

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hiperglikemia merupakan keadaan medis dimana terdapat meningkatnya gula darah lebih dari nilai ambang batas normal.¹ Kondisi ini adalah karakteristik utama dari penyakit diabetes melitus (DM). Diabetes melitus adalah kelainan kronik yang terdiri dari gangguan metabolik dengan gejala hiperglikemia yang didasari oleh turunnya sekresi insulin atau fungsi insulin, ataupun gabungan keduanya.^{2,3} Biasanya DM tipe 1 diakibatkan oleh meningkatnya kadar glukosa darah akibat rusaknya sel β pankreas yang mengakibatkan insulin tidak disekresikan sama sekali atau yang sering disebut sebagai defisiensi insulin absolut.³ Pada DM tipe 2 patofisiologi yang mendasari adalah terjadinya kurangnya jumlah insulin yang relatif hingga dengan absolut dikarenakan malfungsi sel β pankreas. Kondisi ini biasanya berkaitan erat terhadap *insulin resistance*.⁴

Indonesia merupakan satu dari 39 negara dan teritori dari wilayah *International Diabetes Federation Western Pacific* (IDF WP). Badan ini menyimpulkan jika terdapat 463 juta individu yang merupakan pengidap diabetes secara global dan 163 juta diantaranya di area Pasifik Barat pada tahun 2020 dan juga memperkirakan pada 2045 angka ini akan terus meningkat hingga 212 juta.⁵ Indonesia berada pada posisi ke-tujuh tertinggi secara global dengan 10,7 juta individu pasien DM.³

Pengobatan DM diawali dengan gaya hidup sehat atau yang biasa disebut sebagai terapi nutrisi medis dan terapi ini dilakukan bersama-sama dengan aktivitas fisik. Intervensi farmakologis juga dilakukan dengan obat anti hiperglikemia berupa sediaan oral atau injeksi. Suntikan yang biasa digunakan adalah suntikan insulin. Obat anti hiperglikemia oral dapat digunakan secara tunggal maupun kombinasi.¹ Obat hiperglikemia oral telah terbukti efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah, meskipun demikian, obat alternatif atau herbal juga banyak disukai karena harga yang lebih terjangkau dan efek samping yang minimal. Salah satu golongan

tanaman yang dapat dipakai untuk terapi ajuvan suportif merupakan *genus Plectranthus*.⁶

Plectranthus dapat ditemukan di Afrika, Asia, dan Australia, contohnya adalah *Plectranthus esculentus* dan *Plectranthus scutellarioides* yang dapat mengurangi jumlah hemoglobin A1c (HbA1c) pada tikus yang mengalami diabetes yang diberikan *streptozotocin*. Ekstrak etanol dari tumbuhan *Plectranthus amboinicus* telah terbukti dapat menurunkan kadar glukosa darah pada tikus diabetes yang diberikan perlakuan berupa induksi aloksan secara signifikan. Ekstrak etanol *Plectranthus amboinicus* pada penelitian sebelumnya terbukti bahwa ekstrak ini dapat menurunkan kadar glukosa pada tikus yang mengalami diabetes akibat diberikan aloksan secara signifikan. Spesies dari kelompok tanaman ini yang digunakan sebagai obat tradisional dan banyak terdapat di Indonesia adalah daun iler (*Plectranthus scutellarioides*). Tanaman lain yang juga merupakan kelompok tanaman tersebut biasanya mengandung kandungan kimia yang serupa sehingga dapat memiliki aktivitas atau manfaat farmakologis yang juga sama. Daun iler adalah contoh tanaman yang dapat digunakan sebagai terapi diabetes karena memiliki ekstrak etanol yang sebelumnya menunjukkan aktivitas antidiabetes pada dosis 200mg/kgBB/hari dengan persentase penurunan glukosa relatif 21,52% pada tikus *Wistar* yang diberi perlakuan berupa induksi aloksan dan glibenklamid sebagai obat kontrol positif.⁷

Diabetes melitus dapat menyebabkan komplikasi berupa nefropati, neuropati, miopati dan penyakit kardiovaskular. Miopati diabetik ditandai dengan berkurangnya kapasitas fisik, kekuatan dan massa otot. Salah satu fungsi otot rangka sebagai tempat terbesar untuk *uptake* glukosa dan oleh karena itu perubahan pada kesehatan otot rangka dapat memengaruhi glukosa seluruh tubuh.⁸ Sel progenitor merupakan sel yang paling penting dari otot karena mempengaruhi kesehatan otot rangka. Perubahan pada sel progenitor otot dapat dimediasi oleh faktor intrinsik serta ekstrinsik.⁹ Proses degenerasi ditandai dengan hilangnya kemampuan jaringan untuk regenerasi serta mempertahankan struktur serta fungsi normal.¹⁰ Mekanisme biologis yang dapat menyebabkan degenerasi otot pada pasien diabetes adalah *insulin resistance*, hiperglikemia, infiltrasi lemak otot,

neuropati perifer, dan stres oksidatif.⁹ Pada penelitian sebelumnya menggunakan dosis ekstrak etanol daun iler 100 mg/kgBB/hari, 200 mg/kgBB/hari, dan 300 mg/kgBB/hari dengan waktu penelitian selama 7 hari dan dosis 200 mg/kgBB/hari yang memiliki aktivitas antidiabetik paling baik.⁶ Sejauh ini belum ada penelitian mengenai efek daun iler terhadap degenerasi otot rangka, maka peneliti ingin melihat efek daun iler terhadap degenerasi otot rangka dengan dosis yang dipersempit dan durasi perlakuan lebih lama.

1.2 Identifikasi Masalah

- Apakah ekstrak etanol daun iler (*Plectranthus scutellarioides*) menurunkan kadar glukosa darah tikus *Wistar* (*Rattus norvegicus*) model hiperglikemia.
- Apakah ekstrak etanol daun iler (*Plectranthus scutellarioides*) menghambat degenerasi otot rangka tikus *Wistar* (*Rattus norvegicus*) model hiperglikemia.

1.3 Tujuan

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol daun iler (*Plectranthus scutellarioides*) terhadap penurunan kadar glukosa darah serta menghambat degenerasi otot rangka pada tikus *Wistar* (*Rattus norvegicus*) model hiperglikemia.

1.4 Manfaat Karya Tulis Ilmiah

Manfaat akademik penelitian ini diharapkan dapat memperluas wawasan ilmu pengetahuan dalam bidang farmakologi serta endokrinologi mengenai efek ekstrak etanol daun iler (*Plectranthus scutellarioides*) terhadap penurunan kadar glukosa darah dan menghambat degenerasi otot rangka.

Manfaat praktis penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi kepada dokter, praktisi medis, serta masyarakat mengenai manfaat ekstrak etanol daun iler

(*Plectranthus scutellarioides*) terhadap penurunan kadar glukosa darah serta menghambat degenerasi otot rangka.

1.5 Kerangka Pemikiran dan Hipotesis

1.5.1 Kerangka Pemikiran

Aloksan merupakan salah satu bahan yang dapat menyebabkan kondisi DM dengan karakteristik sama seperti DM tipe 1 pada manusia. Aloksan bekerja secara selektif dengan merusak sel β pankreas karena aloksan memiliki bentuk molekul yang mirip dengan glukosa. Sehingga *glucose transporter 2* (GLUT-2) yang terdapat pada sel β pankreas akan mengenali aloksan sebagai glukosa yang kemudian aloksan dibawa menuju sitosol. Di dalam sitosol, aloksan akan memproduksi *free radicals* yaitu hidrogen peroksida yang kemudian akan menjadi radikal hidroksil yang akan menyebabkan kerusakan sel β pankreas.¹¹

Reactive oxygen species (ROS) yang terdapat pada sel tubuh terbentuk akibat jumlah *free radicals* yang melebihi antioksidan. Contoh *free radicals* yang termasuk pada kelompok ROS ini adalah radikal hidroksil (OH), anion superoksida (O₂⁻), hidrogen peroksida (H₂O₂), dan peroksida lipid (RO₂). *Free radicals* menimbulkan reaksi dengan asam nukleat, protein, membran lipid, serta enzim. Reaksi ini dapat mengakibatkan kerusakan sel atau yang sering disebut sebagai stres oksidatif. Kondisi tingginya glukosa dalam darah atau hiperglikemia akan menghasilkan ROS. Keadaan tersebut dapat menimbulkan gangguan sel β pankreas. Sel β pankreas yang mengalami gangguan fungsi dapat terjadi penurunan jumlah enzim-enzim antioksidan seperti superoksida dismutase (SOD), *glutathion peroksidase* (GPx) dan katalase (CAT) sehingga rawan terhadap stres oksidatif.¹²

Stres oksidatif dapat memicu terjadi komplikasi pada diabetes seperti *stroke*, neuropati, nefropati, serta retinopati.¹² Bentuk paling sering dari neuropati diabetes adalah polineuropati diabetes yang berhubungan dengan kehilangan kekuatan otot secara bertahap pada pengidap DM tipe 2.⁹ Penurunan fungsi otot, termasuk berkurangnya kekuatan, sering terlihat pada kelompok usia remaja dan dewasa muda dengan DM tipe 1, berhubungan dengan meningkatnya risiko disabilitas fisik

dan sarkopenia yang terlihat pada individu dewasa dengan DM. Mekanisme tersebut dilaporkan merupakan komplikasi lanjutan dari diabetes neuropati perifer.¹³ Peningkatan ROS serta penurunan NO juga dapat menurunkan fungsi dari sel satelit otot rangka. Pada penelitian *in vitro* dengan pemberian induksi ROS yaitu hidrogen peroksida (H_2O_2) dapat mengurangi viabilitas, memperpendek umur, serta menurunkan kapasitas proliferasi sel.⁸

Skrining fitokimia dilakukan dengan tujuan mendapatkan informasi mengenai golongan metabolit sekunder yang terkandung di ekstrak etanol daun iler serta ditemukan bahwa tanaman daun iler terdapat metabolit sekunder dengan golongan flavonoid, saponin, serta alkaloid. Alkaloid yang terdapat dalam daun iler memiliki enzim α -glucosidase yang dapat menghambat serta mengurangi transpor glukosa pada mukosa epitel usus. Cara kerja flavonoid untuk menurunkan kadar glukosa darah dengan menurunkan penyerapan glukosa serta mengoptimalkan sekresi insulin, mengurangi stres oksidatif, serta menghambat GLUT-2 dari mukosa usus serta fosfodiesterase. Selain flavonoid, saponin juga diduga dapat menurunkan kadar glukosa darah dengan mekanisme kerjanya seperti insulin yang dapat merangsang *uptake* glukosa oleh sel otot. Cara kerja saponin dalam mengurangi kadar glukosa dengan cara menghambat kanal kalium ATPase (K-ATP) sehingga mengganggu aliran keluar kalium yang mengakibatkan depolarisasi dari membran sel β pankreas yang kemudian terbukanya kanal kalsium ATPase (Ca^{2+} -ATPase) dan pada sitoplasma terjadi *uptake* ion kalsium. Ion kalsium mengaktivasi enzim *calmodulin* dalam sel yang menyebabkan peningkatan insulin, insulin dieskresikan keluar sel dari dalam vesikel sehingga saponin memiliki kegunaan mengoptimalkan masuknya glukosa ke dalam sel otot rangka sehingga dapat mengurangi degenerasi otot rangka.⁷

1.5.2 Hipotesis Penelitian

- Ekstrak etanol daun iler (*Plectranthus scutellarioides*) menurunkan kadar glukosa darah tikus *Wistar* (*Rattus norvegicus*) model hiperglikemia.

- Ekstrak etanol daun iler (*Plectranthus scutellarioides*) menghambat degenerasi otot rangka tikus *Wistar* (*Rattus norvegicus*) model hiperglikemia.

