

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Pada tahun 200 SM sindrom metabolik yang berkaitan dengan gangguan metabolisme karbohidrat, lipid, dan protein, diberi nama diabetes oleh Aretaeus, yang kemudian dikenal sebagai bapak diabetes mellitus. Diabetes berarti mengalir terus, sedangkan mellitus artinya manis. Jadi penderita diabetes mellitus itu akan sering minum, terus-menerus mengalami urinasi, sedangkan urinnya manis karena pada urin mengandung glukosa. Penyakit diabetes mellitus bisa dialami oleh anak-anak hingga orang dewasa (Lucia, 2010). Diabetes mellitus adalah suatu penyakit degeneratif dan tergolong sindroma metabolik kronis, khususnya gangguan metabolisme karbohidrat yang disebabkan oleh defisiensi insulin atau resistensi jaringan terhadap insulin. Di dalam tubuh karbohidrat mengalami biotransformasi menjadi bentuk glukosa sederhana, tetapi pada penderita diabetes mellitus, sel-sel tubuh tidak mampu memanfaatkan karbohidrat sebagai sumber energi primer secara efisien, sehingga sebagian besar glukosa akan tetap berada di dalam darah atau sirkulasi sistemik, oleh sebab itu terjadi gejala hiperglikemia kronis (Lucia, 2010).

Patofisiologi penyakit diabetes mellitus diakibatkan karena adanya gangguan sekresi insulin atau karena resistensi jaringan terhadap insulin, sehingga menghasilkan gejala peningkatan kadar glukosa darah atau bisa disebut hiperglikemia. Penyebab penyakit diabetes mellitus secara garis besar adalah defisiensi fungsi pankreas atau resistensi jaringan terhadap insulin, asupan kalori yang tinggi dan tidak teratur serta bisa diakibatkan oleh faktor patologik, seperti obesitas (Lucia, 2010). Penderita diabetes mellitus mudah mengalami hiperlipidemia (kadar lemak tinggi) karena

adanya gangguan metabolisme lipid, apabila metabolisme lipid terganggu pada penderita diabetes akan menyebabkan terjadinya kelainan pada sel-sel hati, karena adanya resistensi insulin yang dihasilkan oleh lipolisis (Nurlaili, 2010).

Di Filipina teh herbal dan pil yang terbuat dari ekstrak angšana, telah populer digunakan untuk mengobati berbagai penyakit seperti kusta, nyeri haid, flu, rheumatoid arthritis, dan diabetes (Thomson, 2006). Angšana di Indonesia yang dikenal dengan nama sonokembang, sedangkan nama ilmiah dari angšana adalah *Pterocarpus indicus* Willd (Thomson, 2006). Daun angšana (*Pterocarpus indicus* Willd) memiliki kandungan kimia yang dapat menurunkan kadar glukosa darah, dimana penurunan kadar glukosa darah akan sangat berguna untuk mengurangi kerusakan jaringan akibat kadar glukosa darah yang sangat tinggi. Senyawa kimia dari daun angšana yaitu (-)-epikatekin, karena (-)-epikatekin dapat menurunkan kadar glukosa darah dengan menghambat fosfoenolpiruvat karboksilase (Cara, 2010). Fosfoenolpiruvat karboksilase terdapat pada siklus glukoneogenesis yang terjadi di hati. Glukoneogenesis adalah sintesis glukosa dari senyawa-senyawa bukan karbohidrat, misalnya asam laktat dan beberapa asam amino (Djakani, *et al.*, 2013).

Penelitian sebelumnya ekstrak air daun Angšana (*Pterocarpus indicus* Willd) dengan dosis 250 mg/kg BB yang diuji pada tikus putih jantan diabetes yang diinduksi aloksan dapat menurunkan kadar glukosa darah tikus putih jantan dengan persen penurunan sebesar 78,63%, sedangkan dengan dosis 500 mg/kg BB persen penurunan glukosa darah sebesar 70,84% dan 1000 mg/kg BB persen penurunan glukosa darah 68,44%, sehingga dosis ekstrak air daun angšana paling efektif diberikan dengan dosis 250 mg/kg BB karena persen penurunan kadar glukosa darah paling besar. Ada pula hubungan pemberian ekstrak air daun angšana

terhadap perbaikan jumlah sel hepatosit yang nekrosis pada sel hepar tikus putih diabetes aloksan yang dapat dilihat dari persen perbaikannya yaitu dengan dosis 250 mg/kg BB persen perbaikan sel hepatosit yang nekrosis sebesar 15,07%; dosis 500 mg/kg BB persen perbaikan sel hepatosit yang nekrosis sebesar 78,42%; dan dosis 1000 mg/kg BB persen perbaikan sel hepatosit yang nekrosis sebesar 43,86%, (Ferdinand, 2013). Pada penelitian sebelumnya yang menggunakan ekstrak etanol daun angkana (*Pterocarpus indicus* Willd) dengan dosis 250 mg/kg BB persen penurunan glukosa darah sebesar 73,12%; persen perbaikan sel hepatosit yang nekrosis sebesar 69,77%; dosis 500 mg/kg BB persen penurunan glukosa darah sebesar 72,08%; persen perbaikan sel hepatosit yang nekrosis sebesar 74,52%; dan 1000 mg/kg BB persen penurunan glukosa darah sebesar 67,77%; persen perbaikan sel hepatosit yang nekrosis sebesar 74,17% (Devvi, 2013). Adapun penelitian lain yang menyatakan jika metformin dengan dosis 100 mg/kg BB diberikan secara bersamaan dengan ekstrak *Buchholzia coriacea* dengan dosis 100 mg/kg BB pada tikus albino secara oral, persen penurunan glukosa darahnya lebih baik dibandingkan hanya menggunakan ekstrak *Buchholzia coriacea*, dimana persen penurunan glukosa darah metformin diberikan bersama ekstrak *Buchholzia coriacea* sebesar 72,2%, sedangkan jika hanya menggunakan ekstrak *Buchholzia coriacea* dengan dosis 100 mg/kg BB persen penurunan glukosa darahnya sebesar 37,73% (Okoye, et al., 2012). Oleh sebab itu pada penelitian ini akan menggunakan ekstrak air daun Angkana (*Pterocarpus indicus* Willd) dengan dosis 250 mg/kg BB, karena persen penurunan glukosa darahnya lebih baik dari pada ekstrak etanolnya, dan metformin akan diberikan dengan ekstrak air daun angkana pada tikus putih secara oral, karena pada pengobatan diabetes mellitus yang merupakan penyakit kronis dimana penggunaan kombinasi dengan beberapa antidiabetik lebih dianjurkan dari pada meningkatkan dosis dari satu macam

obat antidiabetik yang dapat meningkatkan resiko toksisitas dan efek samping, dua atau lebih antidiabetik dengan mekanisme aksi yang berbeda jika digunakan secara bersamaan dapat memberikan manfaat yang lebih baik dalam mengontrol kadar glukosa darah (Ibrahim, *et al.*, 2007).

Ekstraksi adalah kegiatan penarikan kandungan kimia yang dapat larut sehingga terpisah dari bahan yang tidak dapat larut dengan pelarut cair. Kandungan kimia yang dapat larut merupakan senyawa aktif. Kandungan dari senyawa aktif tersebut dapat digolongkan ke dalam golongan minyak atsiri, alkaloid, dan flavonoid (Direktorat Pengawas Obat Tradisional, 2000). Dalam daun angkana (*Pterocarpus indicus* Willd), mengandung flavonoid (-)-epikatekin yang dapat berguna untuk menurunkan kadar glukosa darah (Rao *et al.*, 2001).

Metformin yang berkhasiat dalam menurunkan tingkat resistensi terhadap insulin adalah obat sintetik yang sering digunakan untuk pengobatan diabetes mellitus. Metformin merupakan obat antidiabetes yang sudah lama dikenal dan tetap bertahan karena berbagai keunggulannya. Salah satu keunggulan dari metformin dalam pengobatan diabetes mellitus adalah sebagai *insulin sensitizer*, metformin juga memberi efek yang baik terhadap regulasi glukosa darah tanpa meningkatkan berat badan, serta telah terbukti baik untuk mengendalikan lipid dan komplikasi kardiovaskuler (Manaf, 2010). Khasiat metformin yang lainnya adalah mencegah terjadinya kerusakan jaringan endotel dalam keadaan hiperglikemia. Khasiat ini diperoleh tidak hanya karena sifat anti hiperglikemia secara farmakologis, tetapi juga efek inhibisi terjadinya kerusakan sel endotel pembuluh darah (Manaf, 2010).

Resistensi insulin dapat diartikan sebagai kemunduran dari efek fisiologi dari insulin dalam metabolisme glukosa, lipid, dan protein serta fungsi endotel dari vaskuler. Pada penyakit diabetes mellitus terdapat

hubungan timbal balik antara peningkatan resistensi insulin dengan peningkatan kadar glukosa dalam darah (Manaf, 2010). Metformin dengan rumus kimia (1,1 – dimetilbiguanid HCl) untuk terapi pada penderita DM tipe 2, bisa digunakan secara tunggal maupun dalam bentuk kombinasi dengan obat antidiabetik oral lain atau insulin. Peredaran metformin di masyarakat, tersedia dalam bentuk tablet dengan dosis 500 mg, 800 mg dan 1000 mg, dosis maksimum per hari yang disarankan adalah 2000 mg. Penggunaan metformin sebaiknya dimulai dari dosis yang paling rendah, kemudian dosis ditingkatkan secara berangsur-angsur, dosis diberikan dalam bentuk terbagi-bagi dan dikonsumsi bersama saat makan, bertujuan untuk mengurangi gangguan gastrointestinal minor (Lucia, 2010).

Untuk membuat model hewan diabetes, tikus putih jantan galur Wistar yang digunakan sebagai hewan coba akan diinduksikan dengan aloksan sehingga menyebabkan hewan coba tikus menjadi diabetes. Senyawa aloksan merupakan salah satu zat diabetogenik yang bersifat toksik, terutama terhadap sel beta pankreas yang menyebabkan produksi insulin berkurang sehingga menimbulkan diabetes. Jika hewan seperti tikus yang diinduksikan aloksan akan menyebabkan diabetes (Suarsana, *et al.*, 2010).

Berdasarkan latar belakang di atas maka dapat disimpulkan bahwa, pada penyakit diabetes mellitus terdapat hubungan timbal balik antara peningkatan resistensi insulin dengan peningkatan kadar glukosa dalam darah, apabila terjadi resistensi insulin maka dapat menyebabkan gangguan metabolisme karbohidrat, dan lipid. Untuk mengobati diabetes mellitus perlu digunakan obat antidiabetes seperti metformin dan juga ekstrak air daun angkana (*Pterocarpus indicus* Willd). Pemberian 2 macam tersebut di atas diharapkan mampu mengobati penyakit Diabetes mellitus, dimana metformin akan berfungsi mengurangi resistensi jaringan terhadap insulin,

sedangkan ekstrak air daun Angsana (*Pterocarpus indicus* Willd) akan membantu metformin di dalam penurunan kadar glukosa darah, dengan cara menghambat fosfoenolpiruvat karboksilase (Cara, 2010), pada proses glukoneogenesis yang terjadi di dalam hati kinerja obat metformin dengan ekstrak air daun angšana berbeda antara satu dengan lainnya. Dosis metformin dalam penelitian sebesar 90 mg/kg BB sedangkan dosis ekstrak air daun angšana sebesar 250 mg/kg BB. Pemberian kedua bahan obat tersebut diberikan secara bersamaan dan juga dengan selang waktu, pemberian metformin diberikan setelah 2 jam pemberian ekstrak daun angšana. Jika pemberian ekstrak air daun Angsana (*Pterocarpus indicus* Willd) dan metformin dapat mengontrol kadar glukosa darah dengan baik, maka keseimbangan lemak akan normal kembali, sehingga perlemakan di hati bisa berkurang, dan juga bisa mengurangi resistensi insulin.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah pemberian ekstrak air daun Angsana (*Pterocarpus indicus* Willd) 250 mg/kgBB dan Metformin 90 mg/kgBB secara p.o. yang diberikan dengan cara berurutan dan selang waktu 2 jam dapat memperbaiki histopatologi sel hepar tikus diabetes yang diinduksi aloksan?

1.3. Tujuan Penelitian

Untuk mengetahui pemberian ekstrak air daun angšana (*Pterocarpus indicus* Willd) 250 mg/kgBB dan Metformin 90 mg/kgBB secara p.o. yang diberikan dengan cara berurutan dan selang waktu 2 jam, terhadap perbaikan histopatologi sel hepar tikus diabetes yang diinduksi aloksan.

1.4. Hipotesis Penelitian

Pemberian ekstrak air daun angkana (*Pterocarpus indicus* Willd) 250 mg/kgBB dan Metformin 90 mg/kgBB secara p.o. dapat memberikan efek perbaikan pada histopatologi sel hepar tikus diabetes yang diinduksi aloksan.

1.5. Manfaat Penelitian

Pada penelitian ini diharapkan dapat mengetahui adanya efek perbaikan pada histopatologi sel hepar pada penderita diabetes dengan pemberian ekstrak air daun angkana (*Pterocarpus indicus* Willd) 250 mg/kgBB dan Metformin 90 mg/kgBB secara p.o. sehingga dapat digunakan untuk mengobati penyakit diabetes dan mencegah perkembangan penyakit diabetes serta dengan penelitian ini diharapkan dapat mengetahui waktu pemberian ekstrak air daun angkana (*Pterocarpus indicus* Willd) 250 mg/kgBB dan Metformin 90 mg/kgBB yang lebih efektif untuk pengobatan diabetes sehingga dapat mengobati penyakit diabetes.