

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus merupakan penyakit kronis yang masih menjadi masalah utama dalam dunia kesehatan, dengan peningkatan kasus yang luar biasa selama bertahun-tahun. Menurut *International Diabetes Federation* (IDF, 2021) Diabetes Melitus (DM) merupakan penyakit kronis dengan karakteristik adanya gangguan pada metabolik sehingga, terjadi peningkatan kadar glukosa darah. Menurut *World Health Organization* (WHO) (2021), diabetes melitus merupakan penyakit kronis yang terjadi akibat pankreas tidak memproduksi insulin yang cukup atau tubuh tidak dapat menggunakan insulin yang diproduksi secara efektif. Menurut WHO (2021) kadar normal glukosa darah puasa dalam serum adalah 110-126mg/dL. Namun, ketika kadar glukosa darah puasa dalam serum  $>126\text{mg/dL}$  maka kondisi ini disebut hiperglikemia.

Menurut IDF tahun 2021, prevalensi diabetes melitus didunia mencapai 537 juta jiwa, dengan rentang umur 20 sampai 79 tahun. Probabilitas kematian akibat diabetes melitus secara statistik mencapai 6,7 juta orang atau satu orang setiap lima detik. Peningkatan prevalensi dipengaruhi oleh faktor usia dan jenis kelamin, yaitu terjadi peningkatan prevalensi sebesar 9% pada jenis kelamin perempuan dan 9,7% pada jenis kelamin laki-laki. Angka ini diprediksi akan terus meningkat menjadi 643 juta pada tahun 2030 dan 783 juta pada tahun 2045 (IDF, 2021).

Indonesia berada pada urutan ke-5 setelah Cina, India, Pakistan, dan Amerika Serikat dengan jumlah penderita 19,46 juta orang Indonesia mengidap diabetes. Terjadi peningkatan sebesar 81,8% dibandingkan jumlah pada tahun 2019. Indonesia menjadi satu-satunya di Asia Tenggara yang masuk ke dalam 10 besar negara dengan kasus terbanyak (IDF, 2021). Diabetes melitus berdasarkan etiologi dibedakan menjadi 3 tipe yaitu, diabetes tipe 1 ditandai dengan kenaikan kadar gula darah akibat kerusakan sel  $\beta$  pankreas sehingga produksi hormon insulin tidak ada sama sekali, diabetes tipe 2 disebabkan karena kenaikan gula darah akibat penurunan sekresi hormon insulin oleh kelenjer sel  $\beta$  pankreas serta adanya resistensi insulin, dan diabetes tipe gestasional disebabkan kenaikan gula darah pada masa kehamilan.

Diabetes tipe 1 merupakan kondisi autoimun yang menyebabkan kerusakan sel  $\beta$  pankreas sehingga menyebabkan defisiensi insulin (James et al., 2023). Menurut Merovci et al (Merovci et al., 2021) , Diabetes melitus tipe 1 disebabkan akibat kerusakan sel beta pankreas sehingga hormon insulin tidak dapat disekresikan secara normal. Kekurangan insulin menimbulkan keadaan katabolik berat karena, tanpa hormon insulin glukosa tidak dapat diambil oleh jaringan sehingga meningkatkan kadar glukosa darah yang dikenal dengan hiperglikemia.

Hiperglikemia dapat menginduksi terjadinya stres oksidatif. Stres oksidatif merupakan suatu kondisi yang disebabkan peningkatan radikal bebas atau berkurangnya aktivitas pertahanan antioksidan endogen, kondisi ini sering dikenal dengan istilah *reactive oxygen species* (ROS) dan *reactive nitrogen species* (RNS) (Luc et al., 2019). Pembentukan dan peningkatan radikal bebas berupa ROS melalui autooksidasi glukosa, aktivasi jalur metabolisme poliol, glikasi protein, aktivasi

metabolisme heksosamin, aktivasi protein C kinase, dan pembentukan *Advanced Glycation End products* (AGEs) yang menyebabkan komplikasi pada diabetes melitus (Ojo et al., 2023).

Hiperglikemia terjadi akibat jumlah hormon insulin yang kurang atau pun mencukupi namun tidak efektif. Dapat menyebabkan kadar gula darah yang tinggi dan tidak mampu diserap dan tidak dapat digunakan sebagai sumber tenaga di dalam sel tubuh terutama sel otot. Komplikasi pada hiperglikemia berkorelasi dengan konsentrasi glukosa darah sehingga glukosa berlebih diduga menjadi penyebab utama kerusakan jaringan. Hiperglikemia menyebabkan peningkatan autooksidasi glukosa, glikasi protein dan aktivitas jalur metabolisme poliol yang selanjutnya mempercepat pembentukan senyawa oksidatif reaktif yang nantinya dapat menyebabkan stress oksidatif (Bahari et al., 2022).

Ketika terjadi peningkatan kadar glukosa darah, insulin dilepaskan oleh sel  $\beta$  pankreas. Hormon insulin ini mengontrol kadar glukosa dalam aliran darah. Jadi, viabilitas sel  $\beta$  menurun terhadap diabetes sebagai bentuk gangguan metabolisme yang serius (Sood et al., 2020). Insulin menurunkan glukosa dalam darah dengan berikatan dengan reseptor insulin pada membran sel yang responsif terhadap insulin, seperti sel otot dan jaringan adiposa. Saat diaktifasi reseptor insulin menyebabkan vesikel yang berisi transporter glukosa di dalam sel menempel ke membran sel, menyebabkan glukosa dapat masuk ke dalam sel. Insulin juga dapat menyimpan glukosa dalam bentuk glikogen di dalam hepar dan lemak di dalam jaringan adiposa (Deichmann et al., 2023). Kekurangan insulin menimbulkan keadaan katabolik berat karena tanpa hormon insulin, glukosa tidak dapat diambil oleh jaringan sehingga meningkatkan kadar glukosa dalam darah yang dikenal dengan

hiperglikemia. Hiperglikemia telah terbukti mengganggu pembuangan glukosa yang dimediasi insulin pada manusia dan menginduksi disfungsi sel  $\beta$  pada model hewan yang menderita diabetes (Merovci et al., 2021).

Aloksan adalah suatu substrat yang secara struktural merupakan derivat pirimidin sederhana. Salah satu faktor yang menyebabkan peningkatan glukosa darah dan defisiensi insulin adalah dengan pemberian aloksan. Pemberian aloksan menyebabkan kerusakan pada sel  $\beta$  pankreas sehingga insulin yang disekresikan tidak mampu mengatur glukosa dalam darah dan membuat perubahan yang signifikan terhadap peningkatan kadar glukosa darah pada hewan percobaan yang diinduksi aloksan. Aloksan dalam tubuh akan mengalami metabolisme oksidasi reduksi yang menghasilkan radikal bebas. Radikal ini mengakibatkan kerusakan pada sel  $\beta$  pankreas (Ighodaro et al., 2017). Aloksan bersifat toksik dan selektif terhadap sel  $\beta$  pankreas yang memproduksi insulin, karena terakumulasinya aloksan melalui glukosa transporter yaitu GLUT2. Terakumulasinya aloksan pada sel  $\beta$  pankreas karena aloksan memiliki sifat yang analog dengan glukosa, sehingga diterima oleh GLUT2 dan dapat masuk ke dalam membran plasma sel  $\beta$  pankreas. Akibat dengan masuknya aloksan ke dalam sel  $\beta$  pankreas adalah kerusakan granula-granula penghasil insulin dan, naiknya kadar glukosa darah (Riyanti et al., 2014).

Saat ini, injeksi insulin dan agen antidiabetik oral adalah pendekatan utama untuk mengendalikan hiperglikemia dan mengurangi risiko komplikasi diabetes. Meskipun banyak obat hipoglikemik oral seperti sulfonilurea, bioanides, dan gliclazide yang tersedia, tetapi ada kekhawatiran akan efek samping dari obat-obatan tersebut. Oleh karena itu, para peneliti beralih untuk menemukan obat baru

dengan efek samping yang minimal dari produk alami. *World Health Organization* (WHO) merekomendasikan evaluasi obat tanaman tradisional yang digunakan dalam pengobatan diabetes karena efektif dengan toksisitas yang lebih sedikit dibandingkan dengan agen hipoglikemik oral sintetis (Sanad et al., 2022).

Untuk mengurangi efek samping dari obat maka lebih baik digunakan antioksidan alami yang berasal dari tumbuhan, seperti sayur-sayuran, buah-buahan, rempah-rempah, teh, ataupun enzim dan protein (Latief et al., 2021). Berdasarkan (Latief, 2021), menyatakan bahwa pemberian obat antidiabetes kimia dapat memberikan efek samping yang cukup. Oleh karena itu, upaya dalam pencarian obat tradisional sebagai pengganti obat kimia terus dilakukan. WHO merekomendasikan obat tradisional dan herbal dalam pengendalian penyakit dan pemeliharaan kesehatan masyarakat. Penggunaan obat tradisional dinilai lebih aman karena memiliki efek samping yang relatif sedikit.

Penelitian yang dikembangkan oleh para ahli terbukti memberikan hasil yang baik pada cukup banyak pasien yang diberikan pengobatan herbal, hal ini disebabkan oleh obat baru dari produk alami memiliki efek samping minimal dibanding dengan penggunaan obat antidiabetes kimia sehingga sering dipertimbangkan sebagai terapi diabetes melitus. Berdasarkan rekomendasi WHO, agen hipoglikemik dari pengobatan herbal penting dalam pengelolaan diabetes (Fadlilaturrahmah et al., 2021).

Dalam beberapa tahun terakhir, banyak senyawa alami yang berasal dari tanaman telah menunjukkan aktivitas antidiabetes. Senyawa bioaktif yang ditemukan dalam tanaman obat dapat dipelajari sebagai pendekatan terapi alternatif

karena relatif murah dan terjangkau, hal ini merupakan faktor yang harus dipertimbangkan untuk pendekatan pengembangan obat. Senyawa bioaktif yang diisolasi dari tanaman telah menunjukkan efek positif baik dalam studi in vivo maupun in vitro, yang mengalami efek hipoglikemik, hipokolesterolemia, hipotensi, dan antioksidan (Sok Yen et al., 2021).

Salah satu tanaman yang dapat dijadikan terapi alternatif untuk diabetes melitus adalah tanaman sungkai (*Peronema canescens* Jack). Tanaman sungkai mengandung beberapa senyawa bioaktif, dan senyawa bioaktif dapat bertindak sebagai antimalaria, antiplasmodial, antibakteri, analgesik, dan imunomodulator. Daun sungkai mengandung senyawa bioaktif seperti flavonoid, alkaloid, steroid, tanin, fenol, dan saponin (Latief, Madyawati Sari et al., 2021). Flavonoid termasuk dalam golongan senyawa phenolik dalam daun sungkai dari beberapa hasil penelitian mengungkapkan flavonoid mempunyai aktivitas antivirus, antibakteri, antikanker, antioksidan, dan antiinflamasi (Lukman,2015). Banyak faktor yang mempengaruhi bioavailabilitas flavonoid pada makanan, seperti berat molekul yang sangat mempengaruhi penyerapan, glikosilasinya, dan konversi metabolik (Thilakarathna, 2013). Selain itu flavonoid juga berperan sebagai antioksidan untuk memodulasi stres oksidatif dalam tubuh dengan menetralkan efek oksigen reaktif dan nitrogen, sehingga mencegah berbagai penyakit (Sok, Yen et al., 2021).

Berdasarkan penelitian Latief et al (2021) bahwa aktivitas antidiabetes dari ekstrak etanol daun sungkai (*Peronema canescen* Jack) dengan menggunakan dosis 175mg/kgBB dan 350mg/kgBB, dan 700mg/kgBB membuktikan bahwa dapat menurunkan kadar glukosa darah secara signifikan ( $p < 0,05$ ), hal ini sebanding dengan diberikannya glibenclamid 3mg/kgBB selama 18 hari. Berdasarkan

penelitian yang telah dilakukan sebelumnya dapat diketahui bahwa daun sungkai memiliki cakupan aktivitas farmakologis yang luas. Ekstrak daun sungkai memiliki kandungan senyawa metabolit sekunder golongan senyawa alkaloid, terpenoid-steroid, flavonoid dan tanin (Budianto et al., 2022).

Senyawa flavonoid berperan sebagai regulator hiperglikemia karena manfaatnya terhadap homeostatis glukosa. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa flavonoid mampu menghambat metabolisme karbohidrat dan penyerapan glukosa bersama dengan pengaturan sekresi insulin melalui beberapa jalur pensinyalan. Hal ini terjadi karena flavonoid hanya dapat menghambat enzim pencernaan karbohidrat dan transporter glukosa, yang membantu mencapai normoglikemia dalam sirkulasi darah (Sok Yen et al., 2021). Efek perlindungan flavonoid pada diabetes sebagai antioksidan berasal dari kemampuannya dalam menangkap radikal bebas dan mengaktifkan enzim antioksidan (Merovci et al., 2021). Flavonoid juga berperan dalam meregenerasi sel-sel  $\beta$  pankreas yang rusak dan meningkatkan sensitivitas reseptor insulin (Latief et al., 2021).

Flavonoid dapat menurunkan kadar glukosa darah dengan kemampuannya sebagai zat antioksidan. Flavonoid alami banyak berperan dalam pencegahan diabetes serta komplikasinya dan bersifat protektif terhadap kerusakan sel- $\beta$ , dan meningkatkan sensitivitas insulin. Antioksidan bekerja menekan apoptosis sel- $\beta$  tanpa mengubah proliferasi dari sel tersebut (Al-Ishaq et al., 2019). Antioksidan mengikat radikal bebas sehingga mengurangi resistensi insulin dengan menurunkan *Reactive Oxygen Species* (ROS). Semakin banyak bukti bahwa flavonoid tertentu, seperti eupatilin, fisetin, genistein, naringenin, proanthocyanidins, puerarin, quercetin, meningkatkan insulin plasma pada model hewan coba diabetes.

Peningkatan insulin plasma dapat dikaitkan dengan kelangsungan hidup sel  $\beta$  dan/atau merangsang pelepasan insulin. Beberapa penelitian melaporkan bahwa flavonoid meningkatkan pelepasan insulin yang distimulasi glukosa dan melawan sel beta yang diinduksi sitokin (Ghorbani et al., 2019). Beberapa bahan yang memiliki kandungan antioksidan tinggi sebaiknya dikonsumsi pada penderita penyakit-penyakit degeneratif, terutama diabetes salah satunya.

Senyawa flavonoid memiliki aktivitas glukosa-6-posfat metabolisme glukosa. Mekanisme penurunan glukosa darah pada tanaman juga berupa presipitasi protein dalam membran usus sehingga menghambat penyerapan glukosa dan meningkatkan metabolisme glukosa sehingga dapat mengubah glukosa menjadi asam lemak. Flavonoid juga dapat merangsang sekresi insulin dan meregenerasi kerusakan sel  $\beta$  pankreas. Flavonoid juga dapat menghambat enzim  $\alpha$ -amilase dan  $\alpha$ -glukosidase. Kedua enzim tersebut berperan dalam pemecahan karbohidrat menjadi monosakarida yang diserap oleh usus. Flavonoid bersifat protektif terhadap kerusakan  $\beta$  pankreas sebagai penghasil insulin (Georgiou et al., 2021).

Saponin berperan dalam meningkatkan toleransi glukosa dan menghambat apoptosis sel  $\beta$  pankreas yang disebabkan oleh sitokin. Peneliti lain terkait tanaman herbal lainnya juga melaporkan saponin tidak hanya meningkatkan fungsi sel beta pankreas, tetapi juga melemahkan apoptosis pada pulau murine. (Elekofehintin, 2015). Kemampuan saponin untuk menurunkan peningkatan kadar glukosa darah plasma menjadikannya kandidat yang sangat baik untuk pengobatan diabetes melitus. Saponin bertindak sebagai molekul hipolikemik melalui pemulihan respon insulin, peningkatan sinyal insulin, peningkatan insulin plasma, dan induksi pelepasan insulin dari pankreas, saponin juga mampu menghambat

aktivitas disakarida, gluconeogenesis, aktivitas glukosidase, dan ekspresi mRNA dari glikogen fosforilase dan glukosa-6-fosfatase. Saponin juga meningkatkan ekspresi GLUT4 dan mengaktifkan sintesis glikogen (Barky & Hussein, 2017)

Penelitian tentang pemberian ekstrak daun sungkai dalam mengatasi hiperglikemia dan mekanismenya masih terbatas. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk meneliti pengaruh pemberian ekstrak daun sungkai (*Peronema canescens* Jack) terhadap kadar glukosa darah dan insulin serum tikus yang diinduksi aloksan, sehingga, dapat memberikan informasi ilmiah mengenai efek antidiabeteik daun sungkai.

## 1.2 Rumusan Masalah

Dari latar belakang yang telah diuraikan diatas, maka adapun rumusan masalah penelitian ini adalah:

1. Bagaimana pengaruh pemberian ekstrak daun sungkai (*Peronema canescens* Jack) terhadap kadar glukosa darah serum pada tikus putih galur wistar (*Rattus novergicus*) yang diinduksi aloksan?
2. Bagaimana pengaruh pemberian ekstrak daun sungkai (*Peronema canescens* Jack) terhadap kadar insulin serum pada tikus putih galur wistar (*Rattus novergicus*) yang diinduksi aloksan?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan penelitian ini adalah untuk menganalisis pengaruh pemberian ekstrak daun sungkai (*Peronema canescens* Jack) terhadap kadar glukosa darah dan insulin serum tikus yang diinduksi aloksan.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis pengaruh pemberian ekstrak daun sungkai (*Peronema canescens* Jack) terhadap kadar glukosa darah serum pada tikus putih galur wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan.
2. Menganalisis pengaruh pemberian ekstrak daun sungkai (*Peronema canescens* Jack) terhadap kadar insulin serum pada tikus putih galur wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan.

### 1.4 Manfaat Penelitian

#### 1.4.1 Manfaat Untuk Ilmu Pengetahuan

Memberikan kontribusi bagi ilmu pengetahuan mengenai pengaruh pemberian ekstrak daun sungkai terhadap kadar glukosa darah dan insulin serum pada tikus model diabetes melitus.

