

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Menurut *Global Burden of Disease* (GDB) polusi udara, penggunaan alkohol, pemakaian narkoba, peningkatan gula darah puasa, hipertensi, dan obesitas merupakan faktor risiko gangguan metabolik yang meningkat setiap tahun.<sup>1</sup> Faktor-faktor di atas mendorong Perserikatan Bangsa-Bangsa (PBB) dan *World Health Organization* (WHO) untuk memprioritaskan pengendalian *non-communicable disease* (NCD) dengan fokus pada lima kelompok penyakit: penyakit kardiovaskular, kanker, penyakit paru obstruksi kronik, diabetes melitus (DM) dan kesehatan mental.<sup>2</sup> Diabetes melitus mengalami peningkatan yang signifikan dan berkelanjutan dibandingkan dengan penyakit NCD lainnya. Diabetes melitus adalah penyakit kronik yang terjadi akibat peningkatan glukosa darah karena kerusakan sel  $\beta$  pankreas yang menyebabkan gangguan produksi insulin serta insufisiensi sel tersebut yang berujung pada disfungsi sekresi insulin.<sup>3</sup>

Berdasarkan WHO, pada tahun 2014, 8,5% orang dewasa berusia 18 tahun ke atas menderita DM. Pada tahun 2019, diabetes melitus menjadi penyebab langsung dari 1,5 juta kematian dan 48% dari seluruh kematian akibat DM terjadi sebelum usia 70 tahun. Kasus DM meningkat dari 108 juta pada tahun 1980 menjadi 422 juta pada tahun 2014. Prevalensi meningkat lebih cepat di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah daripada di negara-negara berpenghasilan tinggi.<sup>3</sup> Asia Tenggara menempati posisi kedua tertinggi, pada tahun 2021, 90 juta orang dewasa (20-79 tahun) akan menderita DM. Jumlah ini diperkirakan akan meningkat menjadi 113 juta pada tahun 2030 dan 152 juta pada tahun 2045.<sup>4</sup>

Indonesia masuk dalam 5 dari 10 negara dengan DM pada dewasa (20-79 tahun) tertinggi di dunia pada tahun 2021 dan diprediksikan akan meningkat pada tahun 2045.<sup>4</sup> Menurut laporan nasional RISKESDAS pada tahun 2018, prevalensi DM di Provinsi Sumatera Barat adalah 1,15%. Kota Padang Panjang (1,89%), Kota Padang (1,79%), Kota Sawahlunto (1,78%), dan Kota Pariaman (2,23%) menempati prevalensi tertinggi terdiagnosisnya DM di Sumatera Barat.<sup>5</sup>

Diabetes melitus terbagi menjadi empat tipe, yaitu DM tipe 1, DM tipe 2, DM gestasional, dan DM tipe lain. DM tipe 1, insulin-dependen atau *juvenile diabetes*, merupakan penyakit autoimun yang ditandai dengan destruksi sel  $\beta$  pankreas yang memediasi sel limfosit T sehingga tidak atau menghasilkan sedikit insulin yang sering terjadi pada bayi dan anak-anak. Diabetes melitus tipe 2 didasarkan pada sel  $\beta$  pankreas yang tidak bekerja dengan baik sehingga tidak merespons insulin secara normal (resistensi insulin) dan terjadi seiring dengan bertambahnya usia. Diabetes melitus gestasional terjadi akibat intoleransi insulin yang diakibatkan oleh efek diabetogenik yang menghambat kerja insulin. Diabetes melitus tipe lain disebabkan oleh gangguan fungsi organ lain yang mengganggu fungsi insulin. Diabetes melitus menjadi masalah dunia yang berakibat kepada penurunan tingkat kualitas hidup, peningkatan biaya perawatan serta memperburuk kesehatan di lingkungan masyarakat.<sup>6-9</sup>

Insufisiensi insulin pada DM tipe 1 disebabkan oleh faktor kekebalan tubuh, genetik, dan lingkungan yang membunuh sel-sel endokrin pankreas. Proses penghancuran autoimun biasanya berlangsung selama berbulan-bulan hingga bertahun-tahun pada individu yang secara genetik rentan di bawah efek pemicu satu atau lebih faktor lingkungan. Selama masa ini, pasien biasanya tidak menunjukkan gejala dan euglikemik, tetapi positif terhadap autoantibodi yang relevan.<sup>10</sup> Faktor lainnya dipengaruhi oleh peningkatan asupan protein makanan kompleks, faktor janin dan perinatal, usia ibu, dan berat badan lahir serta patogen yang memicu patogenetik.<sup>11</sup> Gejala hiperglikemia dan diabetes muncul setelah periode laten yang berlarut-larut, yang mencerminkan besarnya persentase sel  $\beta$  yang harus dibunuh atau disfungsi sebelum diabetes muncul.<sup>10</sup>

Hubungan DM dengan dislipidemia merupakan faktor penting dalam mengendalikan kadar lipid dalam darah. Penelitian mengenai dislipidemia pada DM tipe 1 oleh Verges (2020) melaporkan bahwa ada perbedaan signifikan profil lipid antara kontrol glikemik yang terkontrol dan tidak pada DM tipe 1. Pada populasi terkontrol, *high density lipoprotein* (HDL) cenderung normal atau meningkat, *low density lipoprotein* (LDL) dan trigliserida (TG) sedikit menurun

atau normal. Pada populasi yang tidak terkontrol, HDL lebih menurun atau normal, LDL dan TG tampak meningkat. Hal ini dapat berpengaruh pada metabolisme lipid.<sup>12</sup> Penelitian mengenai DM tipe 1 oleh Oliveira (2020) membuktikan bahwa penggunaan aloksan dapat meningkatkan kadar *reactive oxygen spesies* (ROS) dan destruksi sel  $\beta$  pankreas, yang mempengaruhi kadar profil lipid pada hewan coba.<sup>13</sup>

Kontrol glikemik yang baik penting untuk mencegah eksaserbasi komplikasi yang berhubungan dengan DM tipe 1. Namun, kontrol hiperglikemia jarang tercapai dengan baik sehingga terjadinya hiperglikemia kronis pada DM dapat menginduksi beberapa jalur persinyalan metabolik, termasuk jalur oksidasi glukosa, jalur poliol, dan jalur biosintesis produk akhir glikasi lanjutan (AGEs) sehingga profil lipid menjadi abnormal.<sup>13,14</sup>

Hiperglikemia, peningkatan ROS, dan beberapa jalur persinyalan metabolik lainnya mengakibatkan tercetusnya stres oksidatif, yang terjadi akibat ketidakseimbangan antioksidan dan radikal bebas dalam tubuh. Hal ini menyebabkan terjadi destruksi sel  $\beta$  pankreas atau resistensi insulin yang mengakibatkan peningkatan lipoprotein lipase (LPL) sehingga gagalnya penghambatan hydroxymethylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reduktase yang menyebabkan dislipidemia.<sup>14-16</sup>

Profil lipid diperlukan dalam kadar yang optimal untuk menjaga homeostasis. Umur dan jenis kelamin mempengaruhi kadar profil lipid dalam darah manusia.<sup>17</sup> Kontrol glikemik yang buruk, dapat diatasi dengan mengatur kolesterol agar dan *low density lipoprotein* (LDL) rendah dan HDL tinggi.<sup>18</sup> Dalam hal ini, LDL menjadi salah satu biomarker penting dalam mendeteksi dislipidemia karena DM.<sup>19</sup> Kadar LDL pada penderita DM mengalami peningkatan sehingga diperlukan antioksidan dari luar tubuh untuk menghambatnya.<sup>20</sup> Sumber antioksidan yang berpotensi dari luar tubuh adalah kawa daun gambir.<sup>21</sup>

Tanaman gambir tersebar di seluruh dunia mencakup Indonesia, India, Pakistan, Bangladesh, Taiwan, Singapura, Jerman, Jepang, dan lain-lain. Indonesia menjadi salah satu negara eksportir utama dunia dimana lebih dari 70% berasal dari Sumatera Barat.<sup>22</sup> Daun gambir (*Uncaria gambir Roxb.*) mengandung antioksidan, antibakteri, dan antihiperlipidemia yang sangat tinggi. Analisis fitokimia

menunjukkan bahwa senyawa polifenol utama daun gambir adalah flavonoid katekin, dimana kandungan tertinggi terdapat pada daun dan ranting muda. Berdasarkan uji aktivitas antioksidan, katekin mampu menghambat radikal bebas.<sup>21</sup> Katekin juga berperan dalam peroksidase lipid, pembersihan ROS, anti-angiogenik, dan anti-proliferatif.<sup>23</sup>

Masyarakat Sumatera Barat sering meminum kawa daun gambir (*Uncaria gambir Roxb.*), yang dimana kawa ini dibuat dengan cara berbeda yaitu disangrai, dijemur, dan dipanggang dengan tungku sehingga menghasilkan minuman khas mirip seduhan teh berwarna kecoklatan.<sup>24</sup> Nama “kawa” berasal dari bahasa Arab “qahwah” yang artinya kopi, yang kemudian disebut “kawa daun” oleh masyarakat Minangkabau. Diperkenalkan pada zaman Belanda tepatnya tahun 1840 yang memaksa para petani untuk menggantikan hasil jerih payah mereka dari biji kopi menjadi daun kopi menjadi minuman yang disebut kawa daun.<sup>25</sup>

Teknik pengeringan kawa yang sering digunakan adalah *oven drying* karena manfaat teknik ini lebih unggul dari teknik lainnya. Dalam teknik ini, hanya senyawa air pada daun yang menguap, meninggalkan komponen terlarut lainnya sebagai residu. Kadar tanin tetap tinggi sehingga terjadi reaksi polimerisasi.<sup>26</sup> Senyawa katekin menjadi tanin yang terkondensasi dihasilkan dari reaksi ini. Pemberian kawa yang mengandung katekin ini dapat menghambat aktivitas HMG-CoA reduktase, katekin dapat menurunkan produksi kolesterol dari mevalonat. Dengan memblokir esterase kolesterol pankreas, mengikat asam empedu, dan mengurangi kelarutan kolesterol dalam misel, katekin dapat menunda penyerapan kolesterol.<sup>21</sup>

Penelitian terdahulu mengenai hasil fitokimia kawa daun gambir yang diseduh dengan air panas menemukan senyawa flavonoid, fenolik, steroid, dan tanin. Penelitian mengenai potensi kawa daun gambir (*Uncaria gambir Roxb.*) sebagai antioksidan yang dilakukan oleh Ansori (2020) terhadap mencit putih (*Mus musculus*) DM yang diinduksi aloksan terbukti mampu menurunkan kadar malondialdehid (MDA) pada serum dengan dosis kawa daun gambir 2 gram/100 ml selama 14 hari sehingga dapat mengatasi komplikasi DM khususnya *Non-alcoholic fatty liver* (NAFL).<sup>27</sup>

Berdasarkan latar belakang di atas, penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian kawa daun gambir (*Uncaria gambir Roxb.*) dalam menurunkan kadar LDL serum tikus wistar DM yang diinduksi aloksan.

## 1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana pengaruh pemberian kawa daun gambir (*Uncaria gambir Roxb.*) terhadap kadar *Low Density Lipoprotein* (LDL) serum tikus wistar DM yang diinduksi aloksan?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1. Tujuan Umum

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian kawa daun gambir (*Uncaria gambir Roxb.*) terhadap kadar *Low Density Lipoprotein* (LDL) serum tikus wistar DM yang diinduksi aloksan.

### 1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui kadar glukosa darah pada tikus wistar setelah diinduksi aloksan.
2. Mengetahui kadar LDL serum pada tikus wistar kelompok kontrol negatif atau kelompok normal yang tidak diinduksi aloksan dan tidak diberikan kawa daun gambir.
3. Mengetahui kadar LDL serum pada tikus wistar kelompok kontrol positif atau yang diinduksi aloksan tanpa diberikan kawa daun gambir.
4. Mengetahui kadar LDL serum pada tikus wistar kelompok kontrol diabetes atau yang diinduksi aloksan dan diberikan metformin.
5. Mengetahui kadar LDL serum pada tikus wistar yang diinduksi aloksan dan diberikan kawa daun gambir (*Uncaria gambir Roxb.*) dosis 1 gram/100 ml, 2 gram/100 ml, dan 4 gram/100 ml.
6. Mengetahui perbedaan kadar LDL pada semua kelompok perlakuan.

## 1.4 Manfaat Penelitian

### 1.4.1 Manfaat terhadap Peneliti

Dapat dijadikan sebagai sumber dasar bagi peneliti lain untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai efek kawa daun gambir seperti efek samping, uji toksisitas, dan lain-lain.

#### **1.4.2 Manfaat terhadap Ilmu Pengetahuan**

Memberikan kontribusi bagi ilmu pengetahuan mengenai manfaat pemberian kawa daun gambir dalam menurunkan kadar LDL serum.

#### **1.4.3 Manfaat terhadap Masyarakat**

1. Memberikan informasi kepada masyarakat mengenai salah satu manfaat konsumsi gambir untuk menurunkan kadar LDL serum, dengan harapan meningkatkan kesadaran dan minat masyarakat untuk mengonsumsi gambir yang memiliki banyak manfaat untuk kesehatan tubuh.
2. Menambah pengetahuan tentang manfaat pemberian kawa daun gambir dalam menurunkan kadar LDL serum secara *in vivo* sehingga dapat dijadikan acuan untuk mempertimbangkan pemberian kawa daun gambir bagi penderita DM.

