

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit metabolik kronik yang dikarakteristikan dengan hiperglikemia akibat gangguan pada sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya. Hiperglikemia kronik mengakibatkan berbagai gangguan seperti perubahan patologis, kerusakan jaringan, hingga kegagalan fungsi organ. Organ atau jaringan yang menjadi target adalah mata, ginjal, sistem saraf, jantung dan pembuluh darah (Ruan, *et al.*, 2013). Hiperglikemia tidak hanya meningkatkan resiko penyakit mikrovaskuler, tetapi juga berkontribusi pada buruknya penyembuhan luka (Dipiro, *et al.*, 2008).

DM tipe 1 dikarakteristikan dengan defisiensi absolut sekresi insulin yang disebabkan oleh kerusakan sel β pankreas. DM tipe 2 disebabkan oleh kombinasi resistensi kerja insulin dan gangguan sekresi insulin. Lebih dari 90% pasien DM menderita DM tipe 2 (Ruan, *et al.*, 2013). Kejadian DM meningkat sangat tajam pada hampir seluruh belahan dunia, khususnya pada negara berkembang (Talubmook & Buddhakala, 2013).

Jaringan adiposa merupakan organ penting dalam pengaturan sensitivitas insulin dan homeostasis energi. Jaringan adiposa mensekresikan molekul, adipokin, yang mengatur proses fisiologi pada seluruh bagian tubuh, yang salah satunya adalah

metabolisme glukosa (Lefterova & Lazar, 2009). Jaringan adiposa akan mengalami diferensiasi (adipogenesis) dan akan mengekspresikan gen yang dihubungkan dengan signaling insulin, metabolisme glukosa dan lemak (Choi, *et al.*, 2009). Selama adipogenesis, preadiposit yang seperti fibroblast akan berdiferensiasi menjadi adiposit yang terisi oleh lipid dan responsif terhadap insulin (Lefterova & Lazar, 2009).

Proses adipogenesis terjadi melalui beberapa tahapan dan mengikutsertakan serentetan faktor transkripsi, yang diantaranya adalah *proliferator activated receptor gamma* (PPAR γ) dan *CCAAT/enhancer-binding protein* (C/EBPs) yang penting dalam menentukan nasib adiposit (Lefterova & Lazar, 2009). PPAR γ dan C/EBP α dapat terlihat pada seluruh proses diferensiasi terminal, dengan PPAR γ sebagai master regulasi adipogenesis. Induksi insulin pada sel adiposit akan meningkatkan ekspresi SREBP 1c yang berkontribusi dalam produksi ligan PPAR γ , memfasilitasi aksi PPAR γ dan meningkatkan respon adiposit terhadap insulin (Farmer, 2006). Disfungsi jaringan adiposa, ketidakmampuan sel adiposit untuk berdiferensiasi, merupakan faktor patogenesis penting dalam berkembangnya DM tipe 2 (Lefterova & Lazar, 2009).

Tujuan utama terapi DM adalah untuk menurunkan resiko komplikasi penyakit mikrovaskuler dan makrovaskuler, mengurangi gejala, mengurangi kematian dan meningkatkan kualitas hidup pasien (Dipiro, *et al.*, 2008). Kesemua obat sintetis yang digunakan pada terapi DM memiliki efikasi yang terbatas, tidak terlepas dari efek samping, kontraindikasi dan interaksi obat.

Penggunaan tumbuhan obat secara berkelanjutan disadari memiliki efek samping yang lebih sedikit dan sedikit toksik. Penggunaan tumbuhan obat untuk terapi alternatif DM saat ini semakin meningkat (Talubmook & Buddhakala, 2013). Banyak obat herbal yang ditemukan memiliki potensi antidiabetes, salah satunya adalah *Tinospora crispa*. Di Indonesia, *T.crispa* (Manispermaceae, brotowali) secara tradisional digunakan untuk terapi DM, demam, hipertensi dan antimalaria (Abu, *et al.*, 2013).

T.crispa digunakan sebagai terapi DM karena dapat menurunkan kadar glukosa serum tikus diabetes, dan efek hipoglikemik kemungkinan disebabkan oleh aktivitas insulinotropik (Noor, *et al.*, 1989). *T.crispa* juga meningkatkan ambilan glukosa pada jaringan perifer dan menghambat pelepasan glukosa hati (Noor & Ashcroft, 1998). Ekstrak etanol *T.crispa* dapat menurunkan $49,57 \pm 4,85\%$ kadar glukosa darah tikus pada dosis 250 mg/kg dan secara signifikan meningkatkan berat badan tikus percobaan bila dibandingkan dengan kontrol. Ekstrak etanol *T.crispa* tidak memperlihatkan efek toksisitas akut setelah pemberian 24 jam dan selama 14 hari dengan dosis 1000, 1500 dan 2000 mg/kg pada tikus (Talubmook & Buddhakala, 2013). Ekstrak metanol *T.crispa* dapat meningkatkan fosforilasi tirosin (PY20) pada sel normal *human hepatocyte* (WRL-68) secara *in vitro*. Peningkatan ekspresi PY20 paralel dengan peningkatan ikatan insulin dan sensitivitas insulin pada sel (Abu, *et al.*, 2013).

Tinokrisposid merupakan senyawa murni yang diisolasi dari ekstrak metanol *T.crispa*. Tinokrisposid merupakan senyawa yang memberikan rasa pahit

dan diperhitungkan berkontribusi terhadap beberapa efek farmakologi *T.crispa*. Tinokrisposid memperlihatkan efek hipoglikemik pada mencit secara *in vivo* (Adnan, 2012).

1.2 Rumusan Masalah

Apakah tinokrisposid memiliki aktifitas antidiabetes melalui aksinya dalam menstimulasi differensiasi sel adiposit yang ditandai dengan terbentuknya akumulasi trigliserida pada sel 3T3-L1?

1.3 Tujuan Penelitian

Untuk mengisolasi dan identifikasi tinokrisposid dari batang *Tinospora crispa*.

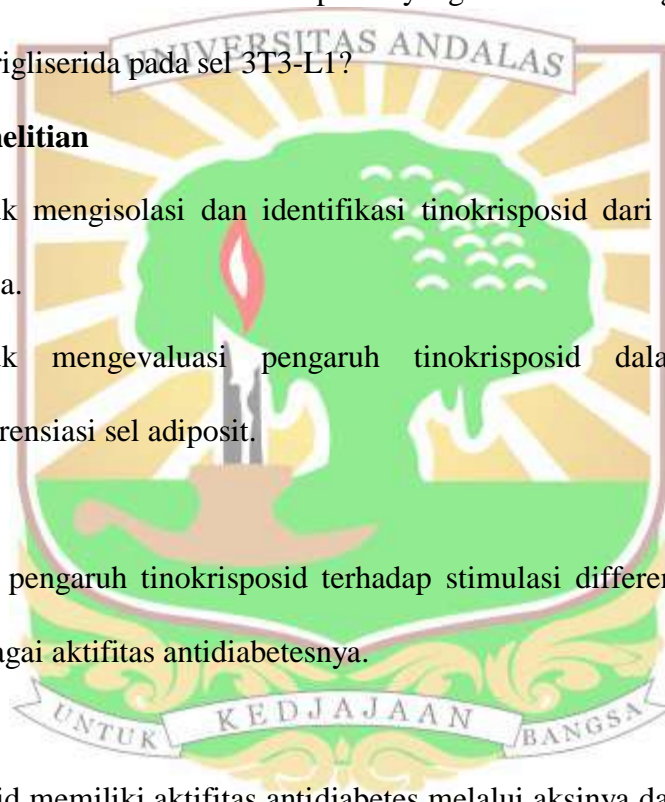
Untuk mengevaluasi pengaruh tinokrisposid dalam menstimulasi differensiasi sel adiposit.

1.4 Manfaat

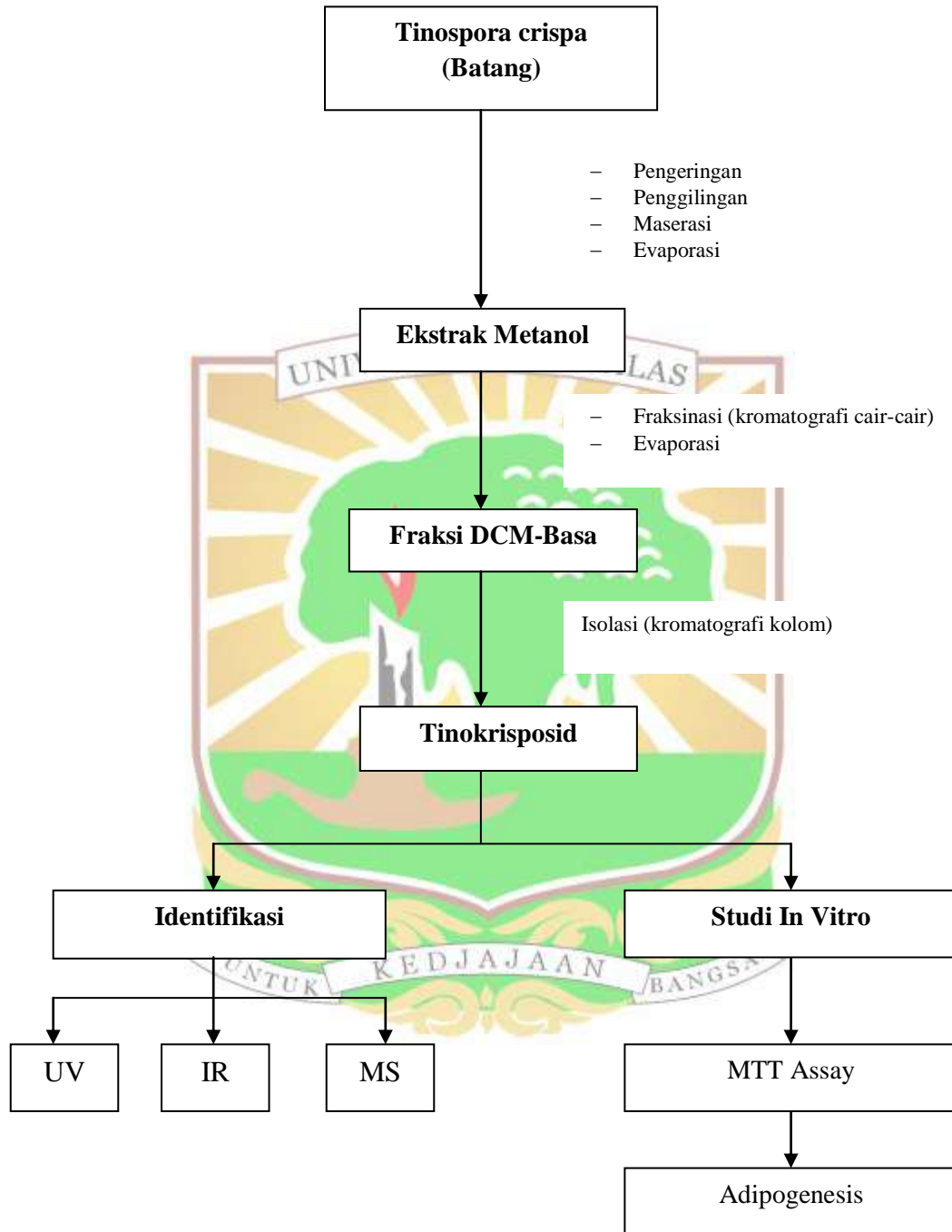
Mengetahui pengaruh tinokrisposid terhadap stimulasi differensiasi sel adiposit 3T3-L1 sebagai aktifitas antidiabetesnya.

1.5 Hipotesis

Tinokrisposid memiliki aktifitas antidiabetes melalui aksinya dalam menstimulasi differensiasi sel adiposit yang ditandai dengan terbentuknya akumulasi trigliserida pada sel 3T3-L1.



1.6 Kerangka Penelitian



Gambar 1. Bagan alir penelitian