

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sindrom metabolik (SM) adalah suatu sindrom yang terdiri dari sekumpulan gejala yang meliputi peningkatan ukuran lingkaran pinggang laki-laki ≥ 90 cm atau perempuan ≥ 80 cm, peningkatan kadar trigliserida ≥ 150 mg/dL, penurunan kadar kolesterol *high density lipoprotein* (K-HDL) laki-laki < 40 mg/dL atau perempuan < 50 mg/dL, peningkatan tekanan darah $\geq 130/85$ mmHg, dan peningkatan kadar glukosa darah puasa (≥ 126 mg/dL) (Kamsu *et al.*, 2011). Diagnosis SM dapat ditegakkan jika memiliki 3 dari 5 gejala tersebut (Suhaema and Masthalina, 2015).

Prevalensi SM di Indonesia mencapai 39% dimana rasio perempuan lebih tinggi hampir satu setengah kali lipat dibandingkan laki-laki (Sigit *et al.*, 2020). Kebiasaan seperti pola makan tidak sehat dengan terlalu banyak mengonsumsi makanan yang berlemak dan manis, kurangnya aktivitas fisik, dan kebiasaan merokok juga merupakan faktor risiko utama dari SM (Sumber Pustaka?).

Diabetes melitus merupakan salah satu bagian dari SM. Diabetes melitus merupakan penyakit yang ditandai dengan kondisi hiperglikemia dengan peningkatan glukosa darah lebih dari nilai ambang batas normal yaitu kadar glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dL atau pemeriksaan tes toleransi glukosa oral 2 jam pasca pembebanan glukosa ≥ 200 mg/dL. *International Diabetes Federation* (IDF) menyatakan bahwa jumlah penyandang DM di dunia saat ini 463 juta dan akan meningkat menjadi 700 juta pada tahun 2045 (Hassanein *et al.*, 2022). Prevalensi penyandang DM pada penduduk usia ≥ 15 tahun di Indonesia adalah sebesar 8,5% pada tahun 2018 (Perkeni, 2021). Pada pasien dengan penderita DM, sering ditemukan adanya kondisi dislipidemia. Dislipidemia adalah gangguan atau perubahan pada kadar lemak dalam darah. Gangguan itu dapat berupa kenaikan kadar kolesterol total > 200 mg/dL, kolesterol *Low Density Lipoprotein* (LDL) > 100 mg/dL, kenaikan kadar trigliserida > 150 mg/dL, dan penurunan kadar < 40 mg/dL.

Kondisi dislipidemia sering dikaitkan dengan berbagai macam penyakit dan karena gaya hidup yang tidak sehat. Kolesterol LDL dianggap sebagai kolesterol yang tidak baik untuk tubuh karena dapat menjadi berbagai macam faktor risiko berbagai penyakit (Ghanda, 2009). Kondisi hipertriglisideremia (>150 mg/dL) meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular. Keadaan-keadaan ini sering juga merupakan tanda dari obesitas dan gejala klinik dari SM (Sonora *et al.*, 2018).

Pencegahan dan pengendalian SM di Indonesia untuk menanggulangi peningkatan kasus SM dan pencegahan bagi yang memiliki faktor risiko agar mengendalikan faktor risiko (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2020). Indonesia melakukan program Gerakan Masyarakat Hidup Sehat (GERMAS) untuk mengatasi masalah SM di negara Indonesia (Sulistiyowati, 2017; Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2020). Pencegahan dan pengobatan SM diawali dengan program diet gizi seimbang atau terapi nutrisi medis bersamaan dengan aktivitas fisik. Intervensi farmakologis dengan berbagai macam obat juga dapat diberikan bagi penderita DM (Soelistijo Soebagijo Adi, 2019). Obat antihiperglukemia oral dan obat golongan statin terbukti efektif dalam mengobati gejala pada SM, namun banyak juga terapi ajuvan berupa herbal yang banyak digunakan oleh masyarakat di Indonesia karena harganya lebih terjangkau dan terbukti memiliki efek samping yang lebih sedikit (Alaydrus *et al.*, 2018; Yanti *et al.*, 2019). Salah satu dari sekian banyak tanaman yang dapat dipakai untuk terapi ajuvan adalah tanaman dari genus *Andrographis* (Yanti *et al.*, 2019).

Tanaman sambiloto (*Andrographis paniculata*) merupakan tanaman yang banyak ditemukan di Indonesia maupun luar negeri (Yanti *et al.*, 2019). Tanaman sambiloto berpotensi dapat menurunkan kadar glukosa darah, trigliserida, dan LDL pada penderita SM. *Andrographolide* yang terkandung dalam tanaman sambiloto merupakan bahan yang dapat memiliki manfaat untuk menurunkan kadar lemak dan glukosa dalam tubuh (Nugroho *et al.*, 2012). Bahan-bahan aktif seperti diterpenoid, flavonoid, saponin, dan polifenol yang ada pada tanaman sambiloto (*Andrographis paniculata*) memiliki efek antidiabetes, antiinflamasi, hepatoprotektif, antispasmodik, dan antioksidan. Penelitian sebelumnya dengan durasi pemberian pakan tinggi lemak-fruktosa (PTL-F) selama 55 hari dan pemberian ekstrak etanol

daun sambiloto pada hari ke 50 dosis 434,6 mg/kgBB dan 1303,8 mg/kgBB selama 5 hari (Nugroho *et al.*, 2012; Alaydrus *et al.*, 2018).

Penelitian ini, akan dilakukan pemberian induksi pakan tinggi lemak dan fruktosa selama 64 hari dan akan diberikan perlakuan pada hari ke 50 dengan dosis ekstrak etanol daun sambiloto 100 mg/kgBB dan 200 mg/kgBB.

1.2 Identifikasi Masalah

- Apakah ekstrak etanol daun sambiloto (*Andrographis paniculata*) menurunkan kadar glukosa darah puasa tikus *Wistar* model sindrom metabolik.
- Apakah ekstrak etanol daun sambiloto (*Andrographis paniculata*) menurunkan kadar LDL tikus *Wistar* model sindrom metabolik.
- Apakah ekstrak etanol daun sambiloto (*Andrographis paniculata*) menurunkan kadar trigliserida tikus *Wistar* model sindrom metabolik.

1.3 Tujuan

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol daun sambiloto (*Andrographis paniculata*) terhadap kadar glukosa, kadar trigliserida, dan kadar LDL tikus *Wistar* jantan (*Rattus norvegicus*) model sindrom metabolik.

1.4 Manfaat Karya Tulis Ilmiah

Manfaat akademik penelitian ini diharapkan dapat memperluas wawasan ilmu pengetahuan dalam bidang farmakologi serta endokrinologi dan metabolik mengenai efek ekstrak etanol daun sambiloto (*Andrographis paniculata*) terhadap penurunan kadar glukosa darah, penurunan kadar trigliserida, dan penurunan LDL.

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

sambiloto (*Andrographis paniculata*) terhadap penurunan kadar glukosa darah, penurunan kadar trigliserida, dan penurunan kadar LDL khususnya pada pasien dengan sindrom metabolik.

1.5 Kerangka Pemikiran dan Hipotesis

1.5.1 Kerangka Pemikiran

Konsumsi berlebihan makanan yang mengandung banyak glukosa dan lemak adalah salah satu penyebab utama SM. Obesitas dan kurangnya aktivitas fisik adalah salah satu faktor risiko utama SM. Mekanisme ini dapat terjadi ketika insulin terus menerus diproduksi akibat tingginya asupan lemak dan glukosa yang berlebih sehingga menyebabkan terjadinya resistensi insulin (Mi *et al.*, 2019). Keadaan ini menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah lebih dari kondisi normal yang diakibatkan karena peningkatan resistensi yang mengakibatkan terhambatnya perubahan glukosa menjadi *adenosine triphosphate* (ATP). Kondisi hiperglikemia juga dapat meningkatkan trigliserida di dalam darah yang diakibatkan karena pembentukan gliserol dari glukosa yang merupakan bahan dasar dari trigliserida (Bajpai *et al.*, 2014).

Kondisi hiperglikemia menyebabkan peningkatan *Reactive Oxygen Species* (ROS) akibat jumlah radikal bebas melebihi antioksidan. Contoh radikal bebas yang termasuk dalam kelompok ROS adalah radikal hidroksil (OH), anion superoksida (O_2^-), dan hidrogen peroksida (H_2O_2). *Reactive Oxygen Species* juga terbukti menjadi faktor risiko dari kerusakan endotel pembuluh darah. Radikal bebas akan bereaksi dengan asam nukleat, protein, membran lipid, dan enzim. Kerusakan sel yang terjadi akibat dari reaksi yang terjadi disebut stres oksidatif. Peningkatan stres oksidatif dalam tubuh akan menyebabkan meningkatnya sitokin proinflamasi yang dapat mengakibatkan resistensi insulin pada sel dan berdampak pada peningkatan kadar glukosa darah (Lestari *et al.*, 2013). Selain itu, konsumsi karbohidrat dan lemak yang berlebih disertai penurunan aktivitas fisik pada keadaan obesitas akan mengakibatkan peningkatan kadar glukosa dan FFA.

Peningkatan kadar glukosa dan FFA menyebabkan peningkatan pembentukan ROS melebihi *antioxidant defense capacity* yang akan merusak sel-sel jaringan. Mekanisme ini menyebabkan sel melindungi dirinya sendiri dengan menjadi resisten terhadap insulin untuk mengurangi masuknya glukosa dan asam lemak bebas ke dalam sel agar ROS tidak diproduksi (Lestari *et al.*, 2011). Peningkatan ROS juga berakibat pada proses peroksidasi lipid dimana ROS akan berikatan dengan lipid yang memiliki ikatan asam lemak tidak jenuh sehingga akan menghasilkan malondialdehid (MDA). Senyawa MDA akan memodifikasi apoprotein B-100 yang terdapat pada LDL, sehingga LDL tidak dapat berikatan dengan reseptornya, maka tidak dapat diregulasi dalam jaringan, berakibat pada peningkatan kadar LDL dalam serum (Fathan *et al.*, 2019). *Andrographolide* yang berperan sebagai antioksidan diharapkan dapat menurunkan konsentrasi MDA sehingga terjadi penurunan LDL dalam serum (Theodotou *et al.*, 2019).

Diterpenoid dan flavonoid yang terkandung pada daun sambiloto memiliki aktivitas inhibisi enzim *α-glucosidase* (Bajpai *et al.*, 2014; Sinulingga *et al.*, 2020). Inhibisi ini menyebabkan penurunan hidrolisis amilum di usus halus sehingga hanya sedikit glukosa yang terserap ke dalam aliran darah. Kandungan ini berpotensi untuk mengurangi kadar glukosa darah sehingga dapat berperan menjadi obat antidiabetes (Sinulingga *et al.*, 2020). *Andrographolide* yang merupakan diterpenoid lakton yang terdapat pada daun sambiloto juga berfungsi sebagai *scavenger* atau substansi yang dapat menetralkan radikal bebas dengan cara memutus rantai reaksi yang terdapat pada radikal bebas. *Andrographolide* memiliki gugus aktif hidrogen pada atom karbon 11 yang berfungsi untuk mendonorkan hidrogen yang akan berpasangan dengan elektron bebas yang terdapat pada radikal bebas (Bajpai *et al.*, 2014). *Andrographolide* juga dapat meningkatkan sintesis *glucose transporter type 4* (GLUT-4) dengan cara meningkatkan protein dan mRNA pada transporter tersebut dan juga dapat meningkatkan produksi insulin pada sel pankreas (Nugroho *et al.*, 2012). Kandungan polifenol juga berfungsi sebagai antioksidan untuk menurunkan stres oksidatif dengan cara mencegah reaksi rantai superoksida menjadi hidrogen superoksida dengan mendonorkan atom hidrogen dari kelompok aromatik hidroksil polifenol untuk mengikat radikal bebas,

kemudian diekskresikan bersama dengan urin (Apriliani *et al.*, 2015). Pemberian antioksidan ini dapat menjaga sel-sel yang memiliki reseptor insulin seperti sel otot, sel adiposa, dan sel hepar. Kandungan zat-zat tersebut diharapkan dapat menurunkan kadar glukosa darah, LDL, dan trigliserida (Apriliani *et al.*, 2015;, Karbon *et al.*, 2019).

1.5.2 Hipotesis Penelitian

- Ekstrak etanol daun sambiloto (*Andrographis paniculata*) menurunkan kadar glukosa darah puasa tikus *Wistar* model sindrom metabolik.
- Ekstrak etanol daun sambiloto (*Andrographis paniculata*) menurunkan kadar LDL tikus *Wistar* model sindrom metabolik.
- Ekstrak etanol daun sambiloto (*Andrographis paniculata*) menurunkan kadar trigliserida tikus *Wistar* model sindrom metabolik.

