

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1.Latar Belakang

Diabetes mellitus (DM) merupakan suatu gangguan kronik pada metabolisme karbohidrat, protein, dan lemak yang terjadi karena sekresi insulin berkurang dengan disertai terjadinya resistensi atau non-resistensi dari insulin. Dapat juga diartikan sebagai penyakit dimana insulin diproduksi tubuh dalam jumlah yang kecil, atau tubuh menjadi resisten terhadap insulin secara progresif. DM digolongkan menjadi 2 yaitu DM tipe 1 (*insulin-dependent diabetes mellitus*) dan DM tipe 2 (*noninsulin-dependent diabetes mellitus*). Pada DM tipe 1 terjadi kerusakan pankreas, sedikit atau tidak adanya produksi insulin, sehingga penderita DM tipe 1 mutlak membutuhkan asupan insulin dari luar. Sedangkan pada DM tipe 2 dapat terjadi karena kekurangan insulin dan resistensi insulin yaitu tubuh tetap memproduksi insulin namun insulin tidak bisa mengatur kadar gula darah untuk keperluan tubuh secara optimal sehingga terjadi kenaikan kadar gula darah (Jarald *et al.*, 2008; Cahyafitri, 2010; Widowati, 2008).

Sampai saat ini terdapat 10 golongan obat yang dapat menurunkan glukosa yang dapat dijadikan pilihan untuk terapi DM tipe 2. Masing-masing golongan obat tersebut mempunyai mekanisme yang berbeda dalam aktivitasnya menurunkan glukosa. Disamping efek antihiperghlikeminya, pemakaian obat-obat dari masing-masing golongan obat tersebut juga mempunyai efek samping yang tidak dikehendaki (Inzucchi *et al.*, 2012).

Obat golongan biguanid menurunkan glukosa dengan menurunkan produksi glukosa hati namun akan timbul defisiensi dari vitamin B₁₂ serta efek samping pada gastrointestinal dengan penggunaan obat golongan ini. Penurunan glukosa juga dapat terjadi karena obat mempunyai mekanisme

kerja dalam meningkatkan sekresi insulin. Golongan obat yang dapat meningkatkan sekresi insulin adalah *sulfonylurea*, *meglinides*, dan *thiazolidine*. Efek samping yang dapat timbul akibat pemakaian golongan obat tersebut adalah terjadinya hipoglikemia dan peningkatan berat badan. Golongan obat yang termasuk pada golongan inhibitor *Dipeptidyl Peptidase IV* (DPP-4) dan agonis reseptor *Glucagon-like peptide 1* (GLP-1) memiliki mekanisme kerja meningkatkan sekresi insulin dan menurunkan sekresi glukagon. Efek samping golongan obat ini adalah menimbulkan urtikaria dan umumnya efikasi HbA_{1c} rendah (Inzucchi *et al.*, 2012).

Selain golongan obat yang telah disebutkan di atas, terdapat pula golongan inhibitor α -glukosidase yang akan menurunkan absorpsi karbohidrat pada saluran cerna namun akan menimbulkan efek samping pada saluran cerna itu sendiri dan rendahnya efikasi HbA_{1c}. Golongan agonis dopamin-2 akan meningkatkan sensitifitas insulin yang juga dapat disertai terjadinya mual dan pusing serta efikasi HbA_{1c} rendah. Ada pula yang mempunyai mekanisme kerja dalam menurunkan sekresi glukagon serta memperlambat pengosongan lambung yaitu pada obat golongan *amylin mimetics* yang memiliki kerugian akan terjadinya hipoglikemi serta pemakaian yang susah karena harus diinjeksikan. Golongan obat yang terakhir adalah insulin yang dapat meningkatkan pembuangan glukosa dan menurunkan produksi glukosa hati. Namun pemakaian insulin harus dilakukan secara injeksi sehingga membutuhkan ketrampilan khusus dalam memakainya serta dapat menimbulkan hipoglikemia (Inzucchi *et al.*, 2012).

Perkembangan pengobatan DM pada akhir-akhir ini lebih banyak fokus pada obat-obat inkretin. Salah satunya adalah obat oral golongan inhibitor dipeptidyl peptidase IV (DPP-4). DPP-4 merupakan sebuah enzim yang secara alami ada di dalam tubuh yang akan menurunkan aktivitas 2 jenis hormon inkretin utama di dalam tubuh yaitu *glucagon-like peptide-1*

(GLP-1) dan *glucose-dependent insulinotropic polypeptide* (GIP). Hormon inkretin utama ini bersifat insulinotropik kuat dan sekresinya akan meningkat dengan pemberian glukosa secara oral. Apabila kedua hormon ini dihambat maka aktivitasnya dalam merangsang eksresi insulin juga akan terhambat. Oleh karena hal tersebut, maka peningkatan aktivitas GLP-1 dan GIP saat ini telah menjadi target terapi pada penderita DM tipe 2 (Monika *et al.*, 2009).

Obat-obat golongan inhibitor DPP-4 yang telah beredar di masyarakat dan telah mendapat persetujuan dari badan kesehatan dunia (FDA) adalah sitagliptin dan vildagliptin. Inhibitor DPP-4 bekerja antara lain dengan menghambat aktivitas DPP-4, meningkatkan kadar GLP-1 dan GIP sehingga sekresi insulin juga meningkat. Sitagliptin telah beredar di pasaran dengan merk dagang Januvia serta merk Galvus yang berisi vildagliptin juga telah diluncurkan ke pasar setelah Januvia (Istyastono, 2008).

Pada beberapa tahun ini, ada ketertarikan baru dalam pengobatan melawan berbagai penyakit menggunakan obat herbal yang umumnya memiliki efek samping yang rendah. Organisasi kesehatan dunia (WHO) juga merekomendasikan evaluasi keefektifan dari tanaman obat di mana saat ini kita dapat melihat kurang amannya penggunaan obat modern (sintetik). Banyak tanaman dengan aktivitas menurunkan kadar gula darah telah digunakan oleh masyarakat untuk pengobatan dan sistem pengobatan tradisional disekeliling dunia telah berlangsung sejak zaman dahulu kala. Lebih dari 1200 tanaman telah digunakan di seluruh dunia dalam mengontrol DM dan sekitar 30% diantaranya telah diteliti aktivitas farmakologis dan kandungan kimiawinya. Pengobatan tradisional DM dilakukan dengan diet, latihan fisik dan konsumsi tanaman obat (Ayyanar *et al.*, 2008).

Beberapa tanaman tradisional yang telah diteliti di antaranya adalah herba sambiloto dan salam yang memiliki efek sebagai antidiabetes. Dalam penelitian yang dilakukan selama 60 hari teramati bahwa herba sambiloto secara signifikan menurunkan glukosa dalam darah dan meningkatkan kadar insulin dalam plasma, glikogen hati dan hemoglobin total. Percobaan tersebut dilakukan pada tikus yang dibuat menjadi diabetes. Studi yang lain juga menunjukkan efek antidiabetes pada tikus yang diinduksi aloksan dan diberikan ekstrak etanol dari herba sambiloto (Umamaheswari *et al.*, 2007). Pernah pula diteliti ekstrak air dari herba sambiloto juga menunjukkan efek hipoglikemi yang signifikan pada hewan coba kelinci (Reyes *et al.*, 2006). Daun salam telah diuji efeknya terhadap penurunan glukosa darah dengan menggunakan ekstrak etanol sebagai bahan penelitian (Wahyono dan Susanti, 2008).

Dari penelitian yang dilakukan secara terpisah telah terbukti bahwa daun salam dan herba sambiloto memiliki efek dalam menurunkan kadar gula darah. Hal ini menjadi sebuah daya tarik untuk pengembangan produk kombinasi kedua ekstrak tersebut yang memungkinkan adanya efek sinergis. Telah diteliti sebelumnya bahwa kombinasi dari ekstrak air daun salam dengan ekstrak air herba sambiloto dengan perbandingan 1:6 memiliki efek sinergis. Dari penelitian tersebut diuji 4 macam kombinasi yaitu salam-sambiloto 6:1, 2:1, 1:2, dan 1:6 (Widjajakusuma dkk., 2011).

Aktifitas antidiabetes dari produk herbal mempunyai mekanisme yang bermacam-macam. Mekanisme kerja dari produk herbal di antaranya adalah berperan dalam menghambat reabsorpsi glukosa di ginjal, menstimulasi sekresi insulin dari sel beta dan/atau menghambat proses degradasi insulin (Jarald *et al.*, 2007). Penelitian akan dilakukan dengan menggunakan enzim DPP-4 yang akan direaksikan dengan kombinasi ekstrak air salam sambiloto dengan perbandingan yang telah dilakukan pada

penelitian sebelumnya. Penelitian ini menggunakan alat *microplate reader* dalam mengamati aktivitas enzimatis yang terjadi. Prinsip dari pengamatan pada penelitian ini adalah secara spektrofotometrik di mana produk yang dihasilkan oleh reaksi antara enzim dengan substrat akan diamati serapannya pada panjang gelombang 405 nm.

Dengan mengetahui mekanisme kerja dari obat herbal maka dapat meningkatkan harga jual serta kepercayaan masyarakat dan tenaga kesehatan lainnya dalam pemakaian obat herbal. Di sisi lain, dengan mengetahui mekanisme kerja dari suatu obat, maka pengobatan yang dilakukan dapat lebih spesifik.

1.2. Rumusan Masalah

Permasalahan yang timbul pada penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Apakah kombinasi ekstrak air daun salam (*Syzygium polyanthum*) dengan ekstrak air herba sambiloto (*Andrographis paniculata*) memiliki efek sinergis dalam menghambat enzim DPP-4?
2. Berapa perbandingan kombinasi ekstrak air daun salam (*Syzygium polyanthum*) dengan ekstrak air herba sambiloto (*Andrographis paniculata*) dari 5 perbandingan salam-sambiloto (1:6, 6:1, 1:1, 1:2, 2:1) yang memberikan efek sinergis paling besar dalam menghambat enzim DPP-4?

1.3. Tujuan Penelitian

Adapun tujuan penelitian adalah sebagai berikut :

1. Untuk mengetahui pengaruh kombinasi ekstrak air daun salam (*Syzygium polyanthum*) dengan ekstrak air herba sambiloto

(*Andrographis paniculata*) terhadap penghambatan aktivitas enzim DPP-4.

2. Untuk menentukan perbandingan kombinasi ekstrak air daun salam (*Syzygium polyanthum*) dengan ekstrak air herba sambiloto (*Andrographis paniculata*) yang memberikan efek sinergis terbesar dalam menghambat aktivitas enzim DPP-4.

1.4. Hipotesis Penelitian

Hipotesis yang dapat dirumuskan adalah bahwa kombinasi ekstrak air daun salam (*Syzygium polyanthum*) dengan ekstrak air herba sambiloto (*Andrographis paniculata*) menghasilkan efek sinergis terhadap penghambatan aktivitas enzim DPP-4.

1.5. Manfaat Penelitian

Dengan penelitian ini diharapkan dapat dibuktikan apakah mekanisme kerja dari daun salam dan herba sambiloto dalam pengobatan DM berdasarkan aktivitas inhibisinya terhadap enzim DPP-4 sehingga menjadi pengobatan herbal yang teruji secara ilmiah dan terjangkau oleh masyarakat.