

## **BAB 1**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1 Latar belakang**

Berdasarkan data WHO (2016), 8,5% penderita diabetes mellitus (DM) adalah orang dewasa dengan rentang usia mulai 18 tahun hingga 65 tahun. Informasi mengenai diabetes mellitus penting untuk diketahui masyarakat karena komplikasi dari penyakit ini dapat menyebabkan mortalitas pada penderitanya. WHO memprediksi pada tahun 2025 penderita penyakit ini akan bertambah hingga dua kali lipatnya (WHO, 2016).

WHO melaporkan bahwa prevalensi DM sebagai penyakit tidak menular sebesar 9%, sementara angka kematian yang diakibatkan oleh DM pada negara miskin maupun berkembang sebesar 80%. Prevalensi diabetes meningkat hingga 8,5% dari 4,7 % sejak tiga dekade terakhir, angka ini bertambah secara merata pada semua tingkat ekonomi. Kejadian diabetes tertinggi menurut data WHO terdapat pada negara-negara asia pasifik dimana jumlah kasus diabetesnya separuh dari total kasus di dunia (WHO, 2016).

Indonesia berada di peringkat enam yang memiliki penderita DM terbanyak setelah India, China, Amerika, Jepang dan Brazil. Data IDF pada tahun 2017 menyatakan bahwa penderita diabetes di Indonesia telah mencapai lebih dari 10 juta penderita dengan peningkatan 230,000 penderita dibanding tahun-tahun sebelumnya (IDF, 2017).

Diabetes Mellitus didefinisikan sebagai suatu kondisi hiperglikemi yang menahun sehingga menyebabkan gangguan pada sekresi insulin, kerja insulin atau

keduanya (WHO, 2016; Decroli, 2019). Gangguan pada insulin tersebut menyebabkan terjadinya resistensi insulin yang diduga sebagai penyebab utama terjadi toleransi glukosa yang buruk, diabetes, obesitas, dislipidemia, dan penyakit hipertensi (Lotfy *et al.*, 2017). Beberapa penelitian memastikan terdapat hubungan antara resistensi insulin dengan inflamasi sistemik, yang akhirnya merubah sistem imun pada patogenesis pasien dengan diabetes (Chen *et al.*, 2015).

Situasi ini kemudian meningkatkan angka morbiditas dan mortalitas yang diakibatkan oleh komplikasi vaskuler secara mikro dan makro (Agrawal *et al.*, 2014). Komplikasi mikrovaskuler dari diabetes mellitus diantaranya adalah neuropati, nefropati, retinopati; sementara komplikasi makrovaskuler yang paling sering terjadi adalah penyakit jantung koroner, sklerosis arteri renalis, penyakit pembuluh darah perifer hingga stroke (Lotfy *et al.*, 2017).

Kejadian komplikasi vaskuler pada diabetes mellitus didukung oleh pembentukan lesi atherosklerosis yang terjadi lebih cepat dibandingkan penderita non-diabetes (Decroli, 2019). Lesi atherosklerosis meningkat dua hingga empat kali lebih tinggi pada penderita diabetes; sehingga dislipidemia yang ditandai dengan penurunan kadar *high density lipoprotein* (HDL), peningkatan kolesterol total, trigliserida (TG), dan *low density lipoprotein* (LDL) adalah faktor penting terjadinya komplikasi makrovaskuler (Ozder, 2014; WHO, 2016).

Peningkatan TG dan turunnya HDL sering ditemukan sebagai gambaran dislipidemia pada DM tipe 2. Penelitian yang dilakukan oleh Ozder melaporkan rasio TG/HDL-C yang meningkat mengikuti peningkatan HbA1C pada penderita DM tipe 2 di Turki pada tahun 2014. Ini dapat dijadikan pertimbangan yang kuat bahwa profil

lipid bisa dipakai sebagai prediktor komplikasi diabetes terutama kadar TG (Ozder, 2014).

Kelainan profil lipid yang dijumpai pada penderita obesitas diduga memiliki hubungan kausatif dengan terjadinya inflamasi secara sistemik. Studi yang dilakukan tahun 2014 di Serbia menyatakan adanya korelasi antara leptin dan resistin dengan marker-marker inflamasi pada pasien DM tipe 2 yang mengalami obesitas (Rajkovic *et al.*, 2014).

Pada pasien diabetes mellitus, yang memegang peran paling penting terhadap perkembangan penyakit ini dan komplikasinya adalah inflamasi kronik. Sel darah putih merupakan faktor utama pada proses degeneratif dinding pembuluh darah pasien diabetes. Hal ini kemudian mengarah kepada *atherosklerosis* dan memicu rupturnya plak yang tidak stabil sehingga terjadi thrombosis (Verdoia *et al.*, 2015).

Leukositosis, menjadi penanda inflamasi yang digunakan secara luas dalam praktik klinis sehari-hari. Beberapa studi menyatakan hubungan antara jumlah sel darah putih terhadap prognosis dan keberadaan penyakit jantung koroner (Gong S *et al.*, 2018). Limfosit memegang peranan penting dalam memperantarai respon inflamasi pada proses aterosklerosis (Onsrud *et al.*, 1981). Limfosit juga ikut terlibat dalam jalur imun dan inflamasi yang terjadi menyebabkan apoptosis dari limfosit itu sendiri (Azab *et al.*, 2010).

Penelitian terkini menunjukkan pemeriksaan indeks gabungan dari hitung jenis seperti Rasio Netrofil Limfosit (RNL) dan Rasio Monosit Limfosit (RML) sebagai indikator inflamasi sistemik yang digunakan luas dalam menentukan prognosis dan evaluasi suatu penyakit. Penggunaan indeks RNL misalnya ditemukan meningkat pada penyakit tiroiditis (Aktas *et al.*, 1992); indeks ini juga digunakan dalam

membedakan nodul tiroid yang jinak dengan yang ganas (Wu Y *et al.*, 2016). Studi yang lain juga mengungkapkan penggunaan RNL sebagai patokan terapi klinis pada penyakit *colitis ulseratif* (Posul *et al.*, 2015). Sama halnya dengan RNL, RML yang meningkat disebut sebagai faktor resiko terjadinya diabetes retinopati (Yue S *et al.*, 2015). RML juga digunakan sebagai biomarker prediktif pada pasien dengan myeloma multiple untuk menentukan derajat keparahan (Shi L *et al.*, 2017).

Saat ini pengobatan non kimiawi yang sedang marak diteliti yaitu obat-obatan yang memanfaatkan tanaman herbal. Indonesia memiliki 7500 tanaman yang berpotensi untuk dijadikan obat (LIPI, 2015). Salah satu tanaman herbal yang memiliki potensi untuk menurunkan kadar glukosa darah, serta menurunkan kadar trigliserida pada penderita diabetes mellitus adalah mawar merah (*Rosa damascena Mill.*).

Penelitian mengenai efek ekstrak mawar merah sudah dilakukan sejak tahun 2009 hingga 2019 dan ditemukan bahwa ekstrak mawar merah memiliki aktivitas antibakteri, antijamur, antioksidan, hipnotik, analgesik, antikonvulsan, antioksidan, antidepresan, anti-HIV, anti-inflamasi, dan antidiabetes (Nayebi *et al.*, 2017). Studi ekstrak mawar merah sebagai antihiperlikemia pernah dilakukan di Iran oleh Gholamhuseinian pada tahun 2009 dan Mohammadi tahun 2017 menggunakan mawar lokal Iran.

Mawar merah mengandung berbagai macam polifenol utama diantaranya kaemferol, sianidin 3,5 , D-glikosida, quarcetin dan asam galat (Nayebi *et al.*, 2017). Jenis antosianin dalam mawar merah yaitu Sianidin memiliki aktivitas antioksidan tertinggi dibandingkan antosianin lainnya (Priska dkk., 2018). Senyawa antosianin ini

diduga memiliki banyak efek sebagai antihiperglikemia, antihiperlipidemia dan antioksidan (Belwal *et al.*, 2017).

Gholamhuseinian (2009) melaporkan bahwa ekstrak methanol *Rosa damascena* dapat menurunkan glukosa *postprandial* pada tikus diabetes mellitus. Efek hipoglikemia dari tanaman ini mengikuti dosis pemberian; semakin besar dosis pemberian, semakin besar efek hipoglikeminya. Penelitian lain menyebutkan bahwa pemberian ekstrak rosa damascena peroral sebanyak 100mg/kg/hari selama 14 hari pada tikus dapat menurunkan glukosa darah. Penurunan glukosa darah ini diduga melalui mekanisme aktivasi PPAR  $\gamma$  sehingga meningkatkan sensitivitas reseptor insulin di jaringan dan menurunkan resistensi insulin (Mohammadi *et al.*, 2017). Hasil lain dari studi yang dilakukan Mohammadi adalah terdapat pula penurunan kadar trigliserida pada tikus model diabetes mellitus. Sedangkan penelitian ekstrak mawar merah di Indonesia sebagai antihiperglikemia maupun antihipertrigliserida belum pernah dilakukan sebelumnya.

Oleh karena itu, penulis tertarik untuk meneliti lebih lanjut pengaruh ekstrak mawar merah terhadap diabetes mellitus.

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah pemberian ekstrak etanol mawar merah (*Rosa Damascena Mill*) dapat menurunkan kadar glukosa darah puasa tikus putih model diabetes mellitus?
2. Apakah pemberian ekstrak etanol mawar merah (*Rosa Damascena Mill*) dapat menurunkan kadar glukosa darah *post prandial* tikus putih model diabetes mellitus?
3. Apakah pemberian ekstrak etanol mawar merah (*Rosa Damascena Mill*) dapat menurunkan rasio trigliserida/ HDL-C tikus putih model diabetes mellitus ?

4. Apakah pemberian ekstrak etanol mawar merah (*Rosa Damascena Mill*) dapat menurunkan rasio Monosit limfosit pada tikus putih model diabetes mellitus?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1 Tujuan Umum**

Membuktikan pengaruh ekstrak etanol mawar (*Rosa damascena Mill*) terhadap penurunan kadar glukosa darah puasa, *post prandial*, rasio Trigliserida/HDL-C, dan rasio monosit limfosit (RML) tikus putih model diabetes mellitus. Serta mengetahui dosis optimum ekstrak mawar sebagai antihiperglikemia.

#### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Menjelaskan pengaruh ekstrak etanol mawar merah (*Rosa damascena Mill*) terhadap penurunan kadar glukosa darah puasa pada tikus putih model diabetes melitus.
2. Menjelaskan pengaruh ekstrak etanol mawar merah (*Rosa damascena Mill*) terhadap penurunan kadar glukosa darah *post prandial* pada tikus putih model diabetes melitus.
3. Menjelaskan pengaruh ekstrak etanol mawar merah (*Rosa damascena Mill*) terhadap penurunan rasio trigliserida/HDL-C pada tikus putih model diabetes melitus .
4. Menjelaskan pengaruh ekstrak etanol mawar merah (*Rosa damascena Mill*) terhadap penurunan rasio monosit limfosit pada tikus putih model diabetes melitus.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Manfaat Teoritis**

Penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan peneliti mengenai ekstrak mawar merah (*Rosa damascena Mill.*) terhadap penurunan kadar glukosa darah puasa, glukosa darah *post prandial*, indeks rasio trigliserida/HDL-C, dan indeks rasio monosit limfosit tikus putih model diabetes mellitus dan sebagai landasan teori bagi penelitian selanjutnya.

### **1.4.2 Manfaat Praktis**

Menambah referensi mengenai pemanfaatan ekstrak mawar merah (*Rosa damascena Mill*) sebagai opsi terapi bagi pasien diabetes mellitus dan mengetahui dosis optimum ekstrak mawar merah sebagai antihiperglikemia.