

BAB I PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Diabetes mellitus (DM) merupakan penyakit gangguan metabolisme multisistem yang ditandai dengan kondisi hiperglikemia, yang disebabkan oleh kelainan dalam proses sekresi insulin, gangguan kerja insulin ataupun keduanya. Seseorang dikatakan menderita DM apabila memiliki kadar glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dL dan atau kadar glukosa darah acak ≥ 200 mg/dL (*International Diabetes Federation*, 2017). Diabetes mellitus dengan komplikasi menempati urutan ketiga sebagai penyebab kematian tertinggi di Indonesia (*World Health Organization*, 2016). Diabetes mellitus diklasifikasikan menjadi empat tipe yaitu DM tipe I, DM tipe II, DM gestasional dan DM tipe lain (*American Diabetes Association*, 2018). Diabetes mellitus tipe I merupakan diabetes yang diakibatkan oleh kelainan autoimun di dalam tubuh, sehingga sel β -pankreas rusak dan insulin tidak diproduksi, biasanya dipengaruhi oleh faktor genetik. Diabetes mellitus tipe II adalah diabetes yang disebabkan oleh resistensi insulin, sehingga penyerapan glukosa tidak dapat berjalan dengan baik. Diabetes gestasional merupakan diabetes yang terjadi akibat adanya intoleransi glukosa yang terjadi pada masa kehamilan (Riyadi, 2007). Sedangkan DM tipe lain disebabkan karena berbagai hal, seperti karena cacat genetik pada aksi insulin, adanya endokrinopati, pengaruh dari konsumsi obat-obatan atau bahan kimia, maupun karena adanya sindrom genetik (*American Diabetes Association*, 2018).

Berdasarkan data dari *International Diabetes Federation* (2017), Indonesia menempati peringkat ke-6 dunia untuk penderita diabetes terbanyak setelah negara China, India, Amerika Serikat, Brazil, dan Mexico. Jumlah penderita DM di Indonesia pada usia dewasa (20-79 tahun) diperkirakan mencapai 10,3 juta jiwa dan 133.909 kasus kematian akibat komplikasi DM. Diabetes mellitus tipe II merupakan tipe DM dengan kasus terbanyak dan menyumbang sekitar 90% dari semua kasus (WHO, 2016). Diabetes mellitus tipe II umumnya terjadi pada individu usia lanjut, dan gejalanya dapat diketahui setelah beberapa tahun kemudian karena hiperglikemia berkembang secara bertahap (Gospin, 2017). Penderita DM tipe ini

mampu memproduksi insulin dengan jumlah yang normal, namun tubuh tidak dapat merespon sepenuhnya terhadap insulin atau mengalami resistensi insulin. Jika terjadi resistensi insulin maka pengikatan glukosa tidak dapat terjadi dan tetap berada di dalam pembuluh darah sehingga menyebabkan kondisi hiperglikemia atau tingginya kadar glukosa di dalam darah (Suyono, 2006). Hal tersebut akan memicu respon tubuh untuk mendapatkan energi dari sumber lain, seperti melalui glikogenolisis dan lebih lanjut melalui glukoneogenesis (McClung *et al.*, 2004).

Glikogenolisis adalah proses pemecahan molekul glikogen menjadi glukosa terutama di jaringan otot dan hepar. Glikogenolisis diaktivasi oleh hormon glukagon yang selanjutnya akan mengaktifkan glukoneogenesis. Glukoneogenesis adalah pembentukan molekul glukosa baru dari senyawa-senyawa nonkarbohidrat, seperti lemak dan asam amino yang umumnya terjadi di jaringan hepar. Glukoneogenesis akan meningkatkan lipolisis pada jaringan lemak, meningkatkan proteolisis protein menjadi asam amino, serta penurunan penyerapan glukosa pada jaringan perifer seperti otot rangka dan jaringan adiposa. Keadaan tersebut dapat meningkatkan kadar glukosa di dalam darah sehingga akan memperparah kondisi hiperglikemia (Jasmani, 2016). Kondisi hiperglikemia pada jaringan yang tidak sensitif insulin termasuk hepar, dapat menyebabkan terjadinya peningkatan autooksidasi glukosa di dalam sel, sehingga glukosa yang masuk ke dalam sel melalui *glucose transporter* yang berada di membran sel, dirombak melalui jalur poliol. Pada hepar, aktivasi glukoneogenesis dan jalur poliol akan menyebabkan stres oksidatif (Mahora, 2007).

Stres oksidatif adalah ketidakseimbangan antara produksi senyawa *reactive oxygen species* (ROS) dengan antioksidan penetralisir. Keadaan stress oksidatif dapat memicu terjadinya kerusakan membran sel yang berakibat pada kematian sel (Agarwal *et al.*, 2005). *Reactive oxygen species* adalah kumpulan molekul kimia reaktif yang mengandung radikal bebas seperti anion superoksida, radikal hidroksil, oksida nitrat dan hidrogen peroksida (Halliwell dan Gutteridge, 2007). Dalam keadaan normal, produksi senyawa ROS akan diimbangi dengan pembentukan antioksidan endogen seperti superoksida dismutase (SOD), katalase (CAT) dan glutathion peroksidase (GPx) (Winarsi, 2007).

Superoksida dismutase dan katalase merupakan pertahanan tubuh untuk melawan ROS yang diproduksi di dalam sel. Superoksida dismutase terletak di mitokondria dan sitosol, tersebar di dalam organ tubuh seperti jantung, hati, limpa dan ginjal. Sedangkan aktivitas enzim katalase ditemukan dalam peroksisom dan sitoplasma. Kandungan enzim katalase paling banyak terdapat pada hati dan sel darah merah. Fungsi SOD adalah untuk mereduksi anion superoksida ($O_2^{\bullet-}$) dengan memberikan donor H^+ . Reaksinya adalah sebagai berikut, $O_2^{\bullet-}$ dengan bantuan SOD diubah menjadi O_2 dan H_2O_2 (hidrogen peroksida). Selanjutnya CAT akan mengubah H_2O_2 menjadi $H_2O + O_2$. Efek negatif dari radikal bebas juga dapat dikurangi dengan memberi tambahan antioksidan dari luar tubuh atau yang dikenal sebagai antioksidan eksogen. Antioksidan eksogen diperoleh dengan mengonsumsi berbagai jenis buah dan sayuran yang mengandung vitamin C, vitamin E, karotenoid, flavonoid dan antioksidan lainnya (Winarsi, 2011).

Tanaman okra (*Abelmoschus esculentus*, Linn) merupakan salah satu tanaman yang mengandung antioksidan tinggi dan dapat digunakan untuk penyembuhan berbagai penyakit, karena memiliki beragam sifat obat seperti antidiabetes, antioksidan, antibakteri, dan anti-inflamasi (Nesa *et al.*, 2014). Buah okra mengandung berbagai senyawa yang bermanfaat, seperti saponin, tannin, flavonoid, dan alkaloid (Bello *et al.*, 2015). Salah satu senyawa flavonoid dalam buah okra adalah *quercetin* yang merupakan komponen antioksidan utama. *Quercetin* dapat mengurangi ROS, dengan cara mendonorkan atom hidrogennya (Adelakun *et al.*, 2009). Senyawa *quercetin* dapat menurunkan hiperglikemia dan hiperlipidemi serta dapat menurunkan resistensi insulin dan memperbaiki fungsinya (Dai *et al.*, 2014). Selain itu, *quercetin* dan senyawa analognya juga dapat memperbaiki kemampuan antioksidan pada mencit *diet-induced obesed* yang diberi perlakuan induksi diabetik (Panda *et al.*, 2007).

Selain buah okra, buah manggis juga diketahui mengandung antioksidan yang tinggi, terutama di kulitnya yang tebal. Kulit buah manggis mengandung senyawa utama berupa *xanthone*. *Xanthone* merupakan bagian dari flavonoid yaitu senyawa polifenol dan bersifat bioaktif, yang terdiri dari α - β - dan γ -mangostin. Kandungan senyawa turunan *xanthone* yang paling banyak adalah α -mangostin lalu γ -

mangostin dan kandungan yang paling sedikit adalah β - mangostin. Senyawa ini diketahui memiliki aktivitas farmakologi sebagai antidiabetik dan antioksidan (Jinsart, 1992). Ekstrak kulit buah manggis juga mampu menurunkan kadar kolesterol darah dan glukosa darah (Husen *et al.*, 2016). Senyawa *xanthone* yang terdapat dalam ekstrak kulit buah manggis dan senyawa *quercetin* dalam buah okra dapat bekerja sebagai sinyal yang akan mengaktifasi *nuclear factor-erythroid related factor-2* (Nrf2) yang terikat pada *Kelch-like ECH-associated protein-1* (Keap1) di dalam sitoplasma. Kemudian Nrf2 mengalami translokasi menuju nukleus dan berikatan dengan *antioxidant respon element* (ARE). *Antioxidant respon element* akan menengahi aktivasi transkripsi gen penyandi antioksidan seperti *HO-1*, *glutamylcysteine synthetase*, *Trx-1*, *GST* dan *NQO-1*, dan juga enzim antioksidan seperti SOD dan CAT yang terlibat dalam meredam ROS (Son *et al.*, 2008).

Alginat adalah polisakarida alam yang dapat ditemukan pada dinding sel dari semua spesies alga coklat. Alginat merupakan hidrokoloid hasil ekstraksi rumput laut coklat jenis *Sargassum sp.* yang merupakan sumber serat dan sudah banyak dikonsumsi oleh masyarakat untuk berbagai tujuan seperti pengobatan dan diet. Penderita DM dapat mengontrol kadar glukosa darah dengan mengkonsumsi alginat dalam jumlah yang cukup. Alginat *Sargassum sp.* yang dikonsumsi akan menyerap banyak cairan di dalam lambung dan membentuk makanan menjadi lebih viskos. Makanan yang lebih viskos mengakibatkan proses pencernaan menjadi lambat, sehingga proses penyerapan nutrisi seperti glukosa akan terjadi secara lambat (Mahan dan Escot, 2008). Penyerapan glukosa yang lambat akan mengakibatkan kadar glukosa darah menurun (Chandalia *et al.*, 2000).

Belum ada penelitian yang menjelaskan, bagaimana pengaruh pemberian kombinasi alginat *Sargassum duplicatum* dengan ekstrak buah okra dan ekstrak kulit buah manggis terhadap kadar SOD dan CAT hepar mencit diabetik. Melihat potensi yang dimiliki bahan-bahan tersebut, peneliti tertarik melakukan penelitian tentang pengaruh pemberian kombinasi alginat *Sargassum duplicatum* dengan ekstrak buah okra dan ekstrak kulit buah manggis terhadap kadar SOD dan CAT hepar mencit diabetik.

1.2. Rumusan Masalah

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

1. Apakah pemberian kombinasi alginat dari *S. duplicatum* dengan ekstrak buah okra dapat meningkatkan kadar SOD dan CAT hepar mencit diabetik?
2. Apakah pemberian kombinasi alginat dari *S. duplicatum* dengan ekstrak kulit buah manggis dapat meningkatkan kadar SOD dan CAT hepar mencit diabetik?
3. Apakah pemberian kombinasi alginat dari *S. duplicatum* dengan ekstrak buah okra dan ekstrak kulit buah manggis dapat meningkatkan kadar SOD dan CAT hepar mencit diabetik?
4. Manakah pemberian kombinasi paling efektif diantara alginat dari *S. duplicatum*, ekstrak buah okra, dan ekstrak kulit buah manggis yang dapat meningkatkan kadar SOD dan CAT hepar mencit diabetik?

1.3. Tujuan

Berdasarkan rumusan masalah di atas, tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Mengetahui pengaruh pemberian kombinasi alginat dari *S. duplicatum* dengan ekstrak buah okra terhadap kadar SOD dan CAT hepar mencit diabetik.
2. Mengetahui pengaruh pemberian kombinasi alginat dari *S. duplicatum* dengan ekstrak kulit buah manggis terhadap kadar SOD dan CAT hepar mencit diabetik.
3. Mengetahui pengaruh pemberian kombinasi alginat dari *S. duplicatum* dengan ekstrak buah okra dan ekstrak kulit buah manggis terhadap kadar SOD dan CAT hepar mencit diabetik.
4. Mengetahui pemberian kombinasi paling efektif diantara alginat dari *S. duplicatum*, ekstrak buah okra, dan ekstrak kulit buah manggis yang dapat meningkatkan kadar SOD dan CAT hepar mencit diabetik.

1.4. Asumsi Penelitian

Resistensi insulin pada DM tipe II mengakibatkan kondisi hiperglikemia. Selain itu, resistensi insulin akan memicu terjadinya glikogenolisis dan glukoneogenesis di jaringan hepar, akibatnya kadar glukosa darah akan semakin meningkat. Kondisi hiperglikemia dan aktivasi glukoneogenesis pada hepar akan menyebabkan stres oksidatif. Stres oksidatif adalah ketidakseimbangan antara produksi senyawa *reactive oxygen species* (ROS) dengan antioksidan endogen seperti superoksida dismutase (SOD), katalase (CAT) dan glutathion peroksidase (GPx). Selain itu diperlukan juga antioksidan dari luar tubuh seperti protein, vitamin, mineral, dan bahan alam. Ekstrak buah okra yang mengandung *quercetin* dan ekstrak kulit buah manggis yang mengandung *xanthone* memiliki efek antioksidan yang dapat menurunkan produksi ROS. Senyawa *quercetin* dan *xanthone* juga dapat bekerja sebagai *inducer* yang akan memicu ekspresi gen penyandi antioksidan, sehingga dapat meningkatkan sintesis enzim SOD dan CAT. Alginat *Sargassum duplicatum* yang kaya akan serat dapat memperlambat proses penyerapan glukosa dalam saluran pencernaan, sehingga dapat mengontrol kadar glukosa darah. Dengan demikian pemberian kombinasi alginat *S. duplicatum* dengan ekstrak buah okra dan ekstrak kulit buah manggis diharapkan dapat bekerja secara sinergis dalam meningkatkan kadar enzim SOD dan CAT dalam hepar dan menghambat terjadinya stres oksidatif.

1.5. Hipotesis Penelitian

4.1.1. Hipotesis kerja

Jika pemberian kombinasi alginat dari *S. duplicatum* dengan ekstrak buah okra memiliki pengaruh terhadap kadar SOD dan CAT pada hepar mencit diabetik, maka pemberian kombinasi alginat *S. duplicatum* dengan ekstrak buah okra dapat meningkatkan kadar SOD dan CAT hepar mencit diabetik.

Jika pemberian kombinasi alginat dari *S. duplicatum* dengan ekstrak kulit buah manggis memiliki pengaruh terhadap kadar SOD dan CAT pada hepar mencit diabetik, maka pemberian kombinasi alginat *S. duplicatum* dengan ekstrak kulit buah manggis dapat meningkatkan kadar SOD dan CAT hepar mencit diabetik.

Jika pemberian kombinasi alginat dari *S. duplicatum* dengan ekstrak buah okra dan ekstrak kulit buah manggis memiliki pengaruh terhadap kadar SOD dan CAT pada hepar mencit diabetik, maka pemberian kombinasi alginat *S. duplicatum* dengan ekstrak buah okra dan ekstrak kulit buah manggis dapat meningkatkan kadar SOD dan CAT hepar mencit diabetik.

4.1.2. Hipotesis statistik

Berdasarkan pada rumusan masalah di atas, hipotesis yang digunakan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

H₀₁ : Pemberian kombinasi alginat dari *S. duplicatum* dengan ekstrak buah okra tidak dapat meningkatkan kadar SOD dan CAT hepar mencit diabetik.

H_{a1} : Pemberian kombinasi alginat dari *S. duplicatum* dengan ekstrak buah okra dapat meningkatkan kadar SOD dan CAT hepar mencit diabetik.

H₀₂ : Pemberian kombinasi alginat dari *S. duplicatum* dengan ekstrak kulit buah manggis tidak dapat meningkatkan kadar SOD dan CAT hepar mencit diabetik.

H_{a2} : Pemberian kombinasi alginat dari *S. duplicatum* dengan ekstrak kulit buah manggis dapat meningkatkan kadar SOD dan CAT hepar mencit diabetik.

H₀₃ : Pemberian kombinasi alginat dari *S. duplicatum* dengan ekstrak buah okra dan ekstrak kulit buah manggis tidak dapat meningkatkan kadar SOD dan CAT hepar mencit diabetik.

H_{a3} : Pemberian kombinasi alginat dari *S. duplicatum* dengan ekstrak buah okra dan ekstrak kulit buah manggis dapat meningkatkan kadar SOD dan CAT hepar mencit diabetik.

1.6. Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini adalah diharapkan agar dapat menjadi referensi terkait efek pemberian kombinasi alginat *Sargassum duplicatum* dengan ekstrak buah okra dan ekstrak kulit buah manggis sebagai antioksidan dan pengaruhnya terhadap kadar SOD dan CAT hepar mencit diabetik, sehingga dapat dijadikan bahan obat antidiabetik yang dapat membantu proses perbaikan jaringan hepar pada penderita diabetes mellitus.