

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Diabetes adalah kelompok penyakit metabolik yang ditandai dengan kondisi hiperglikemik yang berhubungan dengan abnormalitas pada metabolisme karbohidrat, lemak, protein. Kondisi hiperglikemik terjadi lantaran hormon insulin yang dikeluarkan oleh sel-sel  $\beta$  pulau Langerhans (struktur pada pankreas yang mengatur kadar gula dalam darah) tidak dapat bekerja dengan normal, sehingga kadar gula di dalam darah meningkat. Bila kadar gula darah terus meningkat dan melewati ambang batas ginjal, zat gula akan dikeluarkan melalui urin (Ardiansah & Kharis, 2012).

Diabetes mellitus dibagi menjadi 2 kategori utama berdasarkan sekresi insulin endogen untuk mencegah munculnya ketoasidosis, yaitu diabetes mellitus tergantung insulin (IDDM = *insulin dependent diabetes mellitus*) atau tipe I, dan diabetes mellitus tidak tergantung insulin (NIDDM = *non-insulin dependent diabetes mellitus*) atau tipe II (Nugroho, 2006).

Diabetes tipe I, disebut dengan diabetes mellitus tergantung insulin (IDDM) yang disebabkan kurangnya sekresi insulin. Kerusakan sel beta pankreas atau penyakit-penyakit yang mengganggu produksi insulin dapat menyebabkan timbulnya diabetes tipe I. Diabetes mellitus tipe I ditandai dengan kerusakan sel beta secara selektif dan defisiensi insulin absolut. Pemberian insulin sangat penting pada pasien diabetes tipe I (Guyton & Hall, 2008). Diabetes tipe II yang disebut juga diabetes mellitus yang tidak tergantung insulin (NIDDM), disebabkan oleh penurunan sensitivitas jaringan target terhadap efek metabolik insulin. Penurunan sensitivitas terhadap insulin ini seringkali disebut sebagai resistensi insulin.

Penurunan sensitivitas insulin yang mengganggu penggunaan dan penyimpanan karbohidrat, akan meningkatkan kadar glukosa darah dan merangsang peningkatan sekresi insulin sebagai upaya kompensasi, sehingga terjadi *hiperinsulinemia* (Guyton & Hall, 2008).

Keadaan hiperglikemia yang berlanjut pada penderita kronis, akan menimbulkan gejala-gejala yaitu penurunan berat badan, rasa kesemutan atau rasa nyeri pada tangan dan kaki, timbul luka gangren dan hilangnya kesadaran. Keadaan hiperglikemia yang berkepanjangan pada diabetes melitus dapat mengakibatkan disfungsi atau kegagalan kerja dari beberapa organ seperti ginjal, saraf dan jaringan darah (Ardiansah & Kharis, 2012). Kondisi diabetes juga sangat berpengaruh pada sel otot, sebab sel otot adalah tempat utama penyimpanan glukosa pada manusia, sekitar 80% dari total ambilan glukosa tubuh terjadi pada otot rangka. Respon terhadap kenaikan fisiologis konsentrasi insulin plasma, ambilan glukosa otot akan meningkat. Diabetes tipe 2 terjadi abnormalitas pada signal insulin selektif pada transport glukosa ke dalam otot. Berkurangnya mediasi insulin dalam proses ambilan glukosa pada otot sebesar 50% dapat dikarenakan abnormalitas yang permanen atau *down regulation* sekunder jangka pendek (DiPiro *et al.*, 2008).

Kondisi diabetes menyebabkan terjadinya peradangan pada daerah sel otot, diikuti peningkatan jumlah kapiler darah, tampak nekrosis dan lisis sel. Otot rangka mengalami pengecilan sel otot (atrofi) yang berbeda-beda sesuai komposisi dan fungsi serat. Diabetes juga menyebabkan penurunan diameter serabut otot (Aughsteeen *et al.*, 2006). Kondisi diabetes ini dapat diatasi dengan pemberian obat anti diabetes oral. Obat diabetes oral yang merupakan pilihan pertama pada terapi diabetes

mellitus tipe 2 adalah metformin yang termasuk dalam golongan biguanida (Syamsul *et al.*, 2011).

Metformin merupakan turunan dari guanidin yang bekerja dengan mengurangi resistensi insulin yang dapat berpengaruh pada penurunan berat badan. Obat ini dapat digunakan dengan aman dan efektif dikombinasikan dengan obat antidiabetes oral lainnya baik yang bekerja sebagai peningkat sekresi insulin atau meningkatkan sensitivitas insulin. Metformin juga dapat dikombinasikan dengan insulin (Papanas & Meltezos, 2009). Penggunaan jangka panjang metformin akan mempengaruhi fungsi ginjal dan jantung (Siswandono & Soekardjo, 2008). Absorpsi vitamin B12 dan folat dalam usus juga sering menurun selama terapi metformin jangka panjang (Goodman & Gilman, 2007).

Berdasarkan fakta-fakta empiris selain obat sintetik masyarakat Indonesia juga telah menggunakan tanaman obat untuk mencegah penyakit dan menunjang penyembuhan penyakit. Penggunaan bahan alam sebagai obat tradisional di Indonesia telah dilakukan sejak berabad-abad lalu terbukti dari adanya naskah-naskah lama yang menggambarkan orang sedang meracik obat dengan tanaman sebagai bahan bakunya. Pengetahuan mengenai tanaman berkhasiat obat ini diperoleh dari pengalaman dan ketrampilan yang telah diwariskan turun temurun (Sari, 2006).

*Pterocarpus indicus* Willd atau yang dikenal dengan nama angkana adalah salah satu tanaman yang dapat digunakan sebagai obat antidiabetes. Angkana kaya akan kandungan terpenoid, komponen fenol,  $\beta$ -sitosterol, lupeol, (-)epicatechin, narin, angolensis, pterocarpin, prunusetin, pterocarpol, dan  $\beta$ -eudesmol (Duke, 1983; Kesari *et al.*, 2004). Tanaman angkana memiliki zat-zat yang berkhasiat sebagai penurunan glukosa darah

diantaranya isolikuiritigenin, pterofuran, pterokarpin, pterostilben, homopterocarpin, formononetin, santalin, flavon, isoflavon (Yulianatha, 2013). Angsana juga memiliki berbagai khasiat lain di samping penurunan glukosa darah. Angsana dapat mengobati ulcer, sariawan dan ruam merah pada kulit, yang merupakan salah satu komplikasi penyakit diabetes, sehingga dapat menunjang pengobatan diabetes (Thomson, 2006).

Penelitian sebelumnya menyatakan bahwa ekstrak etanol 70% daun angšana memiliki efek penurunan gula darah dan perbaikan diameter sel otot pada tikus putih diabetes yang diinduksi dengan aloksan. Pemberian ekstrak etanol 70% dengan dosis 250 mg/kgBB, 500 mg/kgBB, dan 1000 mg/kgBB yang diberikan secara oral selama 7 hari. Ekstrak etanol daun angšana memberikan hasil penurunan kadar glukosa darah pada dosis 250 mg/kgBB sebesar 73,12%, 500 mg/kgBB 72,08%, 1000 mg/kgBB sebesar 67,77% dan metformin 90 mg/kg BB sebesar 67,68%. Hasil dari persen perbaikan sel otot tikus adalah sebagai berikut dosis pemberian ekstrak angšana 250 mg/kgBB sebesar 73,57%, dosis 500 mg/kgBB sebesar 60,22%, dosis 1000 mg/kgBB sebesar 23,54% dan metformin 90 mg/kgBB sebesar 44,14%. Berdasarkan hasil penelitian tersebut presentase penurunan glukosa darah dan perbaikan sel otot pada metformin tunggal 90 mg/kgBB 67,68%, persen perbaikan sel 44,14% lebih rendah jika dibandingkan dengan ekstrak etanol angšana 250 mg/kg BB 73,12%, persen perbaikan 73,57% Presentase penurunan kadar glukosa darah dan perbaikan sel otot tertinggi adalah pemberian dengan dosis 250 mg/kg BB, oleh karena itu pada penelitian ini digunakan dosis angšana 250 mg/kg BB (Juliana, 2013).

Penggunaan tanaman obat yang diberikan secara tunggal tidak direkomendasikan oleh komite etik Departemen Kesehatan Republik

Indonesia. Mengingat diabetes mellitus merupakan penyakit kronis yang penatalaksanaannya harus menggunakan obat hipoglikemik oral. Metformin merupakan obat pilihan pertama pada diabetes tipe 2 (Syamsul *et al.*, 2011), oleh karena itu pada penelitian ini hewan coba diberikan kombinasi ekstrak etanol 70% angkana dan juga metformin. Pemberian kombinasi tanaman obat dan obat sintetis dapat bekerja secara sinergis, sehingga saling memperkuat aktifitasnya atau dapat terjadi interaksi antara tanaman obat dan obat sintetis yang dapat menurunkan aktifitas (Syamsul *et al.*, 2011).

Penelitian mengenai kombinasi metformin dan ekstrak tanaman juga telah dilakukan sebelumnya, yaitu pengujian efek penurunan glukosa darah dari kombinasi metformin dan ekstrak etanol 96% daun *Carica papaya* Linn pada tikus diabetes yang diinduksi aloksan. Ekstrak *Carica papaya* dan metformin diberikan secara oral selama 7 hari dengan 4 variasi dosis pemberian, sebagai pembandingan tikus diberikan metformin tunggal dengan dua variasi dosis. Kelompok tikus coba diberikan metformin dosis 50 mg/kg (rendah) dan ekstrak daun *Carica* 5 mg/kg (rendah) memberikan hasil glukosa darah  $1,53 \pm 0,44$  mmol/ L, kelompok tikus coba diberikan metformin dosis 50 mg/kg (rendah) dan ekstrak daun *Carica* 10 mg/kg (tinggi) memberikan hasil  $2,20 \pm 0,43$  mmol/L, kelompok tikus coba diberikan metformin dosis 100 mg/kg (tinggi) dan ekstrak daun *Carica* 5 mg/kg (rendah) memberikan hasil glukosa darah  $1,78 \pm 0,26$  mmol/L, dan kelompok tikus coba yang diberikan metformin dengan dosis 100 mg/kg (tinggi) dan ekstrak daun *Carica* 10 mg/kg (tinggi) memberikan hasil  $1,83 \pm 0,45$  mmol/L. Tikus pembandingan diberikan metformin dengan dosis 50 mg/kg memberikan hasil  $6,68 \pm 0,28$  mmol/L dan metformin dengan dosis

100 mg/kg memberikan hasil  $5,55 \pm 0,65$  mmol/L. Berdasarkan hasil penelitian tersebut dapat dilihat bahwa semua variasi dosis memberikan hasil glukosa darah yang lebih rendah jika dibandingkan dengan pembanding metformin, hal ini menunjukkan bahwa ekstrak etanol 96% daun *Carica papaya* Linn memberikan efek sinergis dengan metformin pada penurunan glukosa darah.

Berdasarkan latar belakang dan percobaan terdahulu, maka pada penelitian ini akan dilakukan pengujian efektivitas pemberian metformin dan ekstrak etanol 70% daun angšana *Pterocarpus indicus* Willd dengan variasi perbedaan waktu pada sel otot tikus diabetes. Dosis ekstrak daun angšana yang digunakan adalah 250 mg/kgBB dan metformin yang digunakan 90 mg/kgBB, dosis ini mengacu pada penelitian yang telah dilakukan sebelumnya (Juliana, 2013). Tikus coba dibuat diabetes tipe 2 dengan pemberian aloksan secara *intra muscular*. Aloksan dapat secara cepat diabsorpsi oleh sel beta pankreas terjadi pembentukan oksigen reaktif dan radikal superoksida, dan menyebabkan destruksi sel beta secara cepat (Rohilla & Ali, 2012). Pengamatan perbaikan sel otot diperoleh dari preparat membujur otot (*Rectus femoris*) yang telah diberikan pewarnaan haematoxyllin eosin. Sel otot yang digunakan diambil dari otot bagian paha, karena otot pada bagian paha paling banyak digunakan untuk aktivitas dan menerima pasokan darah terbesar. Paramater perbaikan sel otot yang digunakan perbaikan kerusakan struktur sel otot atropi dengan pengukuran diameter sel otot. Tujuan dari dilakukannya penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian metformin dan ekstrak etanol daun angšana dengan perbedaan waktu pemberian pada perbaikan sel otot dan

interaksi yang terjadi antara metformin dan ekstrak etanol daun angšana dalam perbaikan sel otot.

### **1.1. Rumusan Masalah**

Apakah pemberian kombinasi metformin dengan ekstrak etanol 70% daun angšana (*Pterocarpus indicus* Willd) dengan perbedaan jeda waktu pemberian dapat memperbaiki *atrofi* sel otot tikus diabetes yang diinduksi aloksan

### **1.2. Tujuan Penelitian**

Untuk mengetahui apakah pemberian metformin dengan ekstrak etanol 70% daun angšana (*Pterocarpus indicus* Willd) dengan perbedaan jeda waktu pemberian dapat efektif memperbaiki kerusakan (*atrofi*) sel otot tikus diabetes yang diinduksi aloksan.

### **1.3. Hipotesis Penelitian**

Pemberian metformin dan ekstrak etanol 70% daun angšana (*Pterocarpus indicus* Willd) dengan perbedaan jeda waktu pemberian dapat memperbaiki kerusakan (*atrofi*) pada sel otot.

#### **1.4. Manfaat Penelitian**

Manfaat yang dapat diambil dari penelitian ini diharapkan dapat mengetahui efektifitas pemberian metformin dan ekstrak etanol daun angkana (*Pterocarpus indicus* Willd) serta untuk mengetahui pengaruh waktu pemberian metformin dan ekstrak angkana yang efektif untuk perbaikan sel otot penderita diabetes melitus. Hasil penelitian selanjutnya dapat dimanfaatkan sebagai acuan untuk mengembangkan penggunaan terapi kombinasi obat diabetes oral dengan ekstrak tanaman yang aman dan efektif.