

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Hiperglikemia identik dengan gangguan sekresi insulin yang menyebabkan perubahan kadar glukosa darah di atas batas normal yaitu lebih dari 200 mg/dL setelah 2 jam makan atau lebih dari 126 mg/dL dalam keadaan puasa.¹ Padahal, terdapat proses multifaktor yang mempengaruhi homeostasis glukosa darah terutama peranan *Free Fatty Acid* (FFA).² Penelitian Topping dkk pada tahun 1972 menyatakan hepar dari hewan obesitas yang diberi makan FFA serum konsentrasi sedang menunjukkan terjadinya hiperglikemia. Sebaliknya, hewan hiperglikemia yang diberi diet fuktosa menunjukkan terjadinya hiperlipidemia.³ Semua itu dikarenakan glukosa darah dan FFA serum saling keterkaitan satu sama lain. Keterkaitan tersebut terjadi karena adanya interelasi antara metabolisme karbohidrat dengan metabolisme lipid yang dipengaruhi oleh proses multifaktor terutama proses stress oksidatif.⁴ Interaksi antara perubahan kadar keduanya dalam waktu singkat menimbulkan kerusakan yang berbahaya pada jaringan⁵ akibat glukotoksisitas dan hiperinsulinemia, lipotoksisitas, dan inflamasi.⁴

Gangguan sekresi insulin merupakan penyebab utama diabetes melitus (DM), sehingga hiperglikemia menjadi acuan dasar diagnosis DM. Diabetes melitus merupakan suatu penyakit kronis progresif yang diakibatkan oleh kurangnya respon tubuh terhadap hormon insulin yang disekresikan, defisiensi sekresi insulin, atau gabungan dari keduanya. Diabetes melitus di klasifikasikan menjadi empat tipe, yaitu DM tipe 1, DM tipe 2, diabetes gestasional, dan DM tipe lain.¹ Dewasa ini, jumlah penderita dan angka mortalitas DM di dunia mengalami peningkatan 2-3 kali lipat setiap tahunnya. Delapan puluh persen penderita DM terdapat di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah^{6,7} terutama Indonesia dengan peningkatan 1-2 kali lipat pertahunnya.^{8,9} Hal ini menimbulkan ancaman *slow motion disaster* bagi kesehatan, dampak sosial, dan *global burden* akibat kerugian *gross domestic product* (GDP) dan peningkatan *financial cost*.^{6,7}

Menurut *Framingham Heart Study*, pada DM didapatkan 2 kali lebih sering mengalami hipertrigliseridemia dan penurunan kolesterol HDL.⁵ Hipertrigliseridemia merupakan temuan yang sering terjadi pada perubahan kadar glukosa dan lipid.² Hipertrigliseridemia merupakan salah satu trias dislipidemia yang berhubungan erat dengan penyakit jantung koroner dan obesitas.³⁻⁵ Hal ini disebabkan kadar trigliserida (Tg) mempengaruhi viskositas sel darah merah dan pembentukan LDL *small dense*.⁵ Beberapa penelitian melaporkan peningkatan FFA dan glukosa darah dalam waktu 90 hingga 150 menit pada tikus DM dapat mempengaruhi peningkatan kadar Tg serum.² Penelitian Acker dkk pada tahun 2012 membuktikan efek hiperglikemia dalam waktu 2 jam dapat meningkatkan kadar Tg lebih cepat daripada profil lipid lainnya dan berisiko tinggi.¹⁰

Sel hepatosit merupakan sentral metabolisme karbohidrat dan tempat produksi Tg serum yang terdapat dalam VLD Lipoprotein. Trigliserida terbentuk dari esterifikasi FFA plasma dan sintesis *de novo* dari karbohidrat yang diperantari insulin secara ekstrahepatik.³ Hipertrigliseridemia (Tg \geq 150 mg/dL) terjadi karena peningkatan produksi VLDL-Tg dan penurunan klirens Tg plasma.⁵ Hiperglikemia dalam waktu singkat menyebabkan glukotoksisitas melalui proses autooksidasi, reaksi glikasi protein, dan peningkatan metabolisme glukosa melalui jalur poliol/sorbitol mempercepat pembentukan *reactive oxygen species* (ROS).¹¹

Radikal bebas berupa LOOH (lipid peroksidase) dan H₂O₂ menyebabkan gangguan aktivasi fosforilasi dan oksidasi mitokondria sel hepatosit sehingga menyebabkan peningkatan kadar Tg secara tiba-tiba. Jaringan adiposa pada keadaan hiperglikemia melepaskan sejumlah FFA yang lebih tinggi akibat aktivasi hormon kontra-regulator insulin. Penurunan konsentrasi insulin juga mempengaruhi produksi apolipoprotein liver, regulasi aktivitas enzim lipoprotein lipase, dan transport protein kolesterol ester.^{12,13} Hipertrigliseridemia dapat mengganggu sekresi insulin dengan menginduksi apoptosis sel β melalui siklus glukosa-asam lemak, dan aktivasi UPC-2 (*uncoupling protein*) mitokondria.^{12,14}

Tanaman gambir (*Uncaria gambir* Roxb.) adalah spesies tanaman berbunga *genus Uncaria* dalam *family Rubiaceae*. Tanaman gambir banyak ditemukan di kawasan tropis terutama di Sumatera Barat dan menjadi komoditas utama provinsi Sumatera Barat. Hal ini terlihat dari suplai gambir dari Sumatera

Barat sudah mencapai sekitar 80 hingga 90% dari total produksi gambir di seluruh wilayah Indonesia.^{15,16} Pada Provinsi Sumatera Barat terdapat empat jenis tanaman gambir yaitu gambir cubadak, gambir udang, gambir riau mancik, dan gambir riau gadang.¹⁷

Gambir merupakan ekstrak kering yang diisolasi dari daun dan ranting tanaman gambir yang mengandung senyawa polifenol. Gambir mengandung beberapa senyawa kimia yaitu katekin (7-33%), asam katekutannat/tannin (20-55%), pyrocatechol (20-30%), gambir flouresensi (1-3%), kateku merah (3-5%), quersetin (2-4%), fixed oil (1-2%), lilin (1-2%), dan sedikit alkaloid.¹⁸ Manfaat gambir berdasarkan penelitian juga bisa digunakan sebagai anti diabetes dan pencegah terjadinya penyakit jantung koroner.¹⁵ Mutu gambir ditentukan oleh jumlah kadar katekin $\geq 90\%$ dengan gambir cubadak memiliki katekin tertinggi.¹⁷

Katekin merupakan senyawa polifenol dari kelompok flavonoid, tidak berwarna, bersifat asam lemah, larut dalam air panas, alkohol dan etil asetat.¹⁹ Katekin paling banyak terdapat pada daun muda berwarna merah, ukuran sedang, dan ranting dari tanaman gambir dengan pengolahan kering¹⁵ dan pelarut etil asetat¹⁹. Kandungan katekin pada gambir bervariasi dari 3,5% hingga 95%. Kadar katekin gambir (87,14%) melebihi kadar katekin pada tanaman lainnya seperti pada teh (30%).²⁰ Katekin terdiri dari katekin (C), epikatekin (EC), epikatekin galat (ECG), epigalokatekin (EGC), dan epigalokatekingalat (EGCG).¹⁹ Senyawa flavan-3-ol dari katekin memiliki potensi sebagai antioksidan yang dapat digunakan sebagai peredam efek radikal bebas pada tikus hiperglikemia sehingga tidak terjadinya komplikasi seperti penyakit kardiovaskular dan aterosklerosis.^{15,18}

Beberapa penelitian telah mengkaji mengenai pemanfaatan katekin gambir sebagai antioksidan, antihiperlipidemia, dan antidiabetik. Sari pada tahun 2018 membuktikan bahwa selama 14 hari terjadi penurunan kadar triasilgliserol masing-masing sebesar 31,3%, 28%, dan 25% dalam pemberian isolat katekin gambir dengan dosis 10 mg/kgBB, 20 mg/kgBB, 40 mg/kgBB pada tikus yang diberi diet tinggi lemak. Penurunan kadar triasilgliserol secara bermakna terjadi pada dosis 10 mg/kgBB dan 20 mg/kgBB dengan dosis optimal ialah 10 mg/kgBB.²¹ Hal ini bertolak belakang dengan penelitian yang dilakukan oleh Suhatri dkk pada tahun 2013 dan Rahman pada tahun 2016 dengan variasi dosis

yang sama. Mereka membuktikan bahwa pemberian dosis 20 mg/kgBB menunjukkan dosis optimal dalam meningkatkan kadar *nitrit oksida* (NO)²² dan menurunkan kadar *malonaldehid* (MDA).²³ Menurut literatur, kadar NO dan MDA mempengaruhi kadar trigliserida. Sejauh ini, penelitian mengenai pengujian isolat katekin gambir dalam mempengaruhi kadar trigliserida pada tikus hiperglikemia sama sekali belum pernah dilakukan. Padahal, Tsutomu dkk pada tahun 1990 membuktikan selain tikus dengan diet tinggi lemak, tikus dengan hiperglikemia juga mempengaruhi kadar trigliserida.²

Berdasarkan latar belakang diatas, penulis tertarik untuk mengajukan judul penelitian “pengaruh pemberian isolat katekin gambir (*Uncaria gambir* Roxb.) terhadap kadar trigliserida serum tikus (*Rattus norvegicus*) hiperglikemia diinduksi aloksan”. Penelitian ini dilakukan dengan dosis isolat katekin bertingkat yang bertujuan untuk melihat dosis optimal yang dapat digunakan untuk menurunkan kadar trigliserida.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, masalah penelitian, sebagai berikut.

- 1.2.1. Bagaimana kadar trigliserida serum pada tikus hiperglikemia dan non hiperglikemia/normal ?
- 1.2.2. Apakah ada pengaruh pemberian isolat katekin gambir (*Uncaria gambir* Roxb.) dosis 2 mg/200gBB, 4 mg/200gBB, dan 8 mg/200gBB terhadap kadar trigliserida serum pada tikus hiperglikemia yang diinduksi aloksan ?
- 1.2.3. Apakah ada perbedaan kadar trigliserida serum pada tikus hiperglikemia yang diinduksi aloksan, diberi isolat katekin gambir (*Uncaria gambir* Roxb.) dengan variasi dosis pada setiap kelompok penelitian ?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Tujuan Penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian isolat katekin gambir (*Uncaria gambir* Roxb.) terhadap kadar trigliserida serum tikus (*Rattus norvegicus*) hiperglikemia diinduksi aloksan.

1.3.2. Tujuan Khusus

- 1.3.2.1. Menentukan kadar trigliserida serum pada tikus hiperglikemia dan non hiperglikemia/normal.
- 1.3.2.2. Menganalisis pengaruh pemberian isolat katekin gambir (*Uncaria gambir* Roxb.) dosis 2 mg/200gBB, 4 mg/200gBB, dan 8 mg/200gBB terhadap kadar trigliserida serum pada tikus hiperglikemia yang diinduksi aloksan.
- 1.3.2.3. Menganalisis perbedaan kadar trigliserida serum pada tikus hiperglikemia yang diinduksi aloksan, diberi isolat katekin gambir (*Uncaria gambir* Roxb.) dengan variasi dosis pada setiap kelompok penelitian.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Bagi Peneliti

Menambah pengetahuan dan keterampilan serta membangun sikap kritis, logis, dan sistematis penelitian sebagai modal berpikir ilmiah dalam karir sebagai dokter.

1.4.2. Bagi Ilmu Pengetahuan

- 1.4.2.1. Memberikan kontribusi bagi ilmu pengetahuan mengenai pengaruh pemberian isolat katekin gambir (*Uncaria gambir* Roxb.) dalam menurunkan kadar trigliserida serum pada hiperglikemia.
- 1.4.2.2. Dapat dijadikan sebagai data dasar oleh peneliti lain untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai pemanfaatan katekin dari tanaman gambir (*Uncaria gambir* Roxb.) dalam menurunkan kadar trigliserida serum pada hiperglikemia.

1.4.3. Bagi Masyarakat

Memberikan informasi kepada masyarakat mengenai potensi daun gambir (*Uncaria gambir* Roxb.) dalam menurunkan kadar trigliserida yang ditimbulkan dari komplikasi pada pasien DM sehingga masyarakat dapat menggunakan gambir sebagai alternatif dalam pencegahan komplikasi DM.