

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang

Diabetes Mellitus (DM) merupakan penyakit kronis serius yang terjadi baik ketika pankreas tidak menghasilkan cukup insulin (hormon yang mengatur glukosa darah) atau ketika tubuh tidak dapat secara efektif menggunakan insulin yang dihasilkannya (WHO, 2016). Secara global, tahun 2014 diperkirakan 422 juta orang dewasa hidup dengan diabetes dibandingkan dengan 108 juta pada tahun 1980. Perkiraan kejadian global (usia-standar) dari diabetes mellitus telah hampir dua kali lipat sejak 1980, naik dari 4,7% menjadi 8,5% dari populasi orang dewasa (WHO, 2016). kejadian yang paling umum dari diabetes mellitus adalah diabetes mellitus tipe dua (T2D), yang mempengaruhi sekitar 400 juta orang dan membebani kesehatan masyarakat karena berbagai komplikasi diabetes mellitus dan tidak memadainya terapi saat ini. Tipe dua diabetes mellitus menampilkan dirinya sebagai hiperglikemia kronis dan diperkirakan merupakan hasil dari kegagalan progresif sel β pankreas di mana mereka tidak mengeluarkan insulin yang cukup untuk memenuhi tuntutan metabolisme (Delgado *et al*, 2018).

Perjalanan penyakit diabetes mellitus tipe dua selain dipengaruhi oleh pulau yang abnormal secara genetik, kenaikan berat badan, aktivitas fisik, diet tinggi lemak, obat-obatan, factor gaya hidup juga memegang peranan dalam perjalanan penyakit tipe dua diabetes. Abnormalitas ini dapat berupa berkurangnya massa sel pulau atau percepatan apoptosis. faktor gaya hidup terkait lainnya seperti kontaminan lingkungan. Ini termasuk, misalnya, paparan arsenik anorganik, yang menyebabkan risiko pengembangan diabetes tipe dua (Martin *et al*, 2017 dalam Delgado *et al*, 2018], paparan agen kemoterapi juga dikaitkan dengan peningkatan risiko diabetes tipe dua, penyakit yang ditandai oleh resistensi insulin perifer dan gangguan sekresi insulin yang distimulasi glukosa dari sel β pancreas (Heart *et al*, 2016).

Selain efek antitumoral doxorubicin dipergunakan untuk mengendalikan tumor primer dan metastasis, namun sering menghasilkan toksisitas pada jaringan normal, dan seringkali efek samping yang terkait lebih besar dari pada manfaat klinis dan memperburuk kualitas hidup pasien (Lamas *et al*, 2015).

Pankreas merupakan organ yang memiliki fungsi penting bagi tubuh, seperti mengatur metabolisme karbohidrat, protein, dan lemak, dengan empat polipeptida yang bersifat aktivitas regulasi ini dikeluarkan oleh pulau-pulau Langerhan di pancreas. Insulin dan glukagon yang merupakan dua hormon penting dalam hal metabolisme. Polipeptida ke tiga, somatostatin, berperan dalam regulasi sekresi sel-sel pulau Langerhan. Polipeptida ke empat, berkaitan dengan regulasi ion di usus. Insulin bersifat anabolik, meningkatkan penyimpanan glukosa, asam lemak, dan asam amino. Glukagon adalah katabolik, memobilisasi glukosa, asam lemak, dan asam amino dari penyimpanan ke dalam aliran darah. Dengan demikian, kedua hormon ini bersifat timbal balik dalam tindakan keseluruhannya dan secara resiprokal disekresikan dalam sebagian besar keadaan. Kelebihan insulin menyebabkan hipoglikemia, yang menyebabkan kejang dan koma. Defisiensi insulin, baik absolut maupun relatif, menyebabkan diabetes mellitus (peningkatan glukosa darah kronis), penyakit yang kompleks dan melemahkan yang jika tidak diobati pada akhirnya berakibat fatal. Kekurangan hormon glukagon dapat menyebabkan hipoglikemia, dan kelebihan glukagon membuat diabetes menjadi lebih buruk. Produksi somatostatin pankreas yang berlebihan menyebabkan hiperglikemia dan manifestasi diabetes lainnya (Kim *et al*, 2015).

Paparan agen kemoterapi telah dikaitkan dengan peningkatan risiko diabetes tipe dua, penyakit yang ditandai oleh resistensi insulin perifer dan gangguan sekresi insulin yang distimulasi glukosa (GSIS=*Glucose-stimulated insulin secretion*) dari sel β pancreas (Heart *et al*, 2016).

Menemukan cara untuk memprediksi dan mencegah organotoksitas, terutama pankreatotoksik akibat obat kanker menjadi yang terpenting dalam bidang kedokteran selama beberapa decade sebelumnya. Metode penilaian resiko telah diterapkan secara luas. Dalam praktek klinis, model resiko yang mengidentifikasi pasien beresiko mengalami kejadian penyakit DM (Diabetes mellitus) akibat penggunaan bahan obat-obatan, seperti *doxorubicin*. Makanan alami sebagai pencegahan primer pada penyakit ginjal perlu diprioritaskan (Heart *et al*, 2016).

Vitamin E yang merupakan nama umum untuk dua kelas molekul tocopherol dan tocotrienol adalah jenis antioksidan yang banyak dipakai, dan sangat efektif dalam membersihkan radikal bebas yang dihasilkan oleh paparan radiasi, sebagai pemecah yang kuat pada rantai lipid utama yang ditemukan dalam tubuh (Hadi *et al*, 2018), menghambat produksi molekul spesies oksigen reaktif (ROS) ketika lemak mengalami oksidasi dan selama penyebaran reaksi radikal bebas (Rizvi *et al*, 2014), meningkatkan keteraturan kemasan lipid membrane, sehingga memungkinkan mengemas membrane yang lebih ketat dan, pada gilirannya, stabilitas sel yang lebih besar, serta dibutuhkan untuk mempertahankan homeostasis otot rangka, meningkatkan perbaikan membrane dengan mencegah pembentukan fosfolipid teroksidasi yang secara teori dapat mengganggu peristiwa fusi membrane (Rizvi *et al*, 2014).

Kunyit (*Curcuma longa* Linn) yang merupakan keluarga *Zingiberaceae*, mengandung beberapa *phytoconstituents* yang termasuk dalam kategori alkaloid, glikosida, triterpenoid, sterol, termasuk tiga curcuminoid (curcumin) : diferuloylmethane (konstituen utama dan yang bertanggung jawab untuk warna kuning cerahnya), demethoxycurcumin, dan juga bisdemethoxycurcumin. Curcuma ini populer dalam sistem pengobatan asli seperti ayurveda, siddha, unani dan homeopati untuk pengobatan dan pencegahan penyakit pada manusia. Berbagai aktivitas biologis dan farmakologis dari curcumin telah diselidiki dan digunakan untuk antioksidan, antivirus, anti-inflamasi, antijamur, perlindungan terhadap hati, efek gastrointestinal, melarutkan batu empedu, antikarsinogenik, antimikroba, kardiovaskular, tonik untuk sistem pencernaan, untuk menghilangkan cacing dalam saluran cerna, meningkatkan system imun, antifertilitas, gangguan menstruasi, anti diabetes melitus, hipolipidemik, perlindungan terhadap saluran kemih dan ginjal, anti pembekuan darah, meningkatkan nafsu makan, batuk, rematik, sinusitis dan sifat anti-HIV (Reddy *et al*, 2012). *Curcuma longa* dieksplorasi lebih lanjut untuk potensinya sebagai makanan fungsional untuk penyakit terkait pankreas. Karena itu, inisiatif diambil untuk mengevaluasi potensi pankreoprotektif rimpang *curcuma longa* linn (Devaraj *et al*, 2014).

Berdasarkan latar belakang Obat-obat kemoterapi selalu menyebabkan organotoksitas demikian juga dengan penyakit diabetes tipe 2 yang juga merupakan salah satu ancaman kesehatan terbesar di masyarakat modern, berpotensi menyebabkan morbiditas dan mortalitas dini. Namun Vitamin E dan Curcuma longa dengan zat gizi yang terkandung memiliki efek antioksidan yang mampu melindungi tubuh (organoprotektif), maka peneliti terdorong untuk melakukan uji efektifitas ekstrak etanol kunyit (*Curcuma longa* Lin) terhadap pankreatotoksik pada tikus wistar (*Rattus Norvegicus*) jantan yang diinduksi doxorubicin, dengan mengukur parameter biokimia kadar gula darah ad random, HbA1c, enzim amilase, serta melakukan studi histopatologi pankreas hewan percobaan.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan rumusan diatas maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah :

1. Apakah ekstrak etanol kunyit (EEK) memiliki efektifitas menurunkan kadar enzim amilase pancreas.
2. Berapakah dosis efektif EEK yang mampu menurunkan kadar enzim amilase pancreas dan menormalkan kadar gula darah sesaat.
3. Apakah EEK dapat menurunkan KGD ad random, HbA1C, pada tikus jantan yang diinduksi *doxorubicin*.
4. Apakah EEK dapat menunjukkan gambaran histologi pankreas yang lebih bagus dibandingkan kelompok control positif Vitamin E pada tikus yang diinduksi *doxorubicin*.

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah :

Untuk mengetahui ekstrak etanol kunyit (EEK) memiliki efektifitas menurunkan kadar enzim amilase pancreas.

Mengetahui jumlah dosis efektif EEK yang mampu menurunkan kadar enzim amilase pancreas dan menormalkan KGD ar random.

Untuk mengetahui ekstrak etanol kunyit (EEK) dapat menurunkan KGD ad random, 2 jamPP, HbA1C, pada tikus jantan yang diinduksi *doxorubisin*.

Untuk mengetahui pengaruh pemberian EEK terhadap gambaran histologi pankreas tikus yang diinduksi *doxorubisin*.

Mengetahui kandungan pada EEK melalui pemeriksaan Fitokimia.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat dalam penelitian ini adalah:

1. Pengembangan ekstrak etanol kunyit (EEK) menjadi salah satu sediaan herbal terstandar dengan efektifitas menurunkan kadar enzim amilase pancreas dan menormalkan kadar gula darah sesaat.
2. Menambah inventaris tanaman obat yang berkhasiat sebagai menurunkan kadar enzim amilase pancreas dan menormalkan kadar gula darah sesaat.
3. Pengembangan Ekstrak etanol kunyit (EEK) menjadi salah satu sediaan herbal terstandar dengan efektifitas menurunkan kadar enzim amilase pancreas dan menormalkan kadar gula darah sesaat.

Mengetahui kandungan zat gizi EEK serta dosis efektif untuk dapat mengurangi kadar serum HbA1c