

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus merupakan salah satu penyakit kronis yang paling banyak dialami penduduk di dunia dan menempati urutan keempat penyebab kematian pada berbagai negara berkembang. Diabetes melitus adalah sekelompok penyakit metabolik kompleks yang ditandai dengan hiperglikemia kronis akibat kerusakan dari sel-sel beta pankreas sehingga tidak dapat menghasilkan hormon insulin (hormon yang berfungsi mengatur kadar glukosa darah) akibat gangguan pada sekresi insulin, aksi insulin atau keduanya sebagai hormon anabolik. Penyakit ini muncul karena adanya defisiensi insulin absolut yang disebabkan oleh lesi atau nekrosis sel beta langerhans, hilangnya fungsi sel beta disebabkan oleh infeksi virus, kerja toksin kimia, atau umumnya melalui kerja antibodi autoimun yang dituasalahkan untuk melawan sel beta. Akibat dari destruksi sel beta pankreas gagal berespon terhadap masukan glukosa (Okur, Karantas and Siafaka, 2017). Beberapa pasien diabetes seringkali tidak menunjukkan gejala penyakit terutama pada pasien dengan diabetes melitus tipe 2 di tahun-tahun awal penyakit. Secara umum pasien dengan diabetes dapat mengalami polyuria, polydipsia, polyphagia, penurunan berat badan, dan penglihatan kabur. Diabetes yang tidak terkontrol dapat memburuk dan menyebabkan kematian akibat ketoasidosis atau sindrom hiperosmolar non ketotik (Kharroubi and Darwish, 2015).

Menurut hasil penelitian Saeedi *et al.* (2019) persentase penderita diabetes sebesar 9,3%, dimana hampir setengah miliar orang dewasa dengan rentang usia 20-79 tahun menderita diabetes dan berpotensi terjadi di negara berpenghasilan rendah atau menengah. Dalam waktu 10 tahun jumlah orang

dewasa dengan diabetes melitus meningkat 62 %, dari 285 juta di tahun 2009 menjadi 463 juta di tahun 2019. Jumlah ini diperkirakan akan terus meningkat menjadi 578 juta (10,2 %) pada tahun 2030 dan 700 juta (10,9 %) pada tahun 2045. Secara global, diamati persentase pria dengan diabetes lebih besar yaitu 9,6 % dari pada persentase wanita sebesar 9,0 %. Indonesia sendiri, pada tahun 2015 menempati peringkat 7 dunia untuk prevalensi penderita diabetes. Hasil riskesdas 2018 menunjukkan bahwa menurut diagnosa dokter prevalensi penderita diabetes melitus di Indonesia umur  $\geq 15$  tahun sebesar 2 %. Angka ini mengalami peningkatan dibandingkan hasil riskesdas pada tahun 2013 dimana prevalensi pasien umur  $\geq 15$  sebesar 1,5 %. Prevalensi diabetes melitus menurut hasil pemeriksaan darah meningkat dari tahun 2013 sebesar 6,5 % menjadi 8,5 %. Angka peningkatan tersebut menunjukkan bahwa hanya 25% orang yang mengetahui dirinya menderita diabetes. Rata-rata hampir seluruh provinsi mengalami peningkatan prevalensi diabetes melitus dari tahun 2013 sampai 2018, kecuali provinsi Nusa Tenggara Timur (KemenKes RI, 2018).

Dua jenis diabetes melitus yang paling banyak dikenal masyarakat adalah DM tipe 1 dan tipe 2. DM tipe 1 dikenal sebagai *insulin dependent* diabetes melitus biasanya terlihat pada anak-anak dan dewasa muda yang disebabkan oleh kerusakan sel beta pankreas sehingga terjadi gangguan produksi insulin akibat penyakit autoimun atau idiopatik. DM tipe 2 dikenal sebagai *non-insulin dependent* diabetes melitus adalah diabetes yang paling umum dan ditandai dengan adanya resistensi insulin. Kondisi pasien dengan DM tipe 2 jangka panjang menyebabkan stres yang berkepanjangan pada sel beta pankreas (Dipiro, 2015). Adanya komplikasi pada pasien diabetes melitus dikaitkan dengan adanya stres oksidatif. Kondisi stres oksidatif yang diinduksi hiperglikemia pada diabetes melitus biasa dikaitkan dengan peningkatan apoptosis sel endotel secara *in vitro* dan *in vivo* yang dibuktikan

dengan berbagai penelitian yang menunjukkan adanya peningkatan pembentukan radikal bebas dan penurunan kapasitas antioksidan (Rambhade *et al.*, 2010). Mekanisme ROS dalam membuat kerusakan jaringan pada kondisi hiperglikemia dipercepat dengan empat mekanisme molekuler penting yaitu aktivasi protein kinase C (PKC), peningkatan jalur heksosamin, peningkatan produk akhir glikasi (AGE) dan peningkatan jalur poliol (Bajaj dan Khan, 2012). Di dalam sel kondisi hiperglikemia tersebut akan merangsang over produksi superoksida pada mitokondria dan over produksi nitric oxide (NO). Produksi superoksida berlebih yang disertai dengan peningkatan NO akan mendukung terbentuknya oksidan peroksinitrit yang kuat, yang dapat merusak DNA. Adanya kerusakan pada DNA ini selanjutnya akan menstimulasi aktivasi dari enzim polinuklear polimerase (PARP) sehingga terjadi penurunan aktivitas *glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase* (GAPDH) dan menghasilkan disfungsi endotel yang pada gilirannya akan menyebabkan komplikasi pada diabetes melitus (Ceriello *and* Tetsa, 2009).

Diabetes melitus bukan merupakan penyakit yang sangat menakutkan, hanya perlu pengendalian agar penderita dapat hidup dengan diabetes. Pengobatan diabetes dalam jangka waktu yang lama tentu membutuhkan biaya yang besar dengan pemberian obat secara berkala. Terapi farmakologi dengan obat modern pada penderita diabetes melitus terdiri atas hipoglikemik oral, injeksi insulin serta injeksi antidiabetes lain. Salah satu contoh obat antidiabetes oral yang sering digunakan oleh masyarakat yaitu glibenklamid dari golongan sulfonilurea. Glibenklamid digunakan untuk mengobati hiperglikemik *non insulin dependent diabetes melitus* (DM tipe 2). Mekanisme kerja dengan menghambat ATP sensitif kalium *channel* di dalam sel  $\beta$  pankreas. Efek samping obat antidiabetes oral golongan sulfonilurea oral mempunyai efek reaksi alergi pada kulit,

hipoglikemik, kolestasis, anemia aplastik, anemia hemolitik. Hipoglikemia sendiri dapat menyebabkan penderita syok, kejang, koma bahkan kematian. Efek samping hipoglikemia yang fatal pada glibenklamid biasanya terjadi pada penderita usia lanjut yang telah lama mengkonsumsi glibenklamid disertai dengan kelainan hepar dan ginjal (Dipiro, 2015).

Ditinjau dari banyaknya efek samping yang ditimbulkan dan tidak diharapkan oleh sebagian besar penderita, maka dilakukan penelitian yang bertujuan untuk mengetahui mekanisme kerja serta potensi tanaman obat daun salam (*Syzygium polyanthum*) yang mendekati proses fisiologi tubuh dalam menurunkan kadar gula darah, memperbaiki penggunaan glukosa dalam tubuh, menurunkan onset dan progresifitas dari diabetes melitus, toksisitas rendah dan efektif dengan pemberian secara oral. WHO telah merekomendasikan penggunaan obat tradisional termasuk herbal dalam pemeliharaan kesehatan masyarakat, pencegahan dan pengobatan penyakit, terutama untuk penyakit kronis, degeneratif dan kanker. Selain itu, WHO juga mendukung upaya-upaya dalam peningkatan keamanan dan khasiat dari obat tradisional (Hannan *et al.*, 2015). *World Health Organization* memperkirakan bahwa 80% masyarakat di Asia dan Afrika bergantung pada pengobatan tradisional untuk perawatan kesehatan. Bagian tanaman yang digunakan mulai dari bunga, daun, buah serta akar tumbuhan yang memiliki kandungan zat kimia yang berguna untuk mencegah, merendahkan dan mengobati penyakit.

Salah satu obat tradisional yang digunakan sebagai antidiabetes adalah daun salam. Daun salam (*Syzygium polyanthum*) merupakan tanaman yang mempunyai manfaat sebagai antidiabetes. Kandungan kimia pada daun salam antara lain tanin, minyak atsiri, eugenol dan flavonoid. Mekanisme flavonoid sebagai hipoglikemik diduga dapat menghambat reabsorpsi glukosa pada ginjal dan meningkatkan kelarutan glukosa sehingga mudah

diekskresikan melalui urin. Flavonoid dapat mencegah komplikasi dan progresifitas diabetes melitus dengan cara membersihkan radikal bebas yang merusak sel  $\beta$  pankreas, memutus rantai reaksi radikal bebas, mengikat ion logam (kelating) dan memblokir jalur poliol dengan menghambat enzim aldose reduktase. Senyawa lain yang terkandung dalam ekstrak daun salam adalah tanin. Tanin yang dapat terhidrolisis terdiri dari ellagitanin dan gallotanin, dimana ellagitanin dengan beberapa turunannya (lagerstroemia, flosin B, reginin A) mempunyai sifat yang mirip dengan hormon insulin (*Insulin-like compound*) yang mampu meningkatkan transport glukosa ke dalam sel adiposa secara *in-vitro*. Tanin diketahui dapat memacu metabolisme glukosa dan lemak sehingga timbunan kedua sumber kalori ini dalam darah dapat dihindari. Tanin juga mempunyai aktivitas antioksidan dan aktivitas hipoglikemik yaitu dengan meningkatkan glikogenesis. Selain itu tanin juga mempunyai kemampuan sebagai astringent atau pengkhat yaitu dapat mengerutkan membran epitel usus halus sehingga mengurangi penyerapan sari makanan dan menghambat asupan glukosa sehingga laju peningkatan glukosa darah tidak terlalu tinggi. Eugenol yang terkandung dalam daun salam merupakan senyawa dengan aktivitas antioksidan yang mirip dengan *α-tocopherol* yang mampu melindungi membran sel dari proses lipid peroksidase. Senyawa antioksidan yang dimiliki daun salam inilah yang mampu memperbaiki kerusakan sel  $\beta$  pankreas serta memberikan perlindungan pada sel yang masih sehat, sehingga produksi insulin dapat kembali normal dan kadar glukosa darah menjadi normal (Sukmawati, Emelda dan Astriani, 2018).

Pengujian dilakukan menggunakan hewan uji tikus wistar karena kelengkapan organ dan susunan darahnya mendekati manusia, relatif resisten terhadap infeksi, bersifat tenang dan mudah ditangani, ekonomis serta mudah diperoleh dalam jumlah yang banyak. Penggunaan tikus jantan berdasarkan

pertimbangan dimana tikus jantan tidak memiliki hormon estrogen serta kestabilan hormon yang lebih baik dibandingkan tikus betina. Walaupun demikian hasil penelitian masih dapat dipengaruhi oleh faktor variasi biologis (faktor yang tidak dapat dihilangkan) dari hewan uji (Suhendi dkk., 2011). Pada penelitian ini, tikus wistar diberikan injeksi aloksan dan diamati kenaikan kadar glukosa darah puasa ( $\geq 120$  mg/dL = diabetes). Pemilihan aloksan sebagai agen penginduksi diabetes karena aloksan bekerja dengan cara merusak sel  $\beta$  pankreas sehingga kadar glukosa darah menjadi tidak terkendali (Radenkovic, Stojanovic *and* Prostran, 2015).

Tujuan penelitian ini adalah mengetahui efektivitas penurunan kadar glukosa darah dan pengaruh ekstrak terhadap berat badan tikus pada pemberian ekstrak etanol daun salam. Penurunan kadar glukosa darah yang dipengaruhi oleh ekstrak etanol daun salam tersebut diharapkan dapat dijadikan alternatif pemilihan obat antidiabetes yang lebih efektif dengan efek samping yang lebih kecil serta harga yang relatif murah. Selain itu pemahaman mengenai obat dari bahan alam terutama daun salam juga semakin meningkat. Daun salam yang biasanya dikenal sebagai bahan masakan dapat digunakan juga sebagai bahan obat khasiat menurunkan kadar glukosa darah.

## **1.2 Rumusan Masalah**

1. Apakah ekstrak etanol daun salam (*Syzygium polyanthum*) dapat menurunkan kadar glukosa darah dan memodulasi parameter berat badan tikus diabetes yang diinduksi aloksan?
2. Apakah semakin besar dosis ekstrak etanol daun salam (*Syzygium polyanthum*) akan semakin besar menurunkan kadar glukosa darah dan memodulasi parameter berat badan tikus?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

1. Untuk mengetahui efektivitas antidiabetik ekstrak etanol daun salam (*Syzygium polyanthum*) dalam menurunkan kadar glukosa darah dan memodulasi parameter berat badan pada tikus diabetes yang diinduksi aloksan.
2. Untuk mengetahui dosis ekstrak etanol daun salam (*Syzygium polyanthum*) yang paling baik dalam menurunkan glukosa darah dan memodulasi parameter berat badan tikus diabetes yang diinduksi aloksan.

## **1.4 Hipotesis Penelitian**

1. Ekstrak etanol daun salam (*Syzygium polyanthum*) dapat menurunkan kadar glukosa darah dan memberikan pengaruh pada parameter berat badan pada tikus diabetes yang diinduksi aloksan.
2. Semakin besar dosis pemberian maka semakin besar efektivitas antidiabetik dalam menurunkan kadar glukosa darah dan memberikan pengaruh pada parameter berat badan pada tikus diabetes yang diinduksi aloksan.

## **1.5 Manfaat Penelitian**

1. Dapat memberikan informasi mengenai efektivitas antidiabetik ekstrak etanol daun salam terhadap tikus diabetes yang diinduksi aloksan.
2. Dapat memberikan informasi mengenai variasi dosis ekstrak daun salam (*Syzygium polyanthum*) terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus diabetes yang diinduksi aloksan.
3. Dapat memberikan terapi alternatif kepada masyarakat yang efektif dengan harga yang terjangkau dan efek samping yang kecil.