

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1 Latar Belakang**

Diabetes melitus (DM) merupakan salah satu masalah kesehatan yang marak dijumpai. Data dari studi global menunjukkan bahwa jumlah penderita DM pada tahun 2011 telah mencapai 366 juta orang dari total penduduk dunia, dan diperkirakan akan meningkat menjadi 552 juta pada tahun 2030. Pada tahun 2006, terdapat lebih dari 50 juta orang yang menderita DM di Asia Tenggara. *International Diabetes Federation* (IDF) memperkirakan bahwa sebanyak 183 juta orang tidak menyadari bahwa mereka mengidap DM. Di Indonesia, epidemik DM meningkat dengan cukup signifikan. Berdasarkan data dari Badan Pusat Statistik (BPS) jumlah penyandang diabetes pada tahun 2003 sebanyak 13,7 juta orang. Sementara itu, *World Health Organization* (WHO) telah memprediksi kenaikan jumlah penyandang DM di Indonesia dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030. Fakta ini menjadikan Indonesia kini menduduki ranking keempat jumlah penyandang DM terbanyak setelah Amerika Serikat, China dan India.

Penyakit DM merupakan penyakit kronis yang ditandai dengan kadar glukosa darah (KGD) yang tinggi (hiperglikemia) akibat pengaturan homeostasis glukosa tidak berjalan sempurna. Penyakit ini dapat dibedakan menjadi 2 jenis yaitu diabetes tipe 1 dan tipe 2. Diabetes melitus Tipe 2 adalah jenis DM yang paling banyak ditemukan di masyarakat (Trisnawati, 2013). Asal mula DM tipe 2 diawali

dengan kondisi resistensi insulin yang ditunjukkan dengan menurunnya sensitifitas reseptor insulin pada hati, jaringan otot, dan jaringan adiposa sehingga hormon insulin tidak bisa berfungsi sebagaimana mestinya. Hal ini menyebabkan kebutuhan akan insulin meningkat sehingga pankreas melalui sel  $\beta$  pulau Langerhans berusaha memproduksi insulin dalam jumlah lebih. Lama-kelamaan sel  $\beta$  tersebut akan kehilangan kemampuannya (disfungsi sel  $\beta$ ) dalam memproduksi insulin dalam jumlah yang cukup untuk merespon kadar glukosa yang meningkat setelah makan (Chavez dan Henry, 2005).

Berbagai penelitian yang telah dilakukan juga membuktikan bahwa stres oksidatif juga ikut berperan dalam berkembangnya DM tipe ini. Stres oksidatif adalah kondisi yang disebabkan oleh meningkatnya produksi *reactive oxygen species* (ROS) melebihi kemampuan perlindungan antioksidan alami. Hiperglikemia kronis terbukti meningkatkan stres oksidatif yang mengakibatkan berkurangnya jumlah *glucose transporter 4* (GLUT-4) dan berdampak pada peningkatan resistensi insulin, lemahnya *insulin signaling*, dan mengganggu sekresi insulin oleh sel  $\beta$  pankreas (Kaneto *et al.*, 1999). Telah dibuktikan bahwa penderita DM memiliki tingkat stres oksidatif yang lebih tinggi dibandingkan kondisi normal pada penelitian Sabu *et al.* (2002). Menurut Ruhe *et al.* (2001), pemberian antioksidan dapat mengikat radikal bebas sehingga mampu menurunkan resiko DM tipe 2 dan bermanfaat dalam mengurangi resistensi insulin. Insulin pada tubuh dihasilkan oleh sel  $\beta$  di dalam Pulau Langerhans, maka dari itu dibutuhkan penelitian mengenai kerja sel  $\beta$  di dalam pulau Langerhans dan bagaimana upaya yang dilakukan untuk memperbaiki kerja sel  $\beta$  tersebut dalam menghasilkan insulin.

Saat ini telah banyak dijumpai usaha penanggulangan DM secara tradisional. Indonesia dengan keanekaragaman hayati yang melimpah memiliki berbagai potensi alam yang dapat dimanfaatkan untuk pengobatan berbagai macam penyakit. Salah satu jenis tanaman yang berpotensi untuk dikembangkan adalah ketapang (*Terminalia catappa* L.). Dalam penelitian ini, digunakan daun ketapang dikarenakan banyaknya kandungan zat kimia didalamnya, seperti flavonoid, saponin, triterpen, diterpen, senyawa fenolik dan tanin (Pauly, 2001). Saponin berkhasiat sebagai antifungal. Selain itu, saponin dapat memiliki efek antibakteri, antiinflamasi, sitotoksik, dan potensi efek antimetastatik. Selain itu, menurut penelitian oleh Silva *et al.* (2014), daun *Terminalia catappa* L. memiliki aktivitas anti-*Helicobacter pylori*, baik efek preventif dan kuratif, yang sangat baik pada ulkus lambung akut dan kronis.

Di Jepang, pengamatan oleh Kinoshita (2006) akan daun *Terminalia catappa* L. yang diambil dari pulau Okinawa menunjukkan aksi *radical scavenging* yang kuat untuk *1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl* dan anion superoxide ( $O_2^-$ ). Keberadaan antioksidan *chebulagic acid* dan corilagin yang diisolasi sebagai komponen aktif dari daun *Terminalia catappa* L. memberikan reaksi *scavenging* yang kuat terhadap  $O_2^-$  dan radikal peroxida serta menghambat produksi ROS dari leukosit yang telah distimulasi oleh asetat *phorbol-12-myristate*. Selain itu, dalam penelitian tersebut juga dibuktikan bahwa ekstrak daun *Terminalia catappa* L. dan antioksidannya, corilagin, mampu mencegah kerusakan liver yang disebabkan oleh stres oksidatif dan apoptosis hasil induksi GalN/LPS. Penelitian lain menyebutkan bahwa daun *Terminalia catappa* L. mampu menjadi agen antimetastatik yang

potensial pada penderita tumor metastatis. Setelah dianalisis dengan zymografi dan *western blotting*, perlakuan dengan daun *Terminalia catappa* L. mampu mampu menurunkan ekspresi dari aktivator matriks metalloproteinase-2,-9, urokinase plasminogen. (Chu *et al.*, 2006).

Di India dan Filipina, *Terminalia catappa* L. digunakan dalam dunia kedokteran untuk membantu penyembuhan beberapa penyakit, seperti kanker, leprosy, penyakit mata, dan menghilangkan parasit intestinal dan menghentikan pendarahan pada ekstraksi gigi. Daun dari *Terminalia catappa* L. dapat digunakan sebagai antikanker, antioksidan, dan antiklastogenik. *Terminalia catappa* L. juga terbukti berfungsi sebagai antiglastogenik, terbukti dengan menurunkan aktivitas proliferasi sel pada mukosa kolonik epitelium pada mencit Albino yang diinduksi MMS genoktivity di limfosit dan sel sumsum tulang. (Ahmad *et al.*, 2014). Penelitian tentang fungsi *Terminalia catappa* L. sebagai antidiabetik pernah dilakukan. Penelitian tersebut dilakukan pada buah ketapang. Nagappa (2003) telah membuktikan bahwa ekstrak metanol dan air dari buah *Terminalia catappa* L. mampu berfungsi sebagai antihiperqlikemik ditunjukkan dengan adanya perbaikan dalam berat badan, profil lipid, serta regenerasi sel Pankreas. Namun, belum terdapat penelitian yang mengkaji tentang fungsi daun dari *Terminalia catappa* L. sebagai antihiperqlikemik.

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka diperlukan penjelasan ilmiah tentang potensi ekstrak daun ketapang (*Terminalia catappa* L.) yang berpotensi mengaktifkan sel  $\beta$  pulau Langerhans dalam memproduksi insulin, sehingga dapat menurunkan kadar glukosa darah. Induksi DM dapat dilakukan dengan pemberian

Streptozotocin (STZ). Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian tentang “Pengaruh Ekstrak Daun Ketapang (*Terminalia catappa* L.) pada Toleransi Jaringan terhadap Glukosa dan Diameter Pulau Langerhans Mencit (*Mus musculus*) Diabetik” hasil induksi STZ, berdasarkan hasil fisiologis dan histologis.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah di atas, rumusan masalah yang diajukan dalam penelitian ini adalah:

1. Apakah pemberian ekstrak kasar daun ketapang mampu meningkatkan diameter pulau Langerhans kelompok mencit diabetik yang diinjeksi STZ?
2. Apakah pemberian ekstrak kasar daun ketapang mampu meningkatkan toleransi jaringan terhadap glukosa kelompok mencit diabetik yang diinjeksi STZ?

## 1.3 Asumsi Penelitian

Hiperglikemia kronis pada DM tipe 2 dapat meningkatkan stres oksidatif yang mengakibatkan berkurangnya jumlah *glucose transporter 4* (GLUT-4) dan berdampak pada peningkatan resistensi insulin, lemahnya insulin *signaling*, dan mengganggu sekresi insulin oleh sel  $\beta$  Langerhans. Pemberian antioksidan dapat mengikat radikal bebas sehingga mampu menurunkan resiko diabetes dan bermanfaat dalam mengurangi resistensi insulin yang dihasilkan oleh sel  $\beta$  Langerhans. Oleh karena itu, pemberian ekstrak kasar daun ketapang dapat diasumsikan memiliki pengaruh terhadap diameter pulau Langerhans dan kadar glukosa darah pada mencit diabetik yang telah diinjeksi STZ.

## 1.4 Hipotesis Penelitian

### 1.4.1 Hipotesis kerja

Jika pemberian ekstrak kasar daun ketapang (*Terminalia catappa* L.) dapat meningkatkan diameter pulau Langerhans dan menurunkan kadar glukosa darah OGTT pada mencit diabetik yang telah diinjeksi STZ, maka pemberian ekstrak kasar daun ketapang (*Terminalia catappa* L.) memiliki pengaruh terhadap diameter pulau Langerhans dan toleransi jaringan terhadap glukosa pada mencit diabetik yang telah diinjeksi STZ.

### 1.4.2 Hipotesis statistik

Hipotesis statistik pada penelitian ini adalah sebagai berikut :

$H_{0a}$  : Pemberian ekstrak kasar daun ketapang (*Terminalia catappa* L.) tidak berpengaruh terhadap diameter pulau Langerhans mencit diabetik yang telah diinjeksi STZ.

$H_{1a}$  : Pemberian ekstrak kasar daun ketapang (*Terminalia catappa* L.) berpengaruh terhadap diameter pulau Langerhans mencit diabetik yang telah diinjeksi STZ.

$H_{0b}$  : Pemberian ekstrak kasar daun ketapang (*Terminalia catappa* L.) tidak berpengaruh terhadap toleransi jaringan terhadap glukosa darah mencit diabetik yang telah diinjeksi STZ.

H<sub>1b</sub> : Pemberian ekstrak kasar daun ketapang (*Terminalia catappa* L.) mampu meningkatkan toleransi jaringan terhadap glukosa darah mencit diabetic yang telah diinjeksi STZ.

### 1.5 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak kasar daun ketapang (*Terminalia catappa* L.) terhadap diameter pulau Langerhans kelompok mencit diabetik yang diinjeksi STZ
2. Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak kasar daun ketapang (*Terminalia catappa* L.) pada toleransi jaringan terhadap glukosa darah kelompok mencit diabetik yang diinjeksi STZ

### 1.6 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi, bahwa pemberian ekstrak kasar daun ketapang (*Terminalia catappa* L.) memiliki pengaruh terhadap diameter pulau Langerhans dan toleransi jaringan terhadap glukosa darah mencit diabetik yang telah diinjeksi STZ, sehingga dapat menjadi salah satu upaya penanggulangan diabetes secara tradisional yang aman.