

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya.¹ *World Health Organization* (WHO) melaporkan 1,5 juta kematian di seluruh dunia disebabkan oleh DM pada tahun 2012 dan diperkirakan sebanyak 422 juta orang dewasa (>18 tahun) di seluruh dunia menderita DM pada tahun 2014. Diabetes melitus menjadi penyebab kematian nomor 8 di dunia (2012) dan 43% kematian terjadi pada usia kurang dari 70 tahun.² Berdasarkan hasil Riskesdas 2013, proporsi DM di Indonesia adalah sebesar 6,9%, toleransi glukosa terganggu (TGT) 29,9%, dan *impaired fasting glucose* 36,6% pada penduduk usia 15 tahun ke atas. Proporsi terbesar berada di Provinsi Nusa Tenggara Timur dan Sulawesi Tengah.³

Komplikasi DM meliputi komplikasi mikrovaskuler dan komplikasi makrovaskuler yang sangat memengaruhi kualitas hidup penderitanya. Semakin lama durasi seseorang menderita DM, semakin tinggi kemungkinan ia mengalami *diabetic retinopathy*. Data dari 54 negara menunjukkan bahwa 80% *end-stage renal disease* (ESRD) disebabkan oleh DM, hipertensi, atau kombinasi keduanya. Risiko penyakit kardiovaskuler pada pasien DM adalah infark miokardium dan stroke, meningkat seiring dengan peningkatan kadar glukosa darah. Ulkus kaki diabetik adalah komplikasi DM yang sering dijumpai akibat neuropati perifer, penyakit arteri perifer, atau kombinasi keduanya.^{1,2}

Pengelolaan DM sendiri memerlukan waktu seumur hidup dengan terapi insulin maupun obat oral antidiabetes dikombinasikan dengan pola hidup sehat. Terapi farmakologi DM jangka panjang ini menimbulkan banyak efek samping, diantaranya gangguan gastrointestinal (*nausea, vomitus, anoreksia*), hipoglikemia, kerusakan hati, hingga kerusakan ginjal. Efek samping yang ditimbulkan akibat

terapi farmakologi untuk DM mendorong para peneliti untuk mencari pengobatan adjuvan DM dari herbal, salah satunya *goji berry*.^{4,5}

Goji berry (Lycium barbarum)/wolfberry berasal dari negara Cina, tepatnya di Provinsi Ningxia. *Goji berry* telah menjadi bagian penting dalam *Traditional Chinese Medicine (TCM)* selama lebih dari 2000 tahun. *Goji berry* kaya akan nutrisi, maka buah ini dijuluki sebagai *superfruit*. Kandungan kimia *goji berry* antara lain kompleks polisakarida/*Lycium barbarum polysaccharides (LBP)*, karotenoid (zeaxanthin), fenilpropanoid (antioksidan), vitamin C, asam organik, asam lemak (asam palmitat, asam linoleat, asam miristat), senyawa polifenol, thiamin, dan riboflavin. *Goji berry* juga memiliki efek *immunostimulatory* dan antikanker.^{5,6} Percobaan oleh Amagase pada tikus tidak menemukan adanya dosis toksik *goji berry*.⁷

Lycium barbarum polysaccharides dan senyawa polifenol memiliki efek antidiabetes. *Lycium barbarum polysaccharides* diketahui dapat menurunkan kadar glukosa darah pada kelinci dan tikus yang telah diinduksi DM melalui efek sitoprotektif terhadap sel beta (sel β) pankreas.⁸⁻¹⁰ Studi lain membuktikan bahwa LBP mengurangi resistensi insulin melalui peningkatan *glucose transporter 4 (GLUT4)* pada permukaan sel dan *intracellular insulin signaling* pada tikus NIDDM (*non-insulin dependent diabetes mellitus*).¹¹ Penelitian serupa telah dilakukan pada pasien DM tipe 2 menggunakan *goji berry* dalam bentuk kapsul mengandung 150 mg LBP yang dikonsumsi sehari dua kali selama 3 bulan dan terjadi penurunan kadar glukosa darah yang signifikan.¹² Selain LBP, *goji berry* juga mengandung zat aktif lain yaitu senyawa polifenol: flavonol dan asam fenolik. Wojdylo, Nowicka, dan Babelewski pada tahun 2018 melaporkan bahwa senyawa polifenol juga memiliki efek menurunkan glukosa darah.¹³

Peneliti tertarik untuk mencari tahu apakah efek penurunan kadar glukosa darah menggunakan *goji berry* berlaku pada orang normal. Penelitian ini dilakukan sebagai uji pendahuluan untuk mempelajari efek penurunan kadar glukosa darah menggunakan *goji berry*. Efek penurunan kadar glukosa darah *goji berry* diharapkan dapat diaplikasikan sebagai pencegahan perkembangan timbulnya DM di masa mendatang.

1.2. Identifikasi Masalah

Identifikasi masalah penelitian ini adalah:

- Apakah *goji berry* menurunkan kadar glukosa darah puasa.
- Apakah *goji berry* menurunkan kadar glukosa darah dua jam *postprandial*.

1.3. Tujuan

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh *goji berry* terhadap penurunan glukosa darah.

1.4. Manfaat Karya Tulis Ilmiah

1.4.1. Manfaat Akademik

Manfaat akademik dari penelitian ini adalah menambah wawasan dalam ilmu fitofarmaka dan endokrinologi terhadap *goji berry* dalam menurunkan kadar glukosa darah.

1.4.2. Manfaat Praktis

Manfaat praktis dari penelitian ini adalah menerapkan diet herbal dengan *goji berry* sebagai pencegahan perkembangan diabetes melitus pada orang-orang yang berisiko di masa mendatang.

1.5. Kerangka Pemikiran dan Hipotesis

1.5.1. Kerangka Pemikiran

Glukosa merupakan sumber energi utama tubuh manusia. Glukosa dalam tubuh manusia berasal dari makanan yang mengandung karbohidrat, proses glukoneogenesis, dan proses glikogenolisis. Faktor-faktor yang memengaruhi

kadar glukosa dalam darah adalah sistem endokrin, kerja hati, dan jaringan ekstrahepatik.¹⁴

Proses pencernaan karbohidrat dalam lumen usus difasilitasi oleh enzim α -amilase dan α -glukosidase. Enzim α -amilase dihasilkan oleh pankreas, berfungsi sebagai katalisator hidrolisis *starch* (zat tepung) menjadi maltosa dan maltotriosa.¹⁵ Enzim α -glukosidase dihasilkan oleh epitel usus halus, berfungsi sebagai katalisator pemecahan ikatan glikosida, serta pemecahan disakarida dan oligosakarida menjadi glukosa.¹⁶ Selanjutnya, glukosa akan diabsorpsi oleh epitel usus halus dan masuk ke dalam aliran darah.

Insulin dan glukagon merupakan hormon utama dalam regulasi kadar glukosa dalam darah. Keduanya dihasilkan oleh pankreas dan bekerja secara antagonis. Kadar glukosa darah yang tinggi akan merangsang sekresi insulin. Sebaliknya, kadar glukosa darah yang rendah akan merangsang sekresi glukagon.¹⁴

Hormon insulin dihasilkan oleh sel β pankreas. Fungsi utama insulin adalah memfasilitasi masukan glukosa ke dalam sel dan mengubah glukosa menjadi glikogen.¹⁷ Insulin akan berikatan dengan reseptornya pada permukaan membran sel. Reseptor insulin (INSR) memiliki dua subunit α pada permukaan luar dan dua subunit β yang menembus membran sel dan menonjol ke permukaan dalam membran sel. Terikatnya insulin pada INSR menstimulasi terjadinya autofosforilasi residu Tyr pada ujung karboksil subunit β . Autofosforilasi mengaktifkan domain Tyr kinase yang selanjutnya mengkatalisis fosforilasi protein target lain, dimulai dari IRS-1 (*insulin receptor substrate-1*). Fosforilasi IRS-1 mengaktifkan protein PI3K (*phosphoinositide 3-kinase*). *Phosphoinositide 3-kinase* mengonversi PIP₂ (*phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate*) menjadi PIP₃ (*phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate*) yang akan berikatan dengan PKB (*protein kinase B*), ikatan ini akan difosforilasi oleh PDK1 (*phosphoinositide-dependent kinase-1*). *Protein kinase B* yang teraktivasi menstimulasi pergerakan GLUT4 dari intraseluler ke membran plasma sebagai transporter glukosa ke dalam sel. Peran lain dari PKB yang teraktivasi adalah memfosforilasi GSK3 (*glycogen synthase kinase-3*) menjadi bentuk yang tidak aktif, sehingga tidak dapat menginaktivasi *glycogen synthase*. *Glycogen synthase* tetap aktif dan

mengkatalisis perubahan glukosa menjadi glikogen. Keseluruhan proses ini disebut dengan *intracellular insulin signaling*.¹⁸

Lycium barbarum polysaccharides pada *goji berry* meningkatkan aktivitas *intracellular insulin signaling*, terutama peningkatan fosforilasi IRS-1, PI3K, dan GSK3.¹⁹ Selain itu, LBP juga meningkatkan jumlah GLUT4, serta memiliki efek sitoprotektif terhadap sel β pankreas.⁶ Meningkatnya *intracellular insulin signaling* dan jumlah GLUT4 meningkatkan kecepatan penurunan kadar glukosa dalam darah, sedangkan efek sitoprotektif meningkatkan kinerja sel β pankreas sebagai penghasil insulin.

Senyawa fenolik pada *goji berry* terdiri dari flavonol (derivat *quercetin* dan derivat *kaempferol*) dan asam fenolik. Keduanya memiliki efek inhibisi terhadap α -amilase dan α -glukosidase. Inhibisi α -amilase dan α -glukosidase menyebabkan terhambatnya absorpsi glukosa, sehingga pelepasan glukosa ke dalam darah menjadi lebih lambat.

1.5.2. Hipotesis

Hipotesis penelitian ini adalah:

- *Goji berry* menurunkan kadar glukosa darah puasa.
- *Goji berry* menurunkan kadar glukosa darah dua jam *postprandial*.