanol 70% daun angsana memberikan efek yang lebih baik terhadap penurunan kadar glukosa darah dengan persentase sebesar 73,12%, dibandingkan dengan pemberian dosis 500 mg/kgBB dan dosis 1000 mg/kgBB yang hanya memiliki persentase masing-masing sebesar 72,08% dan 67,77%. Pada dosis angsana 250 mg/kgBB juga memberikan efek perbaikan sel otot yang lebih besar yaitu dengan persentase sebesar 73,57% dibandingkan dengan dosis 500 mg/kgBB dan dosis 1000 mg/kgBB yang hanya memiliki persentase masing-masing sebesar 60,22% dan 23,53% (Juliana, 2013). Namun, pemberian tunggal ekstrak etanol 70% daun angsana ini dirasa masih belum menunjukkan efek

yang signifikan bagi penurunan kadar glukosa darah pada tikus, sehingga diperlukan pemberian obat sintetik seperti metformin.

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 (Syamsul *et al.*, 2011). Metformin salah satu OHO yang merupakan obat pilihan pertama pada pengatasan DM tipe 2. Dua atau lebih obat yang diberikan pada waktu yang sama dapat berubah efeknya secara tidak langsung atau dapat berinteraksi. Interaksi bisa bersifat potensiasi yaitu kedua obat saling memperkuat khasiatnya atau efeknya semakin berkurang karena terjadi interaksi obat yang satu mempengaruhi atau mengubah proses absorpsi, distribusi (ikatan protein), metabolisme dan ekskresi dari obat yang lainnya atau bekerja antagonis pada reseptor yang sama (Syamsul *et al.*, 2011).

Penelitian sebelumnya juga telah dilakukan efek terapi kombinasi metformin dengan ekstrak etanol 96% *Carica papaya* Linn pada tikus diabetes yang diinduksi aloksan. Pada penelitian tersebut digunakan dosis dengan tiga variasi, yaitu “*low-low*”, “*low-high*”, “*high-low*” dan “*high-high*”. Dimana dosis yang digunakan untuk metformin “*low*” adalah 50 mg/Kg dan “*high*” adalah 100 mg/Kg. Sedangkan untuk ekstrak daun pepaya digunakan dosis “*low*” adalah 5 mg/Kg dan “*high*” adalah 10 mg/Kg. Didapatkan hasil bahwa semua variasi dosis memberikan hasil penurunan kadar glukosa darah yang lebih baik yaitu untuk yang “*low-low*” sebesar $1,53 \pm 0,44$ mmol/L, dosis “*low-high*” sebesar $2,20 \pm 0,43$ mmol/L, dosis “*high-low*” sebesar $1,78 \pm 0,26$ mmol/L dan dosis “*high-high*” sebesar $1,83 \pm 0,45$ mmol/L, dibandingkan dengan pembanding metformin dengan dosis 50 mg/kg dan dosis 100 mg/kg yang hanya

memberikan hasil masing-masing sebesar $6,68 \pm 0,28$ mmol/L dan $5,55 \pm 0,65$ mmol/L. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak etanol 96% daun *Carica papaya* Linn memberikan efek sinergis dengan metformin pada penurunan glukosa darah (Fakeye *et al.*, 2007).

Penelitian lain yang telah dilakukan mengenai efek antidiabetes ekstrak metanol biji *Buchholzia coriacea* dan efek sinergis dengan metformin pada tikus, didapatkan hasil bahwa pada dosis 100, 200, 400 mg/kg pemberian ekstrak tunggal 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 persentase penurunan glukosa darah (PBGR) yang meningkat pada perlakuan hari ke-4 dan ke-7 yaitu masing-masing sebesar 73,4% dan 72,2%. Oleh karena itu, ekstrak metanol biji *Buchholzia coriacea* memiliki efek hipoglikemik potensial dan menunjukkan aksi sinergis dengan metformin, sebagai agen hipoglikemik oral yang standar (Okoye *et al.*, 2012).

Aloksan merupakan zat diabetogenik yang diinduksikan pada tikus putih jantan. Aloksan dapat digunakan secara intravena, intraperitoneal dan subkutan. Dosis intravena yang digunakan biasanya 65 mg/kgBB, sedangkan intraperitoneal dan subkutan adalah 2-3 kalinya. Aloksan secara cepat dapat mencapai pankreas, aksinya diawali oleh pengambilan yang cepat oleh sel β Langerhans. Pembentukan oksigen reaktif merupakan faktor utama pada kerusakan sel tersebut. Pembentukan oksigen reaktif diawali dengan proses reduksi aloksan dalam sel β Langerhans (Nugroho, 2006).

Berdasarkan beberapa penelitian di atas, maka pada penelitian ini akan dilakukan pengujian efektivitas pemberian metformin dengan ekstrak etanol 70% daun angkana (*Pterocarpus indicus* Willd) pada tikus putih

jantan galur Wistar yang diinduksi aloksan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas pemberian metformin 90 mg/kgBB dan ekstrak etanol *Pterocarpus indicus* Willd dosis 250 mg/kgBB dengan variasi perbedaan waktu pemberian metformin dan ekstrak etanol *Pterocarpus indicus* Willd pada perbaikan kerusakan jaringan adiposa tikus putih jantan diabetes yang diinduksi aloksan.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah efektivitas pemberian metformin dengan ekstrak etanol daun angkana (*Pterocarpus indicus* Willd) dapat memperbaiki kerusakan jaringan adiposa tikus diabetes yang diinduksi aloksan?

1.3. Tujuan Penelitian

Untuk mengetahui efektivitas pemberian metformin dengan ekstrak etanol daun angkana (*Pterocarpus indicus* Willd) dapat memperbaiki kerusakan jaringan adiposa tikus diabetes yang diinduksi aloksan dengan pengaruh perbedaan waktu pemberian.

1.4. Hipotesis Penelitian

Pemberian metformin dan ekstrak etanol daun angkana (*Pterocarpus indicus* Willd) dapat memperbaiki kerusakan jaringan adiposa tikus diabetes yang diinduksi aloksan, lebih baik dibandingkan dengan pemberian tunggal ekstrak etanol daun angkana.

1.5. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat mengetahui efektivitas pemberian metformin dan ekstrak etanol daun angkana (*Pterocarpus indicus* Willd) serta untuk mengetahui pengaruh waktu pemberian metformin dan ekstrak angkana yang efektif untuk memperbaiki kerusakan jaringan adiposa tikus diabetes yang diinduksi aloksan. Selanjutnya dapat dimanfaatkan sebagai acuan untuk mengembangkan penggunaan ekstrak tanaman dengan obat diabetes.