

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1. Latar Belakang Masalah**

Kesehatan menjadi hal yang penting diperhatikan untuk menghindari penyakit-penyakit degeneratif yang berbahaya bagi tubuh. Salah satu penyakit degeneratif yang menjadi perhatian dunia adalah penyakit diabetes melitus (DM). DM menjadi suatu epidemi di beberapa bagian di dunia selama beberapa dekade terakhir. Data *International Diabetes Federation* (IDF) atlas Ninth Edition tahun 2019 menyatakan bahwa 463 juta orang di seluruh dunia menderita diabetes. Angka ini di prediksi akan meningkat menjadi 700 juta orang pada tahun 2045 yang akan datang. Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO) tahun 2015 Masyarakat Indonesia berada pada peringkat ketujuh penderita diabetes setelah China, India, Amerika Serikat, Brazil, Rusia dan Meksiko dengan jumlah penderita sebanyak 10 juta jiwa. Pada tahun 2013 prevalensi penderita diabetes di Indonesia adalah 6,9% kemudian tahun 2018 mengalami peningkatan menjadi 8,9% (Kementrian Kesehatan RI, 2018).

DM merupakan penyakit yang berkaitan dengan gangguan metabolik pada proses metabolisme karbohidrat (Skyler, 2004). DM dibedakan menjadi 2 tipe yakni DM tipe 1 (DMT1) dan DM tipe 2 (DMT2). DM tipe 1 disebabkan oleh faktor genetik (keturunan) yang ditandai oleh adanya defisiensi terhadap insulin sehingga insulin di dalam darah berkurang atau tidak memadai sedangkan DM tipe 2 disebabkan oleh faktor lingkungan termasuk obesitas dan gaya hidup yang tidak sehat dapat memicu terjadinya DM tipe 2. DMT2 ditandai oleh resistensi insulin yang terjadi karena berkurangnya sensitivitas reseptor insulin (Kleinberger dan Pollin, 2015).

Kondisi DM dapat ditandai dengan beberapa gejala seperti polifagi, penderita mudah lapar sehingga banyak makan. Banyak minum (polidipsi), sering kencing (poliuri), gatal-gatal serta lemas. Seringkali gejala-gejala ini tidak disadari oleh penderitanya. Oleh karena itu penyakit ini perlu dikontrol, dicegah dan diobati agar

tidak terjadi komplikasi dan memicu gangguan organ tubuh lainnya (Rask-Madsen dan King, 2013). Data *American Diabetes Association* (ADA) tahun 2014 menyatakan bahwa kondisi DM dapat meningkatkan resiko terjadinya gangguan pada beberapa organ seperti mata, jantung, ginjal, dan pembuluh darah. Gangguan mikrovaskuler pada retina, glomerulus ginjal, saraf perifer dan dapat menyebabkan gangguan makrovaskuler seperti aterosklerosis, arteri koronaria dan stroke.

Di dalam tubuh, glukosa akan disimpan dalam hepatosit hati dan otot rangka. Sebagian besar glukosa darah disimpan dalam hati dalam bentuk glikogen (zat tepung hewani) setelah di metabolisme. Zat ini disimpan sementara di dalam sel hati dan diubah kembali menjadi glukosa apabila diperlukan oleh jaringan tubuh. Mekanisme penyimpanan energi tersebut dilakukan untuk menjaga kadar glukosa darah yang normal yakni 80 – 100 mg/dL (Pearce, 2015). Namun, proses ini dikendalikan oleh sekresi insulin sel beta pankreas. Peningkatan kadar glukosa darah melebihi batas normal menurut Nishikawa *et al* (2000) dapat mempercepat pembentukan *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang berdampak pada kerusakan sel beta pankreas. Hal ini akan mempengaruhi penyimpanan energi dalam bentuk glikogen pada organ hati. Selain berfungsi sebagai organ metabolisme tubuh, fungsi organ hati terlibat juga dalam proses detoksifikasi senyawa-senyawa racun dan proses penangkalan radikal bebas. Peran sentral hati dalam proses detoksifikasi ini terbatas, sehingga tidak semua bahan toksik dapat didetoks dengan sempurna. Hasil detoksifikasi yang tidak sempurna akan ditimbun didalam darah dan dapat menyebabkan kerusakan pada sel-sel hati (Price dan Wilson, 2012).

Untuk mengatasi penyakit DM penggunaan terapi obat kimia dengan menggunakan golongan obat hiperglikemik oral (OHO) dan injeksi insulin merupakan pilihan yang banyak dipakai oleh masyarakat. Namun, penggunaan pengobatan kimia memiliki efek samping seperti ketergantungan, sakit perut, sakit kepala serta membutuhkan biaya yang mahal (Latief, 2012). Alternatif pengobatan dengan menggunakan bahan aktif tumbuh-tumbuhan semakin dikembangkan untuk meminimalisir efek samping penggunaan obat kimia. Beberapa diantaranya memiliki khasiat sebagai penghilang rasa sakit, obat batuk, mengatasi disfungsi

ereksi, rematik, asma, malaria, antivirus, antibakteri, antitumor, mengatasi diabetes, leukemia dan kanker (Bernhoft, 2010).

Salah satu tumbuhan yang dapat berkhasiat sebagai tumbuhan obat adalah tumbuhan bosibosi (*Timonius flavescens* (Jacq.) Baker). Tumbuhan bosibosi merupakan salah satu tumbuhan famili Rubiaceae yang memiliki beberapa khasiat yang diketahui dapat meningkatkan produksi air susu ibu (ASI) setelah melahirkan (Madiyahawati *et al.*, 2019), antiinflamasi (Bakar *et al.*, 2018), dan menghambat aktivitas enzim lipoksigenase (Chung *et al.*, 2009). Hasil penelitian Napitupulu (2015) menunjukkan bahwa daun bosibosi mengandung senyawa aktif metabolit sekunder berupa flavonoid, fenolik dan saponin. Flavonoid pada bosibosi diketahui memiliki aktivitas yang sangat tinggi, aktivitas yang sangat tinggi dari flavonoid ini berpotensi sebagai senyawa antidiabetes. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Prameswari dan Widjanarko (2014) flavonoid dapat mencegah komplikasi atau progresifitas DM dengan cara memutus rantai reaksi radikal bebas dan memblokir jalur poliol dengan menghambat enzim aldose reduktase.

Senyawa metabolit sekunder flavonoid yang terkandung pada ekstrak etanol daun bosibosi diantaranya adalah kuersetin, apigenin, chrysin dan kaempferol (Laily, 2016). Apigenin berperan dalam melindungi kerusakan organ vital seperti hati, ginjal dan pankreas akibat induksi diabetes (Hossain, 2014). Kuersetin diketahui dapat berperan dalam menghambat enzim  $\alpha$ -glukosidase sehingga menyebabkan turunnya kadar glukosa darah (Zhang *et al.*, 2011). Kaempferol diketahui memiliki aktivitas antidiabetes (Ikechukwu dan Ifeanyi, 2016). Sementara itu senyawa metabolit sekunder chrysin diketahui memiliki efek terhadap penurunan kadar glukosa darah, peningkatan sensitivitas insulin, penurunan produksi radikal bebas dan peningkatan produksi glikogen (Satyanarayana *et al.*, 2015).

Berdasarkan permasalahan diatas perlu dilakukan Penelitian mengenai pengaruh ekstrak etanol daun bosibosi (*Timonius flavescens* (Jacq.) Baker) terhadap glikogen dan histopatologi organ hati tikus putih (*Rattus norvegicus*) diabetes yang diinduksi aloksan untuk membuktikan potensi senyawa bioaktif tumbuhan bosibosi

dalam mencegah ataupun mengatasi penyakit diabetes dengan parameter glikogen dan kerusakan organ hati.

### **1.2. Identifikasi Masalah**

Berdasarkan latar belakang masalah yang telah dijelaskan diatas ada beberapa masalah yang dapat diidentifikasi yaitu:

1. Jumlah penderita penyakit diabetes melitus (DM) mengalami peningkatan setiap tahun dan menjadi suatu epidemi di berbagai negara, termasuk Indonesia.
2. Komplikasi DM dapat memicu gangguan organ lain seperti gangguan mikrovaskular dan makrovaskular.
3. Penyakit DM dapat mengganggu proses pembentukan glikogen di hati dan otot.
4. Kondisi hiperglikemik dapat menyebabkan kerusakan pada sel hati.
5. Penggunaan obat kimia anti diabetes jangka panjang menimbulkan berbagai efek samping.
6. Pengobatan diabetes dengan bahan alam berupa metabolit sekunder tumbuhan belum dimanfaatkan secara maksimal.
7. Potensi tumbuhan bosibosi (*Timonius flavescens* (Jacq.) Baker) sebagai tumbuhan obat antidiabetes belum diuji dan diverifikasi secara ilmiah.

### **1.3. Ruang Lingkup Masalah**

Berdasarkan identifikasi masalah diatas maka ruang lingkup penelitian ini mencakup pemberian dosis ekstrak etanol daun bosibosi pada tikus diabetes, kadar glikogen pada organ hati tikus putih dan histopatologi organ hati tikus putih diabetes.

### **1.4. Batasan Masalah**

Berdasarkan latar belakang diatas maka masalah dapat dibatasi pada beberapa hal sebagai berikut:

1. Potensi ekstrak etanol daun bosibosi terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus putih diabetes, peningkatan kadar glikogen hati dan pencegahan terhadap kerusakan sel hati berkelanjutan.

2. Pengaruh perbedaan pemberian dosis ekstrak etanol daun bosibosi terhadap kadar glikogen organ hati tikus putih dan histopatologi hati tikus putih diabetes.

### **1.5. Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang masalah maka rumusan masalah dapat dipaparkan sebagai berikut:

1. Bagaimana pengaruh ekstrak etanol daun bosibosi terhadap kadar glukosa darah tikus putih diabetes?
2. Bagaimana pengaruh ekstrak etanol daun bosibosi (*Timonius flavescens* (Jacq.) Baker) terhadap kadar glikogen hati tikus putih diabetes?
3. Bagaimana pengaruh ekstrak etanol daun bosibosi (*Timonius flavescens* (Jacq.) Baker) terhadap histopatologi hati tikus putih diabetes?

### **1.6. Tujuan Penelitian**

Tujuan dari penelitian ini sebagai berikut:

1. Untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol daun bosibosi terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus putih diabetes.
2. Untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol daun bosibosi terhadap kadar glikogen hati tikus putih diabetes.
3. Untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol daun bosibosi terhadap histopatologi hati tikus putih diabetes.

### **1.7. Manfaat Penelitian**

Adapun manfaat penelitian ini yaitu sebagai berikut:

1. Sumber informasi bagi pembaca yang akan melanjutkan mengenai penelitian tumbuhan bosibosi (*Timonius flavescens* (Jacq.) Baker).
2. Dapat digunakan sebagai pembandingan hasil penelitian terhadap potensi ekstrak jenis tumbuhan yang berbeda dengan parameter yang sama.

### 1.8. Defenisi Operasional

Defenisi operasional pada penelitian ini dicantumkan untuk mempermudah pembaca dalam memahami hal-hal penting yang berkaitan dengan penelitian ini, yakni sebagai berikut:

- a. Tumbuhan bosibosi adalah tumbuhan genus *Timonius* yang termasuk ke dalam famili rubiaceae. Sebagian besar populasi tumbuhan ini terdapat di pulau Sumatera, Borneo dan Papua. Bosibosi merupakan nama sebutan masyarakat Tapanuli untuk tumbuhan ini.
- b. Metabolit sekunder merupakan hasil metabolisme tumbuhan yang digunakan untuk kelangsungan bertahan hidup suatu tumbuhan. Metabolisme sekunder berbeda dari metabolisme primer yakni metabolisme sekunder tidak berpengaruh dan berperan secara langsung untuk pertumbuhan dan perkembangan tumbuhan.
- c. Ekstraksi adalah proses pengambilan senyawa target dengan berbagai metode ekstraksi dan dilakukan dengan menggunakan pelarut polar, non polar maupun semi polar. Metode ekstraksi yang sering digunakan adalah metode ekstraksi maserasi. Keuntungan dari metode ini adalah biaya yang relatif murah serta hasil ekstrak yang cukup baik.
- d. Hati (hepar) adalah organ terbesar di dalam tubuh yang berperan dalam proses pencernaan, detoksifikasi dan eksresi. Selain itu hati juga berperan dalam menjaga kadar glukosa darah normal dengan melakukan proses glikogenesis dan glikogenolisis.
- e. Diabetes melitus adalah penyakit yang berkaitan dengan gangguan metabolik (sindrom metabolik) yang disebabkan oleh beberapa faktor seperti faktor keturunan, gaya hidup yang tidak sehat, obesitas dan radikal bebas.
- f. Tikus putih adalah hewan percobaan yang banyak digunakan untuk menguji atau melakukan kajian terhadap suatu masalah. Tikus putih digunakan karena memiliki ciri fisiologi, metabolisme dan organ yang mirip dengan manusia.