

BAB I PENDAHULUAN

1.1. Latarbelakang Masalah

Diabetes mellitus (DM) adalah penyakit metabolik yang ditandai dengan meningkatnya kadar glukosa darah dan biasanya berhubungan dengan menurunnya produksi insulin, sekresi insulin atau keduanya. Kurangnya insulin di dalam darah biasanya akan menyebabkan hiperglisemia kronik dan pasien seperti ini sering juga mengalami perubahan dalam metabolisme keseluruhan termasuk metabolisme lemak, karbohidrat dan protein (Vukelic *et al.*, 2010).

DM terjadi akibat pengaturan homeostasis glukosa tidak berjalan sempurna (Ridwan, 2012). Menurut Muchid *et al* (2005) faktor riwayat (diabetes dalam keluarga, diabetes gestasional, melahirkan bayi dengan berat badan > 4 kg, kista ovarium (*Polycystic Ovary Syndrome*), IFG (*Impaired Fasting Glucose*), IGT (*Impaired Glucose Tolerance*)), obesitas >120% berat badan ideal, umur (20-59 tahun: 8,7%, > 65 tahun: 18%), etnis/ras, hipertensi > 140/90 mmHg, hiperlipidemia (kadar HDL rendah < 35 mg/dl, kadar lipid darah tinggi > 250 mg/dl) merupakan faktor risiko untuk diabetes. Menurut Guo dan DiPietro (2010) pada kebanyakan negara di dunia pertambahan jumlah penduduk, pertambahan usia, urbanisasi, obesitas, kurangnya olahraga adalah penyebab diabetes yang meningkat dari 171,228 penderita DM di tahun 2000 menjadi 366,212 di tahun 2030.

Beberapa kemungkinan lain yang menjadi penyebab DM adalah resistensi insulin, intoleransi glukosa dan hiperinsulinemia (Garvey *et al.*, 2004). Timbulnya resistensi insulin dapat disebabkan oleh 4 faktor perubahan komposisi tubuh yaitu: massa otot lebih sedikit dan jaringan lemak lebih banyak, menurunnya aktivitas fisik sehingga terjadi penurunan jumlah reseptor insulin yang siap berikatan dengan insulin, perubahan pola makan lebih banyak makan karbohidrat, perubahan neurohormonal (terutama insulin-like growth factor-1 (IGF-1) dan dehidroepiandrosteron (DHEAS) plasma) sehingga terjadi penurunan ambilan glukosa akibat menurunnya sensitivitas reseptor insulin dan aksi insulin, (Kurniawan, 2010).

Sampai saat ini diabetes melitus (DM) telah menjadi pandemi yang terus meningkat (Restrepo, 2007). Diperkirakan jumlahnya akan meningkat dua kali lipat dari tahun 2005 ke tahun 2030 berdasarkan peningkatan harapan hidup dan urbanisasi (Faurholt, 2011). Di Indonesia angka prevalensi penyakit DM di Indonesia mencapai 6,6% pada laki-laki dan 7,1% pada perempuan, dengan prevalens untuk total populasi sebesar 6,9% (WHO, 2011). Berdasarkan laporan internasional Diabetes Federation tahun 2015, jumlah populasi Indonesia yang terkena diabetes mencapai 9,1 juta orang dan 53% penderita diabetes di Indonesia tidak menyadari bahwa dirinya terkena diabetes. Sebelum pada tahun 2011, Indonesia berada pada peringkat ke-10 untuk kasus diabetes tertinggi di dunia dengan jumlah penderita 7,2 juta jiwa dan naik pada tahun 2013 menjadi peringkat ke-7 dengan jumlah penderita sebanyak 8,5 juta jiwa. Tahun 2014, Indonesia berada pada peringkat ke-5 untuk jumlah penderita diabetes tertinggi di dunia (NRC, 2016).

Menurut WHO (World Health Organization) lebih dari 220 juta orang di seluruh dunia mengidap diabetes. Pada tahun 2004, diperkirakan 3,4 juta orang meninggal dari konsekuensi gula darah tinggi. Lebih dari 80% kematian karena diabetes terjadi di negara-negara berpenghasilan rendah. Badan Kesehatan Dunia memprediksi kenaikan jumlah penyandang diabetes mellitus di Indonesia dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030. Dari data diabetes nasional 2011 yang diluncurkan pada tanggal 26 Januari 2011 oleh American Diabetes Association bahwa jumlah total prevalensi diabetes 25,8 juta anak-anak dan orang dewasa di Amerika Serikat sebesar 8,3% dari populasi memiliki diabetes. Dan terdapat kasus baru yaitu 1,9 juta didiagnosa diabetes pada orang berusia 20 tahun dan lebih tua pada tahun 2010. Badan Federasi Diabetes Internasional (IDF) pada tahun 2009, memperkirakan kenaikan jumlah penyandang diabetes mellitus dari 7,0 juta tahun 2009 menjadi 12,0 juta tahun 2030. Meskipun terdapat perbedaan angka prevalensi, laporan keduanya menunjukkan adanya peningkatan jumlah penyandang diabetes sebanyak 2-3 kali lipat pada tahun 2030. Di dunia, Indonesia menduduki ranking ke 4 (empat) dunia setelah Amerika Serikat, China, dan India dalam prevalensi diabetes

(Nugrahani, 2012; Faurholt, 2011). Angka kesakitan dan kematian yang ditimbulkan dari penyakit ini sangat tinggi. Secara global WHO memperkirakan diabetes yang termasuk dalam PTM (Penyakit tidak menular) ini telah menyebabkan sekitar 60% kematian dan 43% kesakitan diseluruh dunia (WHO, 2011; Evacuasiani *et al.*, 2010).

Jumlah penderita diabetes yang meningkat sangat drastis ini menjadi pendorong upaya-upaya untuk meminimalisir kerusakan seefektif mungkin untuk menurunkan risiko komplikasi. Upaya pencegahan dan penanganan penyakit DM dapat dilakukan dengan berbagai cara, yaitu dengan pola hidup yang sehat dan rajin olahraga, pemberian obat antidiabetes oral serta suntikan insulin (Kurniawan, 2010; Muchid., 2005; Ndraha, 2014). Salah satu tujuan utama terapi medis bagi pasien DM meliputi pengontrolan kadar glukosa darah mendekati normal dengan cara pemberian obat hipoglikemik oral atau agen antihiperqlikemik dan insulin tersebut. Akan tetapi masalah yang kemudian muncul adalah mahalnya harga obat-obatan yang sulit dijangkau masyarakat serta efek samping, berupa gangguan saluran cerna dan gangguan susunan syaraf pusat karena penggunaan dalam jangka panjang (Oliviany *et al.*, 2009; Naquvi *et al.*, 2011; Muchid *et al.*, 2005; Nathan., *et al* 2008).

Obat-obatan antidiabetes selain memiliki efek samping, juga tidak bisa menuntaskan diabetes secara sempurna, karena mekanismenya sendiri sangat rumit. Oleh karena itu masyarakat selalu mencari obat alternatif yang mudah dijangkau, yaitu yang mudah didapat, mempunyai harga yang relatif terjangkau oleh masyarakat, dan mempunyai efek samping yang lebih kecil dibandingkan dengan obat sintetik. Alasan inilah yang menyebabkan meningkatnya ketertarikan pada penggunaan sumber alami yang berasal dari tumbuhan sebagai salah satu manajemen alternatif dalam menangani DM. Oleh karena itu perlu penelitian untuk mendapatkan obat yang lebih efektif dan aman. (Oliviany *et al.*, 2009; Naquvi *et al.*, 2011).

Indonesia memiliki berbagai macam tanaman obat yang dapat digunakan secara empiris untuk menurunkan kadar gula darah (Pujilestari, *et al* 2009), namun tidak banyak masyarakat yang mengetahui tentang kemampuan obat

tradisional tersebut karena kurangnya penelitian mengenai kandungan senyawa kimia pada setiap jenis tumbuhan, yang kemungkinan memiliki kemampuan untuk mengobati berbagai penyakit khususnya penyakit Diabetes Mellitus (DM). Lebih dari 400 tanaman untuk diabetes yang telah dilaporkan, namun hanya sedikit yang telah dievaluasi secara ilmiah. (Evacuasiani, *et al.*, 2010; Naquvi *et al.*, 2011).

Bangunbangun (*Plectranthus amboinicus* (Lour) Spreng) merupakan salah satu tanaman tradisional yang juga dapat menurunkan kadar gula darah (Gultom, 2012; Candrappa *et al.*, 2009). Ada lebih dari 500 varietas coleus dalam budidaya di seluruh dunia. Tanaman obat ini memiliki sifat kuratif karena adanya berbagai zat kimia yang kompleks dari sifat kimia yang berbeda, yang ditemukan sebagai metabolit sekunder tanaman dalam satu atau lebih bagian dari tanaman ini. Tanaman dari genus ini diketahui mengandung berbagai zat aktif dari nilai terapeutik dan memiliki aktivitas biologis terhadap sejumlah penyakit. Ada sejumlah efek farmakologis dilaporkan pada tanaman dari genus Coleus ini. Lebih dari 13.000 metabolit sekunder telah diisolasi dari tanaman obat. Metabolit sekunder memiliki sifat obat, termasuk aktivitas antidiabetes. Alkaloid, fenolat, terpenoid, flavonoid, saponin, xanthones, polisakarida dan senyawa lainnya telah dilaporkan memiliki aktivitas antidiabetes (Singh *et al.*, 2014).

Daun bangunbangun mengandung metabolit sekunder seperti flavonoid, alkaloid, fenolik, saponin, glikosida, sterol, triterpenoids, tanin, polifenol, flavonol (Hazimah *et al.*, 2013; Pillai *et al.*, 2011, Santosa dan Hertiani, 2005). Senyawa ekstrak air daun bangunbangun seperti polifenol, saponin, glikosida flavonol, minyak atsiri dan flavonoid berpotensi terhadap aktivitas biologis, misalnya antioksidan dan antidiabetik (Santosa dan Hertiani, 2005; Hazimah *et al.*, 2013; Istikomah, 2009). Flavonoid dapat menurunkan kadar glukosa darah dengan menghambat penyerapan glukosa dari lumen saluran cerna (Kwon *et al.*, 2007; Hsieh *et al.*, 2010). Senyawa pada bangunbangun yang dapat menurunkan kadar glukosa darah selain flavonoid, polifenol, saponin, glikosida flavonol, dan alkaloid terdapat juga senyawa forskolin yang dapat menurunkan kadar glukosa darah (Santosa dan Hertiani, 2005; Kwon *et al.*, 2007, Silitonga, 1993; Sharp, 1979 dalam Juniastuti, 2003)

Seseorang menderita DM selain kadar glukosa darah yang meningkat dan terjadi beberapa kerusakan pada beberapa organ, seperti pankreas, ginjal, hati, dan jantung (Ndraha, 2014; Mu'nisa *et al.*, 2011; Muchid, 2005; Tolman *et al.*, 2006). DM juga dapat terjadi karena gangguan metabolisme lipid yang ditandai dengan terjadinya peningkatan kadar MDA pada darah (Ndraha, 2014; Mu'nisa *et al.*, 2011; Muchid, 2005; Tolman *et al.*, 2006). Gangguan metabolisme lipid dapat menyebabkan pembentukan radikal bebas yang menyebabkan peroksidasi lipid. Pembentukan radikal bebas lemak dan peroksida lemak dianggap sebagai suatu ciri penting dalam cedera sel yang disebabkan oleh spesies oksigen reaktif. Jenis reaksi ini disebut auto-oksidasi radikal bebas. Asam lemak utama yang mengalami peroksidasi lemak di dalam membran sel adalah asam lemak tak jenuh ganda (polyunsaturated fatty acid, PUFA). Peroksidasi lipid ini memiliki peranan penting terhadap pelepasan Malondialdehyde (MDA). Malondialdehida (MDA) merupakan produk dari reaksi peroksidasi, yang dibentuk dari pembentukan enderoperoksida lipid pada PUFA (polyunsaturated fatty acid) yang mengandung sedikitnya tiga ikatan rangkap (Giri, 2008).

Pankreas seseorang yang mengalami DM akan mengalami perubahan histopatologis pulau langerhans pada penderita, seperti terjadinya lesio pada jaringan pankreas berupa degenerasi sel endokrin yang menuju nekrosa sel. Degenerasi sel endokrin terlihat pada intinya yang berubah bentuk menjadi polimorf (tidak seragam). Perubahan yang terjadi digambarkan dalam bentuk perubahan inti sel endokrin menjadi lebih kecil (piknosis), bahkan mulai menghilang hanya terlihat sitoplasma yang kosong berisi deposit glikogen dan membesar tanpa inti serta bentuk sitoplasma yang mengalami hiperkromatik P1, susunan sel β pulau langerhans menyebar secara tidak merata dengan ukuran sel yang tidak seragam di pulau langerhans (Esmawati, Elis, 2015; Gunawijaya, 1994; Suarsana *et al.*, 2010; Kim *et al.*, 2006; Ragavan, 2006).

Penelitian ini menggunakan aloksan untuk menginduksi tikus diabetes. Senyawa aloksan merupakan salah satu zat diabetogenik yang bersifat toksik, terutama terhadap sel beta pankreas, dan apabila diberikan kepada hewan coba seperti tikus dapat menyebabkan hewan coba tikus menjadi diabetes. Aloksan

dapat merusak sel-sel beta pankreas secara selektif pada hewan percobaan, yang kemudian timbul diabetes hebat yang menetap (Gunawijaya, 1994). Kerusakan sel beta pankreas menyebabkan insulin tidak dihasilkan sehingga menyebabkan kadar glukosa darah meningkat (terjadi keadaan hiperglikemia) (Suarsana *et al.*, 2010). Aloksan dapat menimbulkan hiperglikemia yang permanen dalam waktu pemberian dua sampai tiga hari (Suharmiati, 2003; Sherwood, 2001). Dalam penelitian ini digunakan tikus putih sebagai hewan percobaan. Penggunaan hewan ini karena kelengkapan organ, kebutuhan nutrisi, metabolisme, dan biokimia cukup dekat dengan manusia serta perkembangbiakannya cepat (Smith, 1987).

Dari penjelasan di atas, maka penting dilakukannya penelitian mengenai pengaruh ekstrak etanol daun bangunbangun (*Plectranthus amboinicus* (Lour) Spreng) terhadap histopatologi pankreas tikus putih diabetik yang diinduksi aloksan.

1.2. Identifikasi Masalah

1. *Diabetes Mellitus* (DM) termasuk jenis penyakit berbahaya nomor empat di dunia dan merupakan penyakit nomor empat terbanyak di Indonesia.
2. Minimnya pengetahuan tentang obat tradisional untuk mengobati penyakit *Diabetes Mellitus* (DM) .
3. Kurangnya penelitian mengenai kandungan senyawa kimia pada setiap jenis tumbuhan, yang kemungkinan memiliki kemampuan untuk mengobati berbagai penyakit khususnya penyakit *Diabetes Mellitus* (DM).

1.3. Batasan Masalah

Batasan masalah pada penelitian ini membahas mengenai khasiat ekstrak daun bangunbangun sebagai obat tradisional untuk penyakit DM tipe I dan pengaruhnya terhadap berat badan, kadar malondialdehida (MDA) serta gambaran histologi pankreas tikus diabetik (keteraturan sebaran dan keseragaman bentuk sel-sel endokrin pulau langerhans, bentuk sel β pulau langerhans, keberadaan inti sel dan nukleolus sel β , warna sel β).

1.4. Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh ekstrak etanol daun bangunbangun (*Plectranthus amboinicus* (Lour) Spreng) terhadap berat badan tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) diabetik?
2. Bagaimana pengaruh ekstrak etanol daun bangunbangun (*Plectranthus amboinicus* (Lour) Spreng) terhadap kadar malondialdehida (MDA) tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) diabetik?
3. Bagaimana pengaruh ekstrak etanol daun bangunbangun (*Plectranthus amboinicus* (Lour) Spreng) terhadap histopatologi pankreas tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) diabetik?

1.5. Tujuan

Tujuan penelitian ini adalah untuk :

1. Memperoleh data empiris pengaruh ekstrak etanol daun bangunbangun (*Plectranthus amboinicus* (Lour) Spreng) terhadap berat badan tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) diabetik.
2. Memperoleh data empiris pengaruh ekstrak etanol daun bangunbangun (*Plectranthus amboinicus* (Lour) Spreng) terhadap kadar malondialdehida (MDA) tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) diabetik.
3. Memperoleh data empiris pengaruh ekstrak etanol daun bangunbangun (*Plectranthus amboinicus* (Lour) Spreng) terhadap histopatologi pankreas tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) diabetik.

1.6. Manfaat

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat :

1. Sebagai sumber informasi tentang kemampuan daun bangunbangun (*Plectranthus amboinicus* (Lour) Spreng) sebagai obat alternatif bagi penderita *Diabetes Mellitus* (DM).
2. Sebagai bahan informasi tentang kemampuan daun bangunbangun (*Plectranthus amboinicus* (Lour) Spreng) sebagai obat alternatif dalam memperbaiki histopatologi pankreas yang rusak akibat diabetes