

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes mellitus (DM) merupakan sekumpulan gejala yang timbul yang ditandai dengan kadar glukosa melebihi nilai normal (hiperglikemia) karena sel β pankreas mengalami penurunan fungsi dalam mensekresi insulin. Insulin adalah hormon yang diproduksi sel β pankreas, yang berfungsi mengatur metabolisme glukosa menjadi energi serta mengubah kelebihan glukosa menjadi glikogen yang disimpan di dalam hati dan otot (Suriani, 2012). Penyakit kelainan metabolisme ini diderita sekitar 6% dari populasi dunia (Evans *et al.*, 2003). Jumlah penduduk dunia yang meninggal dunia akibat DM sampai tahun 2011 menurut Olokoba *et al.* (2012) yaitu sebanyak 4,6 juta jiwa. Berdasarkan data Badan Pusat Statistik Indonesia pada tahun 2003 diperkirakan penduduk Indonesia penyandang DM sejumlah 8,2 juta di daerah urban dan 5,5 juta di daerah rural. Berdasarkan pola pertumbuhan penduduk, diperkirakan pada tahun 2030 nanti terdapat 12 juta penyandang diabetes di daerah urban dan 8,1 juta di daerah rural (Perkeni, 2006). Estimasi prevalensi DM pada dewasa (usia 20-79 tahun) sebanyak 6,4% atau 285 juta orang pada tahun 2010 dan akan meningkat menjadi 7,7% atau 439 juta orang pada 2030 (Shaw *et al.*, 2010).

Diabetes mellitus (DM) dapat dibedakan menjadi DM tipe 1 dan DM tipe 2 (Evans *et al.*, 2003). Diabetes mellitus tipe 1 adalah suatu gangguan autoimun yang menyebabkan sistem kekebalan tubuh menyerang sel-sel pankreas sehingga merusak kemampuan seseorang untuk menghasilkan insulin (Arora *et al.*, 2009;

Champbell *et al.*, 2004). Diabetes mellitus tipe 2 disebabkan penurunan sensitivitas atau peningkatan resistensi sel terhadap insulin merupakan kondisi khas sekaligus penyebab timbulnya penyakit DM tipe 2. (Clung, 2004; Novelli *et al.*, 2010). Resistensi insulin merupakan suatu kondisi yang berhubungan dengan kegagalan organ target yang secara normal merespon aktivitas hormon insulin (Sulistiyoningrum, 2010). Kondisi ini menyebabkan glukosa yang masuk ke dalam sel berkurang, sehingga tidak terjadi penimbunan glikogen karena sel kekurangan glukosa. Sebaliknya, akan terjadi mobilisasi cadangan glikogen di hati maupun di otot untuk dikatabolisme menghasilkan glukosa dan dilepas ke pembuluh darah sehingga menyebabkan kondisi hiperglikemia (Suarsana *et al.*, 2010).

Intensitas konsumsi tinggi lemak diperkirakan sebagai awal penyebab adanya resistensi insulin. Resistensi insulin yang berlanjut akan menyebabkan gangguan toleransi glukosa (Omar *et al.*, 2012).

Transpor glukosa diperantarai oleh *glucose transporter 4* (GLUT-4) (Gaster *et al.*, 2001). *Glucose transporter 4* merupakan transporter glukosa utama dan terletak terutama pada sel otot dan sel lemak yang dirangsang oleh insulin. Resistensi insulin menyebabkan penurunan ekspresi GLUT-4 pada sel jaringan otot (Park *et al.*, 2011).

Arifin (2011) menyatakan peroksinitrat mengaktifkan sel TNF-Kappa B yang berperan dalam peningkatan produksi sitokin-sitokin inflamatori, satu diantaranya *Tumor Necrosis Alpha* (TNF- α). Suriani (2012) dalam penelitiannya menyatakan TNF- α mampu menyebabkan gangguan pengambilan glukosa yang dirangsang oleh insulin pada jaringan otot dan sel-sel adiposa melalui penurunan

autofosforilasi sehingga terjadi penurunan ekspose dari *insuline sensitive glucose transporter* (GLUT-4) ke permukaan sel. Menurut Arifin (2011) penurunan GLUT-4 akan menyebabkan *uptake glucose* terganggu sehingga glukosa tetap dipertahankan di sirkulasi. Penurunan jumlah GLUT-4 akan menurunkan banyaknya glukosa yang masuk ke dalam sel sehingga dapat terjadi hipoglikemia berkelanjutan (Kirtishanti *et al.*, 2008).

Carpenito (2010) menyatakan bahwa keadaan hiperglikemia dapat merangsang terjadinya lipolisis. Lipolisis terjadi akibat defisiensi insulin yang menyebabkan menurunnya penggunaan glukosa pada sel otot, lemak dan hati sehingga produksi glukosa oleh hati dilakukan dengan pemecahan sel lemak sebagai bahan energi. Lipolisis menyebabkan perubahan berat badan pada penderita DM. Menurut Setiawan (2005), penderita diabetes memerlukan asupan antioksidan dalam jumlah besar karena peningkatan radikal bebas akibat hiperglikemia. Tubuh manusia terkadang tidak mampu menghasilkan antioksidan yang seimbang terhadap radikal bebas, sehingga memerlukan antioksidan alami dari hewan maupun tumbuhan (Hanifah, 2008).

Indonesia adalah negara yang memiliki keragaman flora yang tinggi. Salah satu flora asli Indonesia yang saat ini memiliki potensi besar untuk dikembangkan sebagai bahan baku obat adalah tanaman manggis. Akhir-akhir ini buah manggis dijuluki sebagai “*Queen of Fruits*” atau si buah Ratu, karena buah manggis sangat bermanfaat untuk mengobati berbagai macam penyakit seperti kanker, jantung, artritis (radang sendi), radang amandel, keputihan dan disentri. Disamping itu ekstrak kulit buah manggis juga berperan sebagai obat

antihipertensi, antiinflamasi, antimikroorganisme, antidiabetik bahkan anti-HIV (Nugroho, 2012).

Senyawa pada kulit buah manggis yang telah diketahui sebagai senyawa aktif adalah *xanthone* (Jung *et al.*, 2006). *Xanthone* pada kulit manggis merupakan antioksidan tingkat tinggi, kandungan antioksidannya 66,7 kali wortel 8,3 kali jeruk, selain itu sifat antioksidannya melebihi vitamin C dan E (Miryanti, *et al.*, 2011). Senyawa *xanthone* yang telah teridentifikasi diantaranya (1,3,6 – trihidroksi-7-metoksi-2,8bis(3-metil-2butenil)-9H-xanten-9-on) dan (1,3,6,7 – tetrahidroksi-2,8bis(3-metil-2butenil)-9H-xanten-9-on), dimana kedua senyawa tersebut lebih dikenal dengan α *mangostene* dan γ *mangostene* (Jung *et al.*, 2006). Rhamadhani (2014) menyatakan bahwa senyawa *xanthone* yang berperan sebagai antioksidan, memiliki potensi untuk menurunkan tingkat stres oksidatif yang diakibatkan oleh hiperglikemia pada penderita DM. Apabila terjadi stres oksidatif maka produksi GLUT-4 meningkat dan menyebabkan transpor glukosa bisa membaik, sehingga diharapkan kadar glukosa darah dapat menurun dan berat badan penderita DM dapat meningkat. Aktivitas antioksidan *xanthone* dalam kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.) dalam fraksi nonpolar, semipolar, dan polar ekstrak kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.). Hasil skrining fitokimia kulit buah manggis pada fraksi nonpolar ditemukan senyawa antioksidan saporin, α -*mangostene*, dan triterpenoid (Gupita, 2012). Pada fraksi semipolar terdapat senyawa antioksidan alkaloid, flavonoid, saporin, tanin, dan polifenol, sedangkan pada fraksi polar terkandung senyawa antioksidan flavonoid dan *xanthone* (Purba, 2012).

Berdasarkan latar belakang masalah tersebut, saat ini belum ada laporan tentang pengaruh berbagai fraksi ekstrak kulit buah manggis terhadap kadar glukosa darah puasa dan berat badan mencit. Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian tentang “**Pengaruh Berbagai Fraksi Ekstrak Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana* L.) terhadap Kadar Glukosa Darah Puasa dan Berat Badan Mencit (*Mus musculus*) Diabetik**” hasil penginduksian streptozotocin atau STZ. Sehingga dengan pemberian berbagai fraksi kulit buah manggis, diharapkan dapat memperlihatkan perbaikan kadar glukosa darah dan berat badan.

1.1 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dikemukakan, maka dapat disusun rumusan masalah sebagai berikut:

1. Apakah pemberian berbagai fraksi ekstrak kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.) berpengaruh terhadap kadar glukosa darah puasa mencit (*Mus musculus*) diabetik?
2. Apakah pemberian berbagai fraksi ekstrak kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.) berpengaruh terhadap penambahan berat badan mencit (*Mus musculus*) diabetik?

1.3 Asumsi Penelitian

Kondisi hiperglikemia penderita DM mengakibatkan *Reactive Oxygen Species* (ROS) meningkat. Hal itu menyebabkan terjadinya stres oksidatif. Kondisi stres oksidatif dapat menyebabkan disfungsi sel β yang kemudian menyebabkan kerusakan jaringan dan resistensi insulin. Injeksi STZ menyebabkan kerusakan sel β , Sel ini yang memproduksi insulin, insulin dibutuhkan untuk transport glukosa dari luar ke dalam sel. Kadar glukosa luar sel

semakin lama akan terus meningkat, saat puasa maupun pasca puasa. Sel target yang tidak dapat mengenali insulin akan merangsang hati melakukan proses glukoneogenesis, yang apabila terjadi terus-menerus mengakibatkan penurunan berat badan. Aktivitas antioksidan dalam berbagai fraksi ekstrak kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.) mengurangi senyawa ROS sehingga efektif menghambat kerusakan oksidatif lebih lanjut yang diharapkan mengakibatkan beda signifikan dalam menurunkan kadar glukosa darah puasa dan menghambat penurunan berat badan penderita DM.

1.4 Hipotesis

1.4.1 Hipotesis kerja

Jika kandungan antioksidan senyawa *xanthone* pada berbagai fraksi ekstrak kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.) berpengaruh dalam menurunkan ROS pada penderita DM, maka diharapkan dapat memberikan beda signifikan pada penurunan kadar glukosa darah puasa dan penambahan berat badan mencit yang diinduksi STZ.

1.4.2 Hipotesis Statistik

H_0 : Tidak ada pengaruh pemberian berbagai fraksi ekstrak kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.) terhadap kadar glukosa darah puasa mencit (*Mus musculus*) diabetik.

H_a : Ada pengaruh pemberian berbagai fraksi ekstrak kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.) terhadap kadar glukosa darah puasa mencit (*Mus musculus*) diabetik.

H₀2 : Tidak ada pengaruh pemberian berbagai fraksi ekstrak kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.) terhadap penambahan berat badan mencit (*Mus musculus*) diabetik.

H_a2 : Ada pengaruh pemberian berbagai fraksi ekstrak kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.) terhadap penambahan berat badan mencit (*Mus musculus*) diabetik.

1.5 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini, yaitu:

1. Mengetahui pengaruh pemberian berbagai fraksi ekstrak kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.) terhadap kadar glukosa darah puasa mencit (*Mus musculus*) diabetik.
2. Mengetahui pengaruh pemberian berbagai fraksi ekstrak kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.) terhadap penambahan berat badan mencit (*Mus musculus*) diabetik.

1.6 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian yang dilakukan diharapkan dapat memberi informasi ilmiah tentang pengaruh fraksi ekstrak kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.) terhadap kadar glukosa darah puasa dan penambahan berat badan mencit (*Mus musculus*) diabetik untuk dapat dijadikan bahan rujukan dan dikembangkan untuk penelitian selanjutnya.