

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Pada era globalisasi yang semakin maju dan berkembang pesat ini, banyak masyarakat suka akan makan makanan yang cepat saji dan manis-manis tanpa memperhitungkan kandungan kesehatan dalam makanan tersebut. Karena pola makan yang tidak dijaga, dan olahraga yang jarang dilakukan dapat memicu penyakit berbahaya yang dapat timbul. Penyakit Diabetes Mellitus (DM) merupakan penyakit yang dikategorikan berbahaya dan dapat mematikan pada urutan keempat setelah penyakit kanker, jantung, dan *stroke* (Wijayakusuma, 2004).

Penyakit diabetes sudah dikenal sejak berabad-abad sebelum Masehi. Istilah diabetes mellitus berasal dari bahasa Yunani, *diabainein*, “pancuran”, dan kata Latin, *mellitus*, “madu”, yang diartikan sebagai pancuran madu. Istilah pancuran madu lebih dikenal masyarakat sebagai penyakit kencing manis/kencing gula. Penyakit ini ditandai dengan penderita yang mengeluarkan sejumlah besar urin yang mengandung kadar glukosa yang tinggi (Wijayakusuma, 2004). Kadar glukosa darah pada orang normal saat puasa yang diukur sebelum makan pagi umumnya antara 80-90mg/100dl darah. Konsentrasi ini meningkat menjadi 120-140mg/100dl selama satu jam pertama setelah makan (Guyton dan Hall, 2007). Penyakit DM disebabkan karena adanya kelainan pada metabolik glukosa (molekul gula paling sederhana yang merupakan hasil pemecahan karbohidrat) akibat defisiensi atau penurunan efektivitas insulin. Insulin merupakan hormon yang berperan dalam metabolisme glukosa dan disekresikan oleh sel β pada pankreas. Kurangnya sekresi insulin menyebabkan kadar glukosa darah meningkat dan melebihi batas normal jumlah glukosa yang seharusnya ada dalam

darah. Akibatnya kelebihan glukosa tersebut dibuang melalui urin sehingga timbul gejala penyakit DM (Wijayakusuma, 2004).

Tingginya kadar glukosa dapat merusak saraf, pembuluh darah, dan arteri yang menuju jantung. Kondisi tersebut menyebabkan DM dapat meningkatkan resiko serangan jantung, *stroke*, gagal ginjal, serta penyakit komplikasi lain. Gangguan metabolik glukosa pada kasus DM akan mempengaruhi metabolisme tubuh yang lain, seperti metabolisme karbohidrat, protein, lemak, dan air yang akhirnya menimbulkan kerusakan seluler pada beberapa jaringan, khususnya pada sel hepar (Wijayakusuma, 2004). Komplikasi penyakit lain akibat DM sering terjadi pada pasien penderita DM tipe II yang ditandai oleh resistensi jaringan terhadap kerja insulin disertai defisiensi relatif pada sekresi insulin. Sel-sel β pankreas tidak rusak, walaupun mungkin hanya terdapat sedikit yang normal sehingga masih bisa mensekresi insulin, tetapi dalam jumlah kecil sehingga tidak cukup untuk memenuhi kebutuhan tubuh/mengatasi resistensi, sehingga kadar glukosa darah meningkat (Wijayakusuma, 2004; Katzung, 2010).

Diabetes telah menjadi penyebab kematian terbesar keempat di dunia setelah Amerika Serikat, China, dan India. Menurut Badan Kesehatan Dunia prediksi kenaikan jumlah penyandang DM di Indonesia dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030. Berdasarkan data dari Badan Pusat Statistik Indonesia tahun 2003, diperkirakan penduduk Indonesia yang berusia di atas 20 tahun sebanyak 133 juta jiwa. Diabetes mellitus terjadi bukan hanya terjadi pada orang dewasa, namun juga terjadi pada bayi dan anak. Data yang dikumpulkan Unit Kerja Koordinasi (UKK) Endokrinologi Anak Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI) sejak Mei 2009 hingga Februari 2011 menunjukkan terdapat 590 anak dan remaja berusia di bawah 20 tahun yang merupakan penyandang diabetes tipe 1 di seluruh Indonesia. Data ini diperkirakan

merupakan puncak gunung es sehingga jumlah penderita yang sesungguhnya di populasi tentu lebih banyak lagi yang masih belum terdeteksi (Aditama, 2011).

Berbagai upaya dilakukan untuk mendapatkan pengobatan yang baik dalam menurunkan kadar glukosa darah dengan efek samping obat dan biaya yang seminimal mungkin. Salah satunya dengan pengobatan menggunakan bahan alam. Pengobatan tradisional tersebut memiliki berbagai keuntungan antara lain relatif aman karena bersumber dari alam dan harganya relatif murah karena banyak tersebar di alam dan mudah untuk mendapatkannya. Indonesia kaya akan keanekaragaman hasil alamnya di antaranya banyaknya tanaman yang berpotensi dan berkhasiat sebagai tanaman obat untuk penyakit diabetes.

Pterocarpus indicus Willd merupakan salah satu tanaman tropis yang banyak tersebar di Indonesia. Khasiat dari Angsana ini adalah rebusan kulit kayunya digunakan untuk menghentikan diare, atau sebagai obat kumur untuk menyembuhkan sariawan dan dapat juga untuk pengobatan batu ginjal. Selain itu, daun muda yang dilayukan digunakan untuk mempercepat masaknya bisul (obat luar) dan air rendaman daun-daunnya digunakan untuk keramas agar rambut tumbuh lebih baik dan dapat juga untuk pengobatan kencing manis; dan getahnya (kino) untuk astringensia dan luka (obat luar) (Soedibyo, 1998; Heyne, 1987). Ironisnya di Indonesia tanaman ini hanya populer sebagai tanaman peneduh dan penghias tepi jalan di perkotaan saja (Antonius *et al.*, 2010). Zat-zat yang terkandung dalam daun *Pterocarpus indicus* Willd antara lain isoflavon, flavon, narin, santalin, angolensin, pterocarpin, pterostilben homopterocarpin, prunetin (prunusetin), formonoetin, isoliquiritigenin, asam p-hidroksihidratropik, pterofuran, pterocarpol, β -eudesmol (Duke, 1983) dan (-)-epicatechin (Takeuchi *et al.*, 2001). Senyawa (-)-epicatechin merupakan golongan polifenol turunan

flavonoid yang larut pada pelarut organik, seperti etanol, metanol, dimetil sulfoxide (DMSO), dan dimetil formamid. Senyawa (-)-epicatechin ini yang memiliki efek hipoglikemik karena meregenerasi sel beta, dan memiliki efek aktivitas seperti insulin dan juga *converting* proinsulin menjadi insulin (Rao *et al.*, 2001; Rizvi, 2001).

Penggunaan tanaman daun angkana didasari pada penelitian yang dilakukan oleh Hayati (1990) mengenai pengaruh pemberian infus daun *Pterocarpus indicus* Willd secara oral terhadap kadar glukosa darah kelinci yang dibandingkan dengan tolbutamid. Dari hasil penelitian, infus daun angkana 5 ml, 10% dan 20% secara oral menurunkan kadar glukosa darah kelinci. Pengaruh infus 10% tidak ada perbedaan bermakna dengan 50 mg/kgBB tolbutamid, sedangkan penurunan kadar glukosa darah karena pemberian infus 20% lebih besar daripada pengaruh tolbutamid (Soedibyo, 1998). Pada penelitian yang dilakukan oleh Antonius *et al.* (2010) mengenai pengaruh pemberian sediaan transdermal ekstrak etanol 70% daun *Pterocarpus indicus* Willd terhadap kadar glukosa darah tikus diabetes yang diinduksi aloksan dan dibandingkan dengan pemberian insulin. Dari hasil penelitian, pemberian dosis 250 mg/kgBB dan 450 mg/kgBB tidak ada perbedaan bermakna pada kedua dosis tersebut terhadap efek penurunan kadar glukosa darah dan sebanding/ menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna dengan efek penurunan glukosa darah oleh insulin 12,6 IU/kgBB setelah 7 hari percobaan. Berdasarkan penelitian tersebut ekstrak *Pterocarpus indicus* Willd memiliki efek hipoglikemik yang baik.

Pemilihan dosis ekstrak daun *Pterocarpus indicus* Willd ditujukan untuk pengembangan sediaan oral bagi masyarakat. Pemberian melalui oral melewati *first pass effect*, sehingga dosis ditingkatkan untuk mencapai efek farmakologinya dalam menurunkan kadar glukosa darah. Pemberian dosis ekstrak dibandingkan dengan pemberian metformin yang

termasuk golongan obat *insulin sensitizer* yang dapat menurunkan kadar glukosa darah dan tidak bergantung pada sel β pankreas yang berfungsi dan sesuai untuk pengobatan DM tipe II. Mekanisme kerjanya meliputi penurunan glukoneogenesis di hati dan ginjal, perlambatan absorpsi glukosa dari saluran cerna dengan peningkatan konversi glukosa menjadi laktat oleh enterosit, stimulasi langsung glikolisis di jaringan dengan peningkatan bersihan glukosa dari darah, dan penurunan kadar glukagon plasma (Katzung, 2010).

Gangguan metabolik glukosa pada kasus DM menimbulkan kerusakan seluler pada beberapa jaringan, khususnya pada sel hepar. Sel hepar merupakan organ penting bagi tubuh yang mempunyai fungsi menghasilkan empedu, menghasilkan protein – protein plasma seperti albumin, menghasilkan faktor – faktor pembekuan darah, melakukan degradasi glukosa yang berlebihan menjadi glikogen untuk penyimpanan (dapat diurai kembali menjadi glukosa untuk suplai energi), dan alat ekskresi untuk obat dan racun dalam tubuh (Lewis, 2008). Hepar merupakan organ yang paling mudah mengalami kerusakan (rentan) setelah terkena paparan zat kimia. Kerusakan hepar yang disebabkan oleh DM dapat dikarenakan produksi radikal bebas yang kemudian menyebabkan peroksidasi lipid (Ardiani *et al.*, 2011). Pengamatan histopatologi sel hepar menggunakan pewarnaan Hematoksin-Eosin (HE) yang merupakan pewarnaan ganda (*double staining*) karena menggunakan dua jenis zat warna (warna yang satu bersifat asam dan yang lain bersifat basa). Penggunaan pewarna ganda ini, bertujuan agar terjadi kekontrasan antara bagian yang bersifat asidofilik dan basofilik, sehingga pengenalan bagian tertentu dapat lebih cepat dan jelas terlihat (Ardiani *et al.*, 2011).

Insulin meningkatkan simpanan lemak dan glukosa di dalam sel target khusus (dalam kasus ini sel hepar) dan menghambat pertumbuhan

sel dan fungsi metabolik berbagai jaringan. Efek insulin terhadap hepar adalah menghambat glikogenolisis, menghambat konversi asam lemak dan asam amino menjadi asam keto, dan menghambat konversi asam amino menjadi glukosa. Sedangkan pada kerja anabolik, yaitu menambah simpanan glukosa sebagai glikogen dan meningkatkan sintesis trigliserida dan pembentukan lipoprotein berdensitas sangat rendah (VLDL) (Katzung, 2010). Oleh karena itu, pemberian ekstrak etanol daun *Pterocarpus indicus* Willd diharapkan memiliki efek hipoglikemik dan menunjukkan perbaikan sel hepar tikus *diabetes mellitus* yang diinduksi aloksan guna mengurangi komplikasi pada penderita *diabetes mellitus*.

1.2. Rumusan Masalah

1. Apakah pemberian dosis 250 mg/kgBB; 500 mg/kgBB; dan 1000 mg/kgBB ekstrak etanol daun *Pterocarpus indicus* Willd menunjukkan efek hipoglikemik pada tikus putih jantan *diabetes mellitus* yang diinduksi aloksan?
2. Apakah pemberian dosis 250 mg/kgBB; 500 mg/kgBB; dan 1000 mg/kgBB ekstrak etanol daun *Pterocarpus indicus* Willd memperbaiki sel hepar tikus putih jantan *diabetes mellitus* yang diinduksi aloksan?

1.3. Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh dosis ekstrak etanol daun *Pterocarpus indicus* Willd terhadap efek hipoglikemik pada tikus putih jantan *diabetes mellitus* yang diinduksi aloksan.
2. Mengetahui pengaruh dosis ekstrak etanol daun *Pterocarpus indicus* Willd terhadap perbaikan sel hepar tikus putih jantan *diabetes mellitus* yang diinduksi aloksan.

1.4. Hipotesis Penelitian

1. Dosis 250 mg/kgBB; 500 mg/kgBB; dan 1000 mg/kgBB ekstrak etanol daun *Pterocarpus indicus* Willd menunjukkan efek hipoglikemik pada tikus putih jantan *diabetes mellitus* yang diinduksi aloksan.
2. Dosis 250 mg/kgBB; 500 mg/kgBB; dan 1000 mg/kgBB ekstrak etanol daun *Pterocarpus indicus* Willd memperbaiki sel hepar tikus putih jantan *diabetes mellitus* yang diinduksi aloksan.

1.5. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat mengetahui aktivitas hipoglikemik dan pengaruh ekstrak etanol daun *Pterocarpus indicus* Willd terhadap perbaikan sel hepar tikus putih jantan *diabetes mellitus* yang diinduksi aloksan dan setelah uji lebih lanjut dapat digunakan sebagai calon obat baru guna peningkatan kesehatan masyarakat dan dapat mengurangi komplikasi pada penderita *diabetes mellitus*.