

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Menopause merupakan tahap kehidupan pada seorang wanita yang merupakan fase transisi dari masa reproduktif menjadi non reproduktif. Menopause adalah akhir proses biologis dari siklus menstruasi yang disebabkan oleh penurunan hormon estrogen yang dihasilkan folikel ovarium (Prawirohardjo, 2008). Menurut Ratna (2014) presentase usia menopause terbanyak adalah umur 45 – 54 tahun yaitu sebesar 73.1% dengan usia rata-rata 50 tahun. Pada wanita dengan siklus haid normal, sumber estrogen terbesar dihasilkan oleh estradiol yang berasal dari ovarium. Menjelang usia menopause, aktivitas folikel dalam ovarium mulai berkurang. Ketika ovarium berhenti menghasilkan ovum dan berhenti memproduksi estradiol maka kelenjar hipofisis akan berusaha merangsang ovarium untuk menghasilkan estrogen, sehingga terjadi peningkatan produksi *Folikel Stimulating Hormone* (FSH) (Speroff dan Fritz, 2005). Sekitar 3-4 tahun sebelum menopause, kadar FSH akan mengalami peningkatan sedangkan estrogen akan mengalami penurunan (Heffner dan Schust, 2008).

Resistensi insulin merupakan kondisi dimana reseptor insulin pada jaringan target tidak dapat berikatan dengan hormon insulin (Sulistiyoningrum, 2010). Resistensi insulin dapat menyebabkan kondisi hiperinsulinemia dan hiperglikemia pada darah. Resistensi insulin menyebabkan gangguan toleransi jaringan terhadap glukosa. Gangguan toleransi glukosa pada jaringan ditandai dengan kadar glukosa

darah diatas normal. Kadar glukosa darah normal sebelum makan berkisar antara 70-130 mg/dL, dua jam setelah makan berkisar antara 130-140 mg/dL, dan < 100 mg/dL setelah berpuasa sekurang-kurangnya 8 jam. Kadar glukosa darah setelah pemberian D-glukosa pada pengidap gangguan toleransi glukosa pada uji *Oral Glucose Tolerance Test* (OGTT) berkisar antara 140 – 199 mg/dL (*International Diabetes Melitus Federation*, 2017).

Setelah ovarium berhenti memproduksi hormon pada wanita menopause, maka hormon estrogen diproduksi secara eksklusif dari androstenedion yang dihasilkan glandula adrenal dan mengalami aromatisasi menjadi estron dalam proses konversi extraglandula perifer. Transformasi tersebut terjadi terutama di dalam jaringan lemak sehingga menyebabkan wanita postmenopause memiliki jaringan lemak yang lebih banyak dan terjadi perubahan komposisi tubuh pada wanita menopause. Akumulasi lemak visceral terutama lemak abdomen sentral pada wanita menopause berpengaruh pada produksi protein adiponektin yang berkurang. Adiponektin bekerja dengan cara membuat sel-sel tubuh lebih sensitif terhadap aksi insulin. Kadar adiponektin dalam serum yang rendah berhubungan dengan kondisi resistensi insulin yang dapat meningkatkan kadar glukosa darah (Lee, 2009).

Banyaknya jumlah sel lemak menyebabkan sekresi *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α) dan leptin pada sirkulasi lokal meningkat. TNF- α adalah protein yang dapat menurunkan sensitivitas sel-sel tubuh terhadap insulin. TNF- α mengganggu kerja insulin dengan menghambat pemberian sinyal untuk reseptor insulin atau mengganggu aktivitas reseptor tirosin kinase sehingga *Insulin Reseptor Substrate*

(IRS) tidak terfosforilasi. Fosforilasi IRS yang berkurang menyebabkan IRS tidak akan dapat bereaksi dengan PI 3-kinase. PI 3-kinase adalah enzim yang berperan untuk transport glukosa. Aktivasi PI 3-kinase yang menurun menyebabkan vesikel pada GLUT4 tidak dapat berfusi dengan permukaan sel. GLUT4 merupakan transporter glukosa yang terletak di sitoplasma, dan hanya akan keluar dari sitoplasma jika IRS berikatan dengan PI 3-kinase. Fusi vesikel dengan permukaan sel tidak terjadi sehingga glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel. Leptin yang dapat menghambat kerja insulin di hati dengan mengganggu pemberian sinyal untuk reseptor insulin. Hal ini dapat menurunkan *down-regulation enzim phosphoenolpyruvate carboxykinase* yang diperlukan pada glukoneogenesis, sehingga terjadi peningkatan glukoneogenesis di hati (Despres, 1999).

Hiperglikemia pada jaringan yang tidak sensitif terhadap insulin menyebabkan peningkatan autooksidasi glukosa di dalam sel. Hal tersebut menyebabkan glukosa yang masuk ke dalam sel melalui *glucose transporter* yang berada di membran sel dirombak melalui jalur poliol (jalur simpangan selain fosforilasi oksidatif). Tingginya kadar glukosa yang masuk membuat mitokondria bekerja lebih keras dan menghasilkan *advanced glycation end products* (AGEs) sehingga semakin banyak terbentuk radikal bebas yang meningkatkan kadar *reactive oxygen species* (ROS) di dalam sel (Mahora, 2007). ROS adalah molekul reaktif yang dapat menyebabkan terjadinya stress oksidatif. Stress oksidatif terjadi jika ada ketidakseimbangan antara jumlah molekul reaktif dengan jumlah antioksidan. Sel β pankreas adalah salah satu sel yang menjadi target stress oksidatif. Sel β pankreas berfungsi untuk sekresi insulin yang berperan untuk

mengatur kadar glukosa darah. Sel ini sensitive terhadap ROS karena tidak memiliki enzim yang mampu menangkal radikal bebas (Evans *et al.*, 2003). Kondisi tersebut dapat menyebabkan kerusakan sel β pankreas yang dapat menyebabkan penurunan hormon insulin yang dihasilkan dan penurunan diameter pulau Langerhans.

Penurunan konsentrasi estrogen juga dapat menyebabkan penurunan aktivitas reseptor estrogen terutama *Estrogen Reseptor- α* (ER α) yang akan mempengaruhi kelangsungan hidup sel β pankreas untuk sekresi insulin. Adanya estrogen yang terikat pada reseptor di sel β pankreas akan meningkatkan produksi insulin (Primadina, 2015). Sehingga, kondisi defisiensi estrogen dapat berpengaruh terhadap berkurangnya insulin yang dihasilkan oleh sel β pankreas. Hasil Riset Kesehatan Dasar pada tahun 2007 dan 2013 menunjukkan bahwa proporsi penderita diabetes mellitus pada tahun 2013 meningkat hampir 2 kali lipat dibandingkan tahun 2007. Data Riset Kesehatan Dasar juga menyatakan bahwa penderita DM di Jawa Timur pada tahun 2007 sebanyak 275.462 meningkat menjadi 605.974 pada tahun 2013 (Kemenkes RI, 2014). Data Dinas Kesehatan Surabaya tahun 2013 menunjukkan kasus DM di kota Surabaya pada tahun 2009 sebanyak 15.961 meningkat menjadi 21.729 kasus di tahun 2010 dan mengalami peningkatan di tahun 2013 menjadi 26.613 kasus (Profil Kesehatan Surabaya, 2014). Diabetes mellitus biasanya ditandai dengan keluhan klasik berupa menjadi lebih banyak minum, banyak makan, sering buang air kecil, terjadi penurunan berat badan, penglihatan menjadi buram, mudah lelah.

Salah satu pencegahan yang dapat dilakukan adalah penggunaan MHT (*Menopausal Hormone Therapy*). Ada penelitian yang menyatakan bahwa estrogen eksogen memiliki pengaruh terhadap metabolisme insulin pada penderita diabetes. Percobaan terapi MHT jangka pendek dengan estrogen menunjukkan hasil penurunan HbA1c pada wanita menopause dengan diabetes. Terapi MHT untuk menurunkan kadar glukosa dapat menggunakan estrogen tunggal maupun kombinasi dengan progestin. Terapi MHT memiliki efek menguntungkan bagi metabolisme, seperti penurunan deposisi lemak perut, peningkatan oksidasi lipid dan peningkatan pengeluaran energi (Santen, 2010). Bukti menunjukkan bahwa estrogen meningkatkan sensitivitas insulin melalui efek langsung di jaringan hati, otot dan adiposa (Duncan, 1999; Mattiasson, 2002). Studi pada tikus menunjukkan bahwa estrogen dapat meningkatkan sekresi insulin dalam sel- β pankreas (Tiano dan Mauvais-Jarvis, 2012). Penggunaan MHT jangka panjang dapat memberi efek samping berupa kanker payudara, kanker endometrium, dan kanker ovarium.

Untuk menggantikan efek negatif MHT dapat digunakan bahan alami dari tanaman yang dapat berperan sebagai antioksidan dan bersifat estrogenik. Antioksidan adalah senyawa stabil yang dapat memberikan elektronnya kepada molekul radikal bebas sehingga dapat menetralkan radikal bebas dan memberikan perlindungan bagi tubuh dari ancaman radikal bebas (Kumalaningsih, 2007). Antioksidan dapat diperoleh dari tanaman maupun sintetis. Akan tetapi penggunaan antioksidan sintetis dapat menimbulkan efek samping apabila dikonsumsi dalam jangka panjang.

Fitoestrogen merupakan suatu substrat dari tumbuhan yang memiliki aktivitas mirip estrogen (Glover dan Assinder, 2006). Fitoestrogen merupakan dekomposisi alami yang ditemukan pada tumbuhan yang memiliki banyak kesamaan dengan estradiol, yaitu bentuk alami estrogen yang paling poten. Penggunaan fitoestrogen memiliki efek keamanan yang lebih baik dibandingkan dengan estrogen sintesis atau obat-obat hormonal pengganti seperti MHT (Achdiat, 2003). Salah satu tanaman yang berpotensi mengandung antioksidan dan bersifat estrogenik adalah daun wungu (*Graptophyllum pictum* (L.) Griff).

Daun wungu diketahui mengandung alkaloid, flavonoid, steroid, tannin, dan saponin pada pelarut etanol 70% (Winata, 2011). Keberadaan alkaloid, saponin dan steroid diduga kuat dapat berpotensi sebagai antioksidan alami sehingga dapat menghambat aktivitas radikal DPPH (Dalimartha, 1999). Alkaloid merupakan golongan terbesar senyawa metabolit sekunder pada tanaman. Kandungan alkaloid dari ekstrak *Calyspongia* sp. terbukti memiliki aktivitas pada perendaman radikal bebas (Hernani dan Rahardjo, 2005). Ekstrak daun wungu dapat berperan sebagai fitoestrogen karena kandungan flavonoid dapat berikatan dengan reseptor estrogen pada tubuh (Wang, 2011). Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis efek ekstrak daun wungu pada toleransi jaringan terhadap glukosa dan mengukur diameter pulau Langerhans mencit setelah pemberian ekstrak daun wungu.

1.2 Rumusan Masalah

Dari latar belakang yang telah diuraikan, disusun rumusan masalah sebagai berikut:

1. Apakah pemberian ekstrak daun wungu berpengaruh pada toleransi jaringan terhadap glukosa mencit yang diovariectomi?
2. Apakah pemberian ekstrak daun wungu dapat meningkatkan diameter pulau Langerhans mencit yang diovariectomi?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk:

1. Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak daun wungu pada toleransi jaringan terhadap glukosa mencit yang diovariectomi.
2. Mengukur diameter pulau Langerhans mencit yang diovariectomi setelah diberi ekstrak daun wungu.

1.4 Asumsi Penelitian

Penelitian ini memiliki asumsi bahwa mencit yang diovariectomi dikondisikan sama dengan wanita yang mengalami menopause. Pada kondisi ini, penurunan konsentrasi estrogen akan menyebabkan peningkatan akumulasi lemak visceral sehingga terjadi peningkatan protein adiponektin, leptin, dan TNF- α yang mengakibatkan kondisi resistensi insulin. Resistensi insulin menyebabkan kondisi hiperglikemia dan hiperinsulinemia. Hiperglikemia menyebabkan terjadinya stress oksidatif yang berpengaruh terhadap kerusakan sel β pankreas untuk sekresi insulin.

Daun wungu merupakan bahan alami yang dapat berperan sebagai antioksidan karena mengandung alkaloid, steroid, dan tanin serta bersifat estrogenik karena kandungan flavonoidnya dapat berikatan dengan reseptor estrogen sehingga dapat meningkatkan aktivitas sel β pankreas dan meningkatkan jumlah insulin yang disekresikan. Selain itu, flavonoid dalam daun wungu juga akan meningkatkan sensitivitas insulin melalui efek langsung di jaringan hati, otot dan adiposa.

1.5 Hipotesis Penelitian

1.5.1 Hipotesis kerja

Hipotesis kerja yang digunakan dalam penelitian ini adalah, jika ekstrak etanol daun Wungu yang digunakan mengandung alkaloid, steroid, dan tannin yang dapat berfungsi sebagai antioksidan dan flavonoid yang dapat berfungsi sebagai fitoestrogen, maka dapat meningkatkan sensitivitas insulin pada jaringan hati, otot, adiposa serta dapat meningkatkan sekresi insulin, serta dapat mengurangi resiko diabetes pada mencit yang diovariectomi sebagai model kondisi menopause.

1.5.2 Hipotesis statistik

Hipotesis statistik pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

H_{01} : Tidak ada pengaruh pemberian ekstrak etanol daun wungu pada toleransi jaringan terhadap glukosa mencit yang diovariectomi.

H_{a1} : Ada pengaruh pemberian ekstrak etanol daun wungu pada toleransi jaringan terhadap glukosa mencit yang diovariectomi.

H₀ : Tidak ada pengaruh pemberian ekstrak etanol daun wungu terhadap peningkatan diameter pulau Langerhans mencit yang diovariectomi.

H_a : Ada pengaruh pemberian ekstrak etanol daun wungu terhadap peningkatan diameter pulau Langerhans mencit yang diovariectomi.

1.6 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai peranan daun wungu sebagai tumbuhan yang mengandung alkaloid, sterantiokoid, dan tannin yang berperan sebagai antioksidan dan flavonoid yang bersifat estrogenik, sehingga mampu menggantikan peranan estrogen yang menurun pada wanita menopause serta dapat mengurangi resiko diabetes pascamenopause.