

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit jantung koroner merupakan penyakit kardiovaskuler yang menyebabkan kematian di dunia. Hal ini sesuai dengan data yang disajikan oleh *World Health Organization* (WHO) tahun 2016. Penyakit ini menyebabkan 15,2 juta kematian dari total 56,9 juta kematian di dunia pada tahun 2016. Salah satu penyebabnya adalah aterosklerosis (WHO, 2018).

Aterosklerosis diakibatkan oleh beberapa faktor resiko yaitu obesitas, hipertensi, kadar kolesterol darah yang tinggi, dan faktor yang paling sering menyebabkan aterosklerosis adalah diabetes mellitus. Diabetes mellitus adalah penyakit gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein yang ditandai dengan terjadinya hiperglikemia serta dihubungkan dengan kekurangan secara absolut atau relatif dari kerja sekresi insulin (Fatimah, 2015). Data *International Diabetes Federation* (IDF) tahun 2013 pengidap diabetes mellitus di seluruh dunia, kurang lebih 347 juta orang. Indonesia menduduki peringkat ke-7 dunia dari 10 besar negara dengan penderita diabetes mellitus tertinggi. Populasi penderita diabetes mellitus di Indonesia pada tahun 2013 sekitar 8,5 juta penduduk dengan rentang usia 20-79 tahun. *International Diabetes Federation* (IDF) tahun 2013 memperkirakan adanya peningkatan angka diabetes mellitus sebesar 14,1 juta penduduk dengan rentang usia 20-79 tahun pada tahun 2035.

Kasus diabetes mellitus tidak hanya terjadi pada manusia tetapi juga terjadi pada kucing dan anjing. Tercatat sebuah peningkatan insiden penyakit diabetes mellitus pada kucing *burma* di Australia dan Britania Raya dengan prevalensi

sebesar 23 per 1000 kucing yang secara signifikan angka tersebut lebih tinggi dari populasi umum (Kaoud, 2017). Kasus penyakit diabetes mellitus juga terjadi pada anjing dimana kasus tersebut lebih rentan terjadi pada anjing peliharaan usia 7-12 tahun dengan prevalensi sebesar 0,0005% sampai 1,5% (Qadri *et al.*, 2015).

Peningkatan angka prevalensi penderita diabetes mellitus diakibatkan oleh penggunaan obat anti diabetes sintetis yang dapat berpengaruh pada prevalensi terjadinya efek samping. Obat anti diabetes sintetis yang sering digunakan yaitu metformin. Metformin merupakan obat golongan biguanid, dimana obat ini dapat menimbulkan efek samping seperti mual, muntah, dan menimbulkan tremor. Metformin telah terbukti dapat meningkatkan produksi NO melalui pengaktifan jalur AMPK sehingga terjadi vasodilatasi dan meningkatkan fungsi endotel pembuluh darah. Aktivasi AMPK α 2 menghambat tekanan retikulum endoplasma di sel endotel pembuluh darah. Metformin sebagai agonis dari AMPK α 2, dapat mengaktifkan protein kinase dan melindungi sel endotel arteri koronaria dari diabetes mellitus (Luo *et al.*, 2019). Penggunaan obat anti diabetes yang juga menimbulkan efek samping adalah glibenklamid atau gliburide, dan glimepirid. Glibenklamid dan glimepirid merupakan obat anti diabetes golongan sulfonilurea yang memiliki efek samping poten yaitu hipoglikemia. Gejala awal dari hipoglikemia tersebut dapat menimbulkan mual, tremor, dan pusing (Putra dkk., 2017).

Fahri dalam Wardani *et al.* (2019) menyebutkan bahwa pada tikus diabetes mellitus tipe 1 terjadi peningkatan kadar glukosa darah serta cenderung mengalami peningkatan kolesterol dan trigliserida. Kadar kolesterol plasma yang

meningkat dan berkepanjangan akan menyebabkan penyempitan atau pengerasan pembuluh darah yang disebut aterosklerosis. Peningkatan kadar kolesterol plasma memegang peranan dalam mempercepat terjadinya penyakit aterosklerosis vaskuler (Fatmawati, 2008). Mekanisme terjadinya penyakit jantung koroner diawali dengan adanya proses aterosklerosis yang dapat diamati melalui gambaran histopatologi pada arteri koronaria jantung hewan coba (Roosyidah dkk., 2017).

Tindakan untuk menyembuhkan penyakit seperti diabetes mellitus, mencegah timbulnya komplikasi lebih lanjut, serta untuk meminimalkan efek samping dari obat sintetis banyak digunakan berbagai tumbuhan yang berpotensi untuk menurunkan kadar glukosa darah sebagai pengobatan alternatif atau tradisional. Tanaman yang dapat dimanfaatkan dan berpotensi sebagai antidiabetes salah satunya berasal dari *famili Araceae* yaitu umbi porang (*Amorphophallus oncophyllus*) (Sutriningsih dan Ariani, 2017).

Umbi porang (*Amorphophallus oncophyllus*) mengandung serat larut glukomanan cukup tinggi sebesar 55% dari basis kering. Beberapa kelebihan yang dimiliki glukomannan antara lain untuk meningkatkan fungsi pencernaan dan sistem imun, menurunkan kadar kolesterol, gula darah, serta membantu menurunkan berat badan (Natalia dkk., 2014; Koswara, 2006).

Penelitian yang dilakukan oleh (Laksmitawati dkk., 2018) menunjukkan bahwa tepung porang yang diberikan pada tikus diabetes dengan dosis 5 gram/hari selama 14 hari dapat menurunkan kadar glukosa darah sebesar 67,6%. Kandungan glukomanan pada umbi porang (*Amorphophallus oncophyllus*) dapat membentuk

gel untuk memperlambat proses pengosongan lambung dan meningkatkan pelepasan insulin sehingga dapat mengurangi peningkatan kadar gula darah.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dikemukakan maka rumusan masalah pada penelitian ini adalah apakah ada pengaruh pemberian ekstrak umbi porang terhadap histopatologi arteri koronaria tikus yang diinduksi aloksan ?

1.3 Landasan Terori

Diabetes merupakan sekelompok penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia akibat penurunan sekresi, dan kerja insulin, maupun keduanya. Hiperglikemia kronis pada diabetes menyebabkan terjadinya kerusakan jangka panjang, disfungsi, dan kegagalan berbagai organ terutama mata, ginjal, saraf, jantung, dan pembuluh darah (ADA, 2013).

Gunawan dalam Andriyani (2014) menjelaskan bahwa penyakit jantung merupakan salah satu komplikasi makrovaskuler pada diabetes mellitus. Kadar hiperglikemia berbanding lurus dengan risiko mortalitas penyakit jantung pada penderita diabetes. Kadar hiperglikemia apabila berlangsung cukup lama dapat mendorong terjadinya arterosklerosis pada arteri koronaria. Proses terjadinya aterosklerosis dapat diamati melalui gambaran histopatologi arteri koronaria jantung, dimana dapat ditemukan beberapa tanda seperti adanya jejas endotel, proliferasi sel otot polos, infiltrasi sel busa (*foam cell*), aktivasi platelet dan peningkatan sel inflamasi (Siracuse *and* Chaikof, 2012).

Hiperglikemia menyebabkan kelainan pada jantung, ada beberapa bahan yang dapat menyebabkan hiperglikemia yaitu aloksan. Aloksan dapat

menyebabkan diabetes mellitus tergantung insulin pada hewan coba dengan karakteristik yang mirip dengan diabetes mellitus tipe 1 pada manusia (Wardani *et al.*, 2019). Peningkatan kadar glukosa darah dapat meningkatkan produksi ROS sehingga terjadi bentukan lesi aterosklerosis. Ion superoxide dapat bereaksi dengan NO membentuk peroxynitrite (ONOO^-) dan menghambat prostasiklin (PGI_2). Prostrasiklin (PGI_2) yang terhambat dapat menyebabkan prostaglandin endoperoksida (PGH_2) meningkat sehingga terjadi vasokonstriksi dan disfungsi endotel. Disfungsi endotel dapat menyebabkan permeabilitas endotel meningkat, sehingga terjadi peningkatan interaksi LDL dengan *extracellular matrix* (ECM). Interaksi tersebut menyebabkan reaksi oksidasi oleh ROS sehingga akan meningkatkan ekspresi molekul adhesi seperti ICAM-1, VCAM-1, ELAM-1, protein kemotaktik, faktor-faktor pertumbuhan dan menghambat produksi NO. Reaksi tersebut menyebabkan agregasi monosit dan makrofag yang berinteraksi dengan LDL teroksidasi (LDL-ox) dan akhirnya membentuk sel busa atau *foam cell* (Siracuse and Chaikof, 2012).

Tindakan untuk mengurangi lesi awal terbentuknya aterosklerosis dapat menggunakan tanaman tradisional salah satunya umbi porang (*Amorphophallus oncophyllus*) merupakan tanaman umbi yang berasal dari famili *Araceae*. Porang (*Amorphophallus oncophyllus*) memiliki kandungan yang sama dengan umbi-umbian lainnya seperti karbohidrat, lemak, protein, mineral, dan vitamin. Kandungan paling tinggi yang dimiliki umbi porang (*Amorphophallus oncophyllus*) dibandingkan dengan umbi lainnya yaitu glukomanan (Saleh dkk., 2015; Koswara, 2006)

Glukomanan merupakan polisakarida larut air yang tersusun atas D-glucose (G) dan D-mannoses (M) dengan rasio molar G:M sekitar 1:1,6. Glukomanan adalah serat larut air yang membentuk gel di lambung dan berkontribusi memperlambat proses pengosongan lambung. Serat tersebut sangat mudah difermentasi oleh mikroflora usus besar dan dapat merangsang produksi *Glukagon-Like Peptide* (GLP-1). *Glukagon-Like Peptide* (GLP-1) adalah hormon incretin yang dapat merangsang pelepasan insulin pada sel beta pankreas dan dapat meningkatkan rasa kenyang (Laksmiawati dkk., 2018).

Glukagon-Like Peptide (GLP-1) dapat mengurangi lesi aterosklerosis dengan cara menurunkan inflamasi, adesi monosit ke endotel pembuluh darah, dan menurunkan jumlah rekrutmen sel makrofag. Mekanisme tersebut dapat menurunkan jumlah lesi aterosklerosis termasuk lemak dan akumulasi sel busa sebagai lesi awal terbentuknya aterosklerosis (Roosyidah dkk., 2017). Kandungan lain pada umbi porang selain glukomanan terhadap efek protektif pada penyakit DM yaitu antioksidan yang memproteksi sel pankreas dari kerusakan akibat radikal bebas (Setiawan dkk., 2010). Kandungan antioksidan di dalam umbi porang bermanfaat untuk menghentikan ROS. Kandungan antioksidan seperti alkaloid dan quersetin berfungsi untuk menghentikan kondisi ROS dengan menstabilkan radikal bebas dan sebagai pengatur agar tidak terjadi proses oksidasi berkelanjutan dalam tubuh (Ansil *et al.*, 2011). Gambaran histopatologi arteri koronaria tikus yang diinduksi aloksan dan diberi ekstrak umbi porang belum ada yang meneliti sebelumnya. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh

pemberian ekstrak umbi porang (*Amorphophallus oncophyllus*) melalui pengamatan gambaran histopatologi arteri koronaria tikus yang diinduksi aloksan.

1.4 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak umbi porang terhadap histopatologi arteri koronaria tikus yang diinduksi aloksan.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat teoritik

Hasil dari penelitian ini secara teoritis diharapkan dapat dijadikan bahan referensi serta memperluas wawasan pengetahuan mengenai pengaruh pemberian ekstrak umbi porang terhadap histopatologi arteri koronaria tikus yang diinduksi aloksan.

1.5.2 Manfaat praktis

Manfaat praktis dari penelitian ini diharapkan umbi porang (*Amorphophallus oncophyllus*) dapat digunakan sebagai bahan herbal untuk mengurangi komplikasi penyakit diabetes mellitus.

1.6 Hipotesis Penelitian

Hipotesis dari penelitian ini yaitu terdapat pengaruh pemberian ekstrak umbi porang (*Amorphophallus oncophyllus*) terhadap histopatologi arteri koronaria tikus yang diinduksi aloksan.