

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Hiperglikemia adalah suatu keadaan dimana kadar glukosa darah puasa mencapai lebih dari 125 mg/dL, sedangkan glukosa 2 jam *postprandial* mencapai lebih dari 180 mg/dL.<sup>1</sup> Hal tersebut disebabkan oleh adanya penurunan dalam sekresi insulin, yaitu hormon peptida yang dihasilkan oleh sel beta pankreas dan memiliki fungsi untuk mempertahankan kadar glukosa darah normal yang mengakibatkan ketidakseimbangan dalam kadar glukosa darah.<sup>1,2</sup> Salah satu penyakit yang ditandai oleh terjadinya hiperglikemia adalah diabetes melitus (DM), yaitu penyakit metabolik akibat adanya kegagalan dalam proses sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya. Pada kasus diabetes dengan kondisi hiperglikemia kronis, seringkali dikaitkan dengan kerusakan, disfungsi, dan kegagalan organ jangka panjang, terutama pada mata, ginjal, saraf, jantung, dan pembuluh darah.<sup>3</sup>

Menurut *American Diabetes Association* (ADA) tahun 2020, DM dapat dibedakan menjadi DM tipe 1 (DMT1), DM tipe 2 (DMT2), DM gestasional, dan DM tipe lain. Jenis yang paling sering ditemukan adalah DMT1 dan DMT2.<sup>4</sup> Keduanya menyebabkan hiperglikemia dengan patogenesis yang berbeda, dimana pada DMT1 diawali oleh suatu proses autoimun kronis yang merusak sel beta pankreas sehingga terjadi defisiensi insulin.<sup>5</sup> Pada DMT2 sendiri ditandai dengan defisiensi insulin relatif yang disebabkan oleh disfungsi sel beta pankreas dan resistensi insulin pada organ target.<sup>6</sup> Faktor-faktor yang dapat meningkatkan risiko seseorang menderita DMT2 diantaranya pola makan yang tidak sehat, tingkat pendidikan dan kesadaran yang rendah, berkurangnya aktivitas fisik, alkohol, dan merokok. Oleh karena itu, pola gaya hidup sehat dapat menurunkan risiko menderita DMT2 dengan memodifikasi kebiasaan sehari-hari dan pola makan yang tidak sehat.<sup>7</sup>

Dilansir dari *World Health Organization* (WHO), terdapat sekitar 422 juta orang di dunia yang menderita diabetes pada 2018, dengan angka kematian berkisar 1,6 juta per tahunnya.<sup>8</sup> Berdasarkan data yang dipaparkan *International Diabetes Federation* (IDF), 79% pasien diabetes tersebut mengidap DMT2 dan berasal dari negara dengan pendapatan rendah menengah. Sampai data terakhir di tahun 2019, IDF mengatakan bahwa proporsi penderita DMT2 semakin meningkat di tahun 2019 menjadi 463 juta, hingga diperkirakan mencapai 700 juta di tahun 2045. Berdasarkan perbandingannya, 1 dari 5 orang berusia diatas 65 tahun menderita diabetes, dan sekitar setengahnya diperkirakan masih belum terdiagnosis.<sup>9</sup> Prevalensi terjadinya diabetes di Indonesia berada pada angka 6,2% dari total populasi, yang berarti Indonesia menduduki posisi sebagai salah satu negara dengan angka diabetes tertinggi. Jika tidak ada langkah intervensi untuk mencegah dan mengobati diabetes secara serius, maka angka prevalensi diperkirakan akan terus meningkat.<sup>10</sup>

Komplikasi dari DM sering dijumpai pada pasien dengan DMT1 maupun DMT2, dimana pada keadaan lebih lanjut komplikasi ini dapat terbagi menjadi makrovaskular termasuk penyakit jantung, stroke, *peripheral artery disease* (PAD) dan mikrovaskular yang meliputi nefropati, retinopati, neuropati.<sup>11</sup> Komplikasi miopati diabetik disebabkan oleh neuropati yang lebih lanjut dan ditandai dengan adanya penurunan dalam kapasitas struktural, fungsional, dan metabolisme dari otot rangka.<sup>12</sup> Prevalensi timbulnya miopati pada DM adalah 17,3% dan diketahui juga terdapat hubungan antara miopati dengan durasi diabetes lebih dari 20 tahun serta lebih berat terjadi pada otot rangka tungkai bagian proksimal.<sup>13</sup>

Terapi untuk DM menggunakan obat-obatan dapat menimbulkan efek samping, sehingga kebanyakan masyarakat lebih memilih menggunakan tanaman sebagai adjuvan terapi suportif. Salah satu tanaman di Indonesia yang dapat digunakan dalam menurunkan glukosa darah adalah daun iler (*Plectranthus scutellarioides*) yang secara umum tersebar di Jawa Barat dengan sebutan jawer kotok.<sup>14</sup> Daun iler memiliki kemampuan menurunkan kadar *hemoglobin A1c* (HbA1c) yang merupakan hemoglobin terglukosilasi yang menunjukkan rata-rata tingkat glukosa darah. Berdasarkan penapisan fitokimia dari daun iler, kandungan yang terdapat di

dalam tanaman ini adalah alkaloid, flavonoid, saponin, polifenol, dan monoterpenoid/sesquiterpenoid. Menurut penelitian sebelumnya, ekstrak etanol dari daun iler ini menunjukkan aktivitas antidiabetes pada dosis 200 mg/kgBB dengan persentase penurunan glukosa relatif 21,52% pada tikus Wistar yang diinduksi aloksan setelah 7 hari perlakuan. Selain itu, diberikan juga ekstrak etanol daun iler dengan dosis 300 mg/kgBB dan memiliki aktivitas antidiabetes dengan persentase penurunan glukosa relatif 3,64%. Sedangkan 100 mg/kgBB tidak memiliki aktivitas antidiabetes.<sup>15</sup>

Komplikasi dari hiperglikemia dapat memengaruhi proses miogenik berupa gangguan regenerasi dalam proses perbaikan otot yang pada akhirnya mengakibatkan perubahan kapasitas otot rangka. Berdasarkan penelitian Susilawati *et al*, diketahui ekstrak etanol daun iler dapat menurunkan kadar glukosa darah secara optimal pada dosis 200 mg/kgBB yang dibandingkan dengan dosis 100 mg/kgBB dan 300 mg/kgBB, tetapi belum diketahui efek terhadap otot rangka akibat komplikasi dari DM, sehingga hal tersebut dapat dilakukan untuk penelitian lebih lanjut dengan mempersempit pemberian dosis menjadi 150 mg/kgBB, 200 mg/kgBB, dan 250 mg/kgBB serta dilakukan pemeriksaan otot rangka *gastrocnemius* secara mikroskopis.

## 1.2 Identifikasi Masalah

Apakah ekstrak etanol daun iler (*Plectranthus scutellarioides*) menghambat penurunan diameter serabut otot rangka pada tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) model hiperglikemia.

### **1.3 Tujuan Penelitian**

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui efek protektif ekstrak etanol daun iler (*Plectranthus scutellarioides*) terhadap diameter serabut otot rangka pada tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) model hiperglikemia.

### **1.4 Manfaat Karya Tulis Ilmiah**

#### **1.4.1 Manfaat Akademik**

Manfaat akademik dari penelitian ini adalah untuk memperluas wawasan dan ilmu pengetahuan dalam bidang farmakologi dan endokrinologi mengenai pemberian ekstrak etanol daun iler perbaikan sel otot rangka pada pasien diabetes.

#### **1.4.2 Manfaat Praktis**

Manfaat praktis dari penelitian ini adalah untuk memberikan informasi kepada pasien diabetes dan praktisi di bidang kesehatan mengenai ekstrak etanol daun iler, karena menghambat penurunan diameter serabut otot rangka yang merupakan salah satu komplikasi dari DM, maka dapat digunakan sebagai ajuvan terapi suportif pada pasien diabetes.

### **1.5 Kerangka Pemikiran dan Hipotesis Penelitian**

#### **1.5.1 Kerangka Pemikiran**

DM terjadi dikarenakan adanya defisiensi insulin atau resistensi insulin yang menyebabkan keadaan hiperglikemia, dimana kadar glukosa darah lebih dari batas normal. Pada keadaan lebih lanjut, salah satu komplikasi yaitu neuropati dapat

menyebabkan terjadinya miopati diabetik. Hal ini terjadi karena pentingnya keberadaan sel satelit pada otot yang berfungsi sebagai sel punca bagi otot rangka, karena dampak dari DMT1 dan DMT2 mengakibatkan perubahan fungsi dari sel ini yang dapat memengaruhi proses miogenik. Disfungsi neuromuskular akibat neuropati menyebabkan gangguan aktivitas dari sel satelit sehingga kemampuan regenerasi otot berkurang dan menyebabkan penurunan massa otot atau disebut juga dengan atrofi otot. Selain itu, terganggunya fungsi dari sel satelit ini menyebabkan peningkatan akumulasi jaringan fibrotik di otot rangka.

Stress oksidatif merupakan keadaan dimana jumlah pro-oksidan atau radikal bebas lebih banyak dibandingkan dengan antioksidan, hal ini dianggap juga berperan dalam patogenesis DM dan komplikasinya. Pada hiperglikemia juga terdapat disregulasi produksi *nitric oxide* (NO) akibat pembentukan *reactive nitrogen species* (RNS) yang pada akhirnya dapat memperburuk stress oksidatif. Peningkatan *reactive oxygen species* (ROS) dan penurunan NO dapat menurunkan fungsi dari sel satelit otot rangka. Pada penelitian *in vitro* dengan pemberian induksi ROS yaitu *hidrogen peroksida* ( $H_2O_2$ ), ditemukan dapat menurunkan viabilitas, memperpendek umur, dan menurunkan kapasitas proliferasi sel. Oleh karena itu, keseimbangan antara pro-oksidan dengan antioksidan dianggap sebagai berperan dalam patogenesis diabetes dan komplikasinya. Stress oksidatif juga dapat mengganggu miogenesis, dimana ekspresi miogenik berkurang pada tikus diabetes. Selain itu, *muscle creatine kinase* dan ekspresi myosin terganggu yang dapat menyebabkan gangguan regenerasi dalam proses perbaikan otot.<sup>16</sup>

Kandungan yang terdapat di dalam daun iler yaitu alkaloid, flavonoid, saponin, dan polifenol dapat berfungsi sebagai zat antidiabetik. Alkaloid yang terdapat dalam daun iler memiliki enzim  *$\alpha$ -glucosidase* yang dapat menghambat dan menurunkan transpor glukosa melalui epitel usus. Mekanisme flavonoid dalam menurunkan kadar glukosa darah adalah dengan cara menurunkan penyerapan glukosa, meningkatkan sekresi insulin, menurunkan stress oksidatif, menghambat *glucose transporter 2* (GLUT2) pada mukosa usus dan menghambat *phosphodiesterase*. Saponin dapat menurunkan kadar glukosa darah dengan cara yang sama dengan salah satu obat antidiabetes yaitu sulfonilurea ,contohnya

glibenklamid. Mekanismenya dengan cara menghambat *ATP-sensitive potassium* (K-ATP) *channel* sehingga proses kalium keluar sel terganggu. Akibatnya terjadi depolarisasi pada membran sel beta pankreas yang menyebabkan terbukanya *Calcium ATPase* ( $\text{Ca}^{2+}$ ATPase) *channel*, ion kalsium masuk ke dalam sel dan mengaktivasi enzim *calmodulin* yang menyebabkan eksositosis insulin dari vesikel untuk disekresikan dari sel beta pankreas.<sup>15</sup>

### 1.5.2 Hipotesis

Ekstrak etanol daun iler (*Plectranthus scutellarioides*) menghambat penurunan diameter serabut otot rangka tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) model hiperglikemia.

