

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Penelitian

Sindrom metabolik saat ini banyak terjadi di seluruh dunia termasuk di Indonesia. Salah satu sindrom metabolik adalah adanya peningkatan angka penderita penyakit Diabetes Mellitus (DM). DM atau yang biasa dikenal dengan kencing manis merupakan penyakit yang terjadi akibat gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein (Ebadi, 2007). Di abad ke-21 penyakit diabetes merupakan tantangan kesehatan bagi setiap negara untuk diselesaikan yang menurut data WHO, warga Amerika Serikat berusia di atas 65 tahun sebanyak 10,9 juta atau 26,9% menderita diabetes pada tahun 2011, sedangkan 215.000 orang dengan usia 20 tahun ke bawah menderita diabetes tipe 1 atau tipe 2 (Anonim, 2011). Indonesia sendiri menempati urutan ke-9 dalam estimasi epidemiologi DM dunia pada tahun 2010 dengan 7 juta kasus dan akan terus naik menjadi peringkat ke-5 pada tahun 2030 dengan 20 juta kasus (Shaw *et al.*, 2009).

Pengobatan secara oral merupakan cara pemberian obat yang paling umum digunakan terutama untuk penderita DM tipe 2 meliputi senyawa-senyawa sulfonilurea, biguanida, analog meglitinide, thiazolidindion, inhibitor α -glukosidase, dan inhibitor dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV). Pengobatan DM tipe 2 telah berubah beberapa dekade terakhir dengan penambahan sejumlah obat baru dan rekomendasi ADA untuk mempertahankan kontrol glikemik yang ketat (Chisholm *et al.*, 2008). Inhibitor DPP-IV merupakan salah satu alternatif pengobatan secara oral yang dalam masa ini diharapkan dapat menjadi temuan baru dalam mengatasi penyakit DM tipe 2, karena selain mampu meningkatkan sekresi

insulin juga menekan produksi hormon glukagon. Tujuan obat-obat ini adalah untuk meningkatkan kadar dan aksi dari *Glukagon Like Peptide-1 (GLP-1)* dan *Glucose-Dependent Insulinotropic Peptide (GIP)* yang merupakan *antagonis reseptor GLP-1* ; meningkatkan sekresi insulin sesuai dengan kadar glukosa darah serta menekan sekresi glukagon dari sel alfa pankreas (Anonim, 2009).

Inhibitor DPP-IV bekerja memperlambat inaktivasi hormon incretin dalam usus. Kedua hormon incretin tersebut adalah *GLP-1* yang dikeluarkan oleh sel L dan *GIP* yang dikeluarkan oleh sel K yang berada di saluran cerna. *GLP-1* dan *GIP* dikeluarkan bila ada perangsangan glukosa di dalam usus. *GLP-1* akan merangsang sekresi insulin dalam keadaan hiperglikemi. Kondisi fisiologi dari *GLP-1* dan *GIP* yang sangat mudah dinonaktifkan oleh enzim DPP-IV mengakibatkan *GLP-1* dan *GIP* tidak bisa menjalankan fungsinya dengan baik, oleh karenanya muncul obat golongan *GLP-1 analog* (berisi *Exenatide*) serta golongan *GLP-1 analog* yaitu yang mengandung *Liraglutide* sehingga dapat menghambat kerja dari enzim DPP-IV (White, 2009). Selain golongan *GLP-1 analog*, terdapat juga obat oral diabetes golongan DPP-IV inhibitor yang telah beredar dipasaran antara lain Sitagliptin dan Vildagliptin yang telah diketahui dapat mengatasi hiperglikemi pada pasien DM tipe 2 (White, 2009). Namun karena adanya efek samping dari golongan-golongan obat antidiabetes oral dan golongan inhibitor DPP-IV yang terutama berasal dari senyawa kimia seperti terjadinya nasofaringitis, infeksi saluran nafas bagian atas (ISPA), sakit kepala, pusing, hipoglikemi, dan penurunan HbA_{1c} (White, 2009), sampai saat ini masih belum ditemukan obat antidiabetes oral yang efektif dan tanpa efek samping. Oleh karenanya penelitian pengembangan obat atau terapi diabetes tipe 2 yang efektif dan aman masih perlu terus dikembangkan. Salah satu potensi pengembangan terapi adalah dengan

pengembangan terapi herbal atau obat bahan alam, terutama bagi negara yang memiliki kekayaan hayati yang besar, seperti di Indonesia (Radji, 2005).

Indonesia dikenal sebagai negara yang keanekaragaman hayatinya terbesar kedua setelah Brazil, sangat potensial dalam mengembangkan obat herbal yang berbasis pada tanaman asli Indonesia. Tanaman merupakan salah satu sumber daya alam yang sangat penting dalam upaya pengobatan dan upaya mempertahankan kesehatan masyarakat. Bahkan sejak tahun 2005, menurut badan kesehatan dunia (WHO), 80% penduduk masih menggantungkan dirinya pada penggunaan obat yang berasal dari tanaman. Pada tahun 2005, 25% dari obat-obatan modern yang beredar di dunia berasal dari bahan aktif yang dikembangkan dan diisolasi dari tanaman. Sebagai contoh misalnya aspirin adalah analgesik yang paling populer yang diisolasi dari tanaman *Salix* dan *Spairaea*. Demikian juga dengan *paclitaxel* dan *vinblastine* merupakan obat antikanker yang sangat potensial dan berasal dari tanaman (Radji, 2005).

Salah satu tanaman yang banyak digunakan masyarakat adalah tanaman salam (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp.). Daun salam terutama digunakan sebagai rempah pengharum masakan di sejumlah negara di Asia Tenggara, baik untuk masakan daging, ikan, sayur-mayur, maupun nasi. Daun ini dicampurkan dalam keadaan utuh, kering maupun segar, dan turut dimasak hingga makanan tersebut matang. Rempah ini memberikan aroma herba yang khas namun tidak keras. Manfaat daun salam yang lain adalah sebagai tanaman obat potensial di Indonesia. Akhir-akhir ini masyarakat menggunakan daun salam untuk mengobati kencing manis (diabetes mellitus), tekanan darah tinggi (hipertensi), sakit maag (gastritis), diare, dan asam urat (Utami, 2008). Daun salam mengandung minyak atsiri (*sitral* dan *eugenol*), tanin, dan flavonoid. Komponen fenolik

yang terdapat dalam tumbuhan memiliki kemampuan mereduksi yang berperan penting dalam menyerap dan menetralkan radikal bebas, dan dekomposisi peroksid (Indryana, 2008).

Ekstrak air daun salam mempunyai efek antihiperqlikemi yang berdasarkan hasil penelitian terhadap mencit jantan galur ddY (Anggadireja *et al.*, 1998). Di samping itu penelitian terhadap ekstrak etanolik 30% dan 70% daun salam menunjukkan efek hipoglikemik pada kelinci yang sebelumnya telah disuntik dengan glukosa, yang diamati berdasarkan hasil daerah di bawah kurva AUC (*Area Under the Curve*) antara kadar glukosa darah vs waktu dengan membandingkan antara hewan coba kontrol dan hewan coba yang di beri perlakuan (Djoko dan Susanti, 2006). Penelitian mengenai mekanisme kerja molekular telah dilakukan pada 20 jenis spesies *Syzygium* dari koleksi *Bogor Botanical Garden* yang diuji khasiat antidiabetesnya menggunakan inhibitor *alpha glukosidase*, dengan hasil nilai IC_{50} di bawah nilai IC_{50} *quercetin* yang menunjukkan bahwa tanaman ini memberikan efek antidiabetes (Saraswaty, 2010). Berdasarkan hasil-hasil penelitian tersebut, maka pada penelitian ini akan dilakukan pengujian efek ekstrak etanol daun salam dalam menghambat DPP-IV, untuk mengetahui mekanisme antidiabetes daun salam berdasarkan inhibisinya terhadap enzim DPP-IV. Sebagai pembanding akan digunakan diprotin A dan vildagliptin yang juga merupakan salah satu obat DM tipe 2 yang berfungsi sebagai inhibitor dari DPP-IV. Dengan demikian pada penelitian ini dapat dilihat efek antidiabetes dari ekstrak etanol daun salam dalam menginhibisi enzim DPP-IV.

1.2. Rumusan Masalah

Permasalahan pada penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Apakah ekstrak etanol daun salam dapat menghambat kerja enzim DPP-IV?
2. Bagaimana potensi ekstrak etanol daun salam sebagai inhibitor DPP-IV jika dibandingkan terhadap vildagliptin?

1.3. Tujuan Penelitian

Adapun tujuan penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Menguji apakah ekstrak etanol daun salam berpotensi sebagai inhibitor DPP-IV.
2. Membandingkan potensi inhibisi inhibitor DPP-IV ekstrak etanol daun salam terhadap vildagliptin.

1.4. Hipotesa Penelitian

Hipotesa yang dapat disusun adalah:

1. Ekstrak etanol daun salam dapat menghambat enzim DPP-IV.
2. Ekstrak etanol daun salam mempunyai potensi sebagai inhibitor DPP-IV jika dibandingkan terhadap Vildagliptin.

1.5. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan untuk mengetahui apakah efek antidiabetes daun salam salah satunya disebabkan karena mekanisme inhibisi terhadap DPP-IV.