

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Dewasa ini, lebih dari 125 juta masyarakat di dunia menderita penyakit diabetes melitus (WHO, 2011). Diabetes melitus adalah suatu penyakit yang disebabkan oleh defisiensi insulin baik absolut maupun relatif (Kurt *et al.*, 2012). Diabetes melitus merupakan suatu sindrom yang ditandai dengan hiperglikemia, perubahan metabolisme lipid, karbohidrat dan protein, dan peningkatan resiko komplikasi penyakit pembuluh darah (Goodman & Gilman, 2012). Diabetes melitus tergolong penyakit yang diderita sepanjang hidup, tidak dapat disembuhkan hanya dapat dihambat gejalanya dan dicegah adanya komplikasi sehingga kualitas hidup pasien meningkat (Yousefi *et al.*, 2013).

Menurut data dari *World Health Organization* (WHO) prevalensi diabetes melitus di dunia diperkirakan akan terus meningkat dari tahun ke tahun. Pada tahun 2000 prevalensi diabetes melitus di dunia adalah 2,8% dan diperkirakan menjadi 4,4% pada tahun 2030 (Wild *et al.*, 2004). Selain itu menurut hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2007 menyebutkan bahwa diabetes melitus merupakan penyebab kematian nomor 6 di Indonesia. Di Indonesia prevalensi diabetes melitus tertinggi terdapat di Kalimantan Barat dan Maluku Utara yaitu masing-masing 11,1%, Riau 10,4% dan NAD 8,5%. Sementara itu prevalensi diabetes melitus terendah terdapat di Papua 1,7% yang diikuti NTT 1,8% (Depkes RI, 2009).

Diabetes melitus diklasifikasikan menjadi dua yaitu diabetes melitus (DM) tipe I dan diabetes melitus (DM) tipe II. DM

tipe I adalah diabetes yang disebabkan oleh rusaknya sel beta pankreas pada pulau langerhans (*Islet Langerhans*) yang disebabkan oleh penyakit otoimun atau infeksi virus dari penderita (Ganong, 2003), sedangkan DM tipe II disebabkan karena penurunan sensitifitas jaringan target terhadap efek metabolik insulin atau biasa disebut resistensi insulin (Guyton & Hall, 2007).

Penderita yang menderita diabetes tipe II dapat berpotensi menjadi diabetes tipe I, hal ini disebabkan karena insulin yang dikeluarkan oleh sel beta pankreas banyak tetapi karena reseptor insulin tidak bisa menangkap maka insulin di dalam sirkulasi darah semakin meningkat. Peningkatan jumlah insulin yang diproduksi oleh sel beta pankreas ini akan menyebabkan cadangan sel beta pankreas akan melampaui batas dan semakin lama dapat merusak sel beta pankreas itu sendiri (Ganong, 2003).

Diabetes melitus dapat diobati dengan pemberian injeksi insulin dan obat oral antidiabetik (OAD), tetapi karena efek samping yang ditimbulkan oleh obat sintetik sangat besar maka masyarakat lebih beralih menggunakan obat bahan alam yang digunakan secara turun temurun untuk mengobati suatu penyakit. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Lakshmidēvi *et al.* (2011) tanaman yang dapat digunakan untuk terapi diabetes melitus yaitu *Acacia Arabica* (Lam) Wild., *Allium cepa* L., *Allium sativum* L., *Aloe barbadensis* Mill., *Aloe vera* (L) Burm., *Andrographis paniculata* Burm., *Annona squamosa* (L), *Azadirachta-indica* A. Juss., *Bixa orellana* L., *Brassica nigra* (L) Koch., *Cassia auriculata* L., *Catharanthus roseus* (L) G.Don.

Obat oral antidiabetik (OAD) untuk terapi diabetes melitus memiliki berbagai mekanisme kerja. Salah satu mekanisme kerja dari obat oral antidiabetik adalah menghambat secara kompetitif

kerja dari enzim alfa glukosidase (Goodman & Gilman, 2012) dimana alfa glukosidase merupakan suatu kelompok enzim hidrolase yang berfungsi untuk memecah karbohidrat kompleks (oligosakarida dan disakarida) menjadi gula sederhana atau monosakarida (Chiba, 1997). Penghambatan terhadap enzim alfa glukosidase ini akan mereduksi penyerapan glukosa darah setelah makan (*post prandial*) dan juga memperlama absorpsi karbohidrat pada usus halus sehingga peningkatan dari total glukosa darah dan rata-rata glukosa darah per hari akan menurun (Kurt *et al.*, 2012). Contoh obat dengan penghambatan terhadap enzim alfa glukosidase adalah acarbose. Acarbose ditujukan untuk terapi diabetes melitus terhadap pasien dengan kadar gula darah yang tidak terkontrol (Rosenbaum, 2002).

Di dunia terdapat beberapa tanaman yang telah diteliti memiliki aktivitas terhadap enzim alfa glukosidase. Tanaman yang telah diteliti tersebut di antaranya *Neptunia oleracea* dengan IC_{50} 19,09 ppm (Lee *et al.*, 2013), *Vatica pauciflora* Blume. dengan IC_{50} 93,46 ppm (Riris, 2014), *Sesamum indicum* Linn. dengan IC_{50} 375 ± 5 ppm (Reshma, 2012), *Picralima nitida* (Stapf). dengan IC_{50} $6,15 \pm 0,83$ ppm (Kazeem, 2013), *Hibiscus sabdariffa*, *Chrysantemum indicum*, *Morus alba*, *Clitoria ternatea* (Adisakwattana & Chanathong, 2011), *Carica papaya*, *Centella asiatica* (Loh & Hadira, 2011), *Momordica carantia* (Pujiyanto & Ferniah, 2010) dan *Andrographis paniculata* (Burn.F.) Ness (Syamsul, Nugroho, & Pramono, 2011).

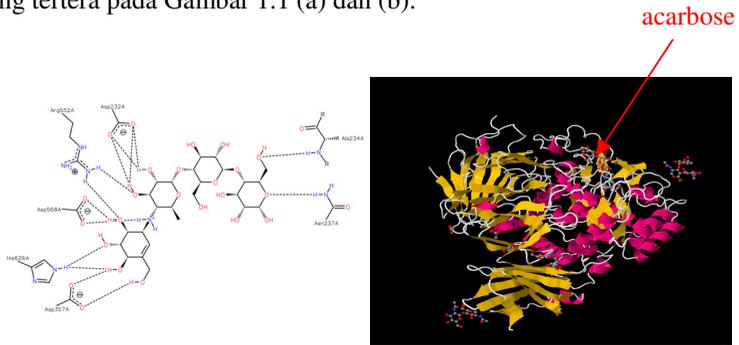
Selain tanaman di atas, tanaman lain yang telah diteliti memiliki efek hipoglikemik pada tikus diabetes adalah daun angšana (*Pterocarpus indicus* W.) (Babur, 2009). Selain adanya efek hipoglikemi, pada penelitian yang dilakukan oleh Hendra dan Caroline pada tahun 2012, Juliana (2013) serta Pratiwi pada tahun 2014

diketahui bahwa daun angšana juga mempunyai efek terhadap perbaikan jaringan antara lain sel hepar, sel otot, sel β -pankreas dan jaringan adipose pada tikus diabetes. Tanaman angšana memiliki kandungan kimia antara lain epikatekin, flavon, isoflavon, saponin, terpenoid, narin, santalin dan angolensin, pterocarpin, pterostilben, homopterocarpin, prunetin (prunusetin), formonoetin, isoliquiritigenin, asam *p*-hidroksihidratop, pterofuran, pterocarpol, dan eudesmol (Fatimah, 2004). Berdasarkan hasil-hasil penelitian tersebut dapat disimpulkan bahwa angšana (*Pterocarpus indicus* W.) memiliki potensi sebagai obat antidiabetes, tetapi belum pernah dilakukan pengujian terhadap mekanisme kerja angšana sebagai obat antidiabetes. Oleh karena itu pada penelitian ini akan dilakukan uji daya inhibisi ekstrak etanol daun angšana terhadap enzim alfa glukosidase, sebagai salah satu mekanisme kerja sebagai obat antidiabetes.

Ekstrak etanol daun angšana diprediksi mampu menghambat enzim alfa glukosidase karena beberapa kandungan kimia dari angšana seperti epikatekin, flavon dan isoflavon yang merupakan senyawa flavonoid. Pada penelitian terdahulu yang dilakukan oleh Kazeem *et al.* (2013) terhadap ekstrak etanol *B. sapida* disebutkan bahwa ekstrak etanol *B. sapida* memiliki potensi dalam menghambat enzim alfa glukosidase disebabkan oleh kandungan senyawa flavonoid yang terdapat pada ekstrak.

Selain itu epikatekin, flavon dan isoflavon kaya akan gugus hidroksi (-OH) yang merupakan gugus farmakofor dari acarbose yang telah digunakan sebagai obat antidiabetes oral sintetik. Informasi peran gugus hidroksi (-OH) sebagai farmakofor diperoleh dari PDB (*Protein Data Bank*) nomor 3W37 dimana interaksi antara alfa glukosidase dari gula bit dengan acarbose menunjukkan bahwa adanya

interaksi yang terbentuk antara acarbose dengan sisi aktif enzim adalah melalui ikatan hidrogen yang melibatkan atom O, N, dan H seperti yang tertera pada Gambar 1.1 (a) dan (b).



Gambar 1.1. (a) interaksi antara alfa glukosidase dari gula bit dengan acarbose, (b) Struktur sekunder dari interaksi antara alfa glukosidase dari gula bit dengan acarbose (<http://www.rcsb.org/pdb/explore/explore.do?structureId=3W37>)

Penggunaan obat bahan alam secara tunggal tidak direkomendasikan oleh komite etik Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Hal ini disebabkan karena penyakit diabetes melitus merupakan suatu penyakit kronis yang dalam penatalaksanaannya harus menggunakan obat oral antidiabetik (OAD) sintetik (Syamsul, Nugroho, & Pramono, 2011). Oleh karena itu peneliti melakukan kombinasi antara obat bahan alam dengan obat sintetik dengan tujuan untuk menguji daya inhibisi terhadap enzim alfa glukosidase serta untuk mengetahui efektivitas pemberian dari terapi kombinasi apakah bersifat saling memperkuat (sinergis), aditif, atau antagonis dalam menghambat enzim alfa glukosidase.

Sebelumnya telah dilakukan penelitian tentang kombinasi antara obat bahan alam dengan obat sintetik. Penelitian tersebut adalah

kombinasi antara ekstrak etanol daun angkana (*Pterocarpus indicus* W.) dan metformin (Pratiwi, 2014) pada tikus diabetes yang diinduksi aloksan. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa kombinasi tidak memberikan efek sinergis pada perbaikan jaringan jika dibandingkan dengan pemberian ekstrak etanol daun angkana (*Pterocarpus indicus* W.) tunggal. Selain itu, penelitian lain yang telah dilakukan mengenai kombinasi *Syzygium cumini* dan acarbose (Kedarinath, Nagpal, & Kumar, 2012) pada tikus diabetes memberikan hasil bahwa kombinasi memiliki efek dalam menurunkan resiko terjadinya komplikasi sekunder yaitu nefropati.

Pada penelitian yang lain Gao *et al.* (2013) melakukan kombinasi antara ekstrak teh hijau (GTE), polifenol teh hijau (GTP) atau *epigallocatechin gallate* (EGCG) dengan acarbose secara *in vitro*. Hasil penelitian dari kombinasi menunjukkan adanya efek sinergis dalam peningkatan daya inhibisi terhadap enzim alfa glukosidase. Nilai-nilai IC_{50} dari kombinasi adalah $2291,587 \pm 13,014$ ppm (GTE dan acarbose), $1925,614 \pm 9,875$ ppm (GTP dan acarbose) dan $1906,454 \pm 6,892$ ppm (EGCG dan acarbose) dimana masing-masing nilai IC_{50} kombinasi menunjukkan nilai yang lebih tinggi jika dibandingkan dengan nilai IC_{50} acarbose tunggal yaitu $4822,783 \pm 26,024$ ppm.

Berdasarkan beberapa penelitian diatas maka pada penelitian ini akan dilakukan kombinasi ekstrak etanol daun angkana (*Pterocarpus indicus* W.) dengan acarbose secara *in vitro* dengan metode spektrofotometri dengan tujuan untuk menguji potensi dari ekstrak etanol daun angkana sebagai antidiabetes dalam menghambat enzim alfa glukosidase. Potensi penghambatan enzim alfa glukosidase tersebut dievaluasi berdasarkan hasil nilai IC_{50} ekstrak etanol daun angkana dan acarbose. Disamping itu juga akan diuji apakah kombinasi

ekstrak etanol daun angšana dan acarbose akan memberikan efek sinergis, aditif atau antagonis pada penghambatan enzim alfa glukosidase.

1.2. Perumusan Masalah

1. Apakah ekstrak etanol daun angšana (*Pterocarpus indicus* W.) memiliki daya inhibisi terhadap enzim alfa glukosidase yang setara dengan acarbose?
2. Apakah kombinasi acarbose dan ekstrak etanol daun angšana (*Pterocarpus indicus* W.) memiliki daya inhibisi terhadap enzim alfa glukosidase serta memberikan efek sinergis sebagai antidiabetes?

1.3. Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui ekstrak etanol daun angšana (*Pterocarpus indicus* W.) memiliki potensi inhibisi terhadap enzim alfa glukosidase yang setara dengan acarbose.
2. Untuk mengetahui potensi inhibisi serta menentukan efek inhibisi enzim alfa glukosidase (sinergis / aditif / antagonis) dari kombinasi acarbose dan ekstrak etanol daun angšana (*Pterocarpus indicus* W.).

1.4. Hipotesis Penelitian

1. Pemberian ekstrak etanol daun angšana (*Pterocarpus indicus* W.) memiliki potensi dalam menghambat enzim alfa glukosidase yang setara dengan acarbose.
2. Pemberian kombinasi acarbose dan ekstrak etanol daun angšana (*Pterocarpus indicus* W.) memiliki potensi dalam

menginhibisi enzim alfa glukosidase serta dapat memberikan efek sinergis sebagai antidiabetes.

1.5. Manfaat Penelitian

Dari penelitian ini diharapkan dapat diperoleh informasi tentang efek antihiperqlikemi dari ekstrak etanol daun angšana (*Pterocarpus indicus* W.) dengan mekanisme penghambatan terhadap enzim alfa glukosidase serta untuk mengetahui efek dari kombinasi ekstrak etanol daun angšana (*Pterocarpus indicus* W.) dan acarbose dalam menghambat enzim alfa glukosidase. Dengan demikian dapat melengkapi informasi mengenai mekanisme kerja dari ekstrak etanol daun angšana (*Pterocarpus indicus* W.) yang dikombinasi dengan acarbose dalam perannya sebagai obat antidiabetes.