

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit metabolik yang disebabkan oleh berbagai faktor, di antaranya adalah genetik, imunologik, lingkungan dan gaya hidup (Arisman, 2010). Penyakit DM juga dapat disebabkan oleh peningkatan kadar glukosa darah akibat penurunan sekresi insulin (Suyono dan Sawrono, 2009). Menurut *American Diabetes Association* (ADA), penyakit diabetes melitus diklasifikasikan tiga, yaitu tipe 1, tipe 2 dan *gestational* diabetes mellitus (GDM). Klasifikasi tersebut merupakan klasifikasi yang paling diterima dan digunakan oleh ADA (Kharroubi, 2015).

Diabetes melitus tipe-1 mengacu pada kelainan autoimun yang dihasilkan saat sel- β yang memproduksi insulin hancur, yang mengakibatkan turunnya kadar insulin kemudian menyebabkan hiperglikemia (Fazlani, *et al.*, 2020). Diabetes melitus tipe-2 ini lebih sering terjadi, terhitung 90-95% dari kasus diabetes. Diabetes melitus tipe-2 terjadi karena adanya resistensi insulin dan defisiensi insulin, dan sering disertai dengan kelebihan berat badan atau yang biasa disebut dengan obesitas (Strugala, *et al.* 2019).

Resistensi insulin merupakan keadaan dimana insulin tidak dapat bekerja secara optimal pada sel – sel targetnya (sel otot, sel lemak, dan sel hati) dan adanya gangguan fungsi ada sel β -pankreas (Fatimah, 2015). Sel β -pankreas merupakan sel yang terdapat di dalam pulau Langerhans yang berfungsi untuk memproduksi insulin, sehingga kerusakan sel β -pankreas dapat meningkatkan glukosa dalam darah akibat tidak adanya insulin dan menyebabkan DM (Suarsana *et al.*, 2010).

Kadar glukosa dalam sel- β pankreas berperan dalam memediasi aktivasi faktor transkripsi Pancrease Duodenum Homeobox Protein (PDX-1). PDX-1 adalah faktor transkripsi yang memainkan peran sentral dalam fungsi dan kelangsungan hidup sel β -pankreas. Hiperglikemia kronis dan dislipidemia, yang merupakan penyakit mayor dari diabetes tipe-2, menyebabkan disfungsi sel β -pankreas melalui ekspresi PDX-1 yang berkurang (Fujimotor, 2011).

Berdasarkan *International Diabetes Federation* (IDF) tahun 2013, sekitar 382 juta orang di seluruh dunia menderita DM dan diperkirakan akan meningkat menjadi 592 juta dalam kurun waktu kurang dari 25 tahun. Sebanyak 5,1 juta jiwa meninggal akibat penyakit diabetes pada tahun 2013. Indonesia berada di urutan ke-7 negara dengan penderita DM terbanyak setelah Cina, India, USA, Brazil, Rusia dan Meksiko. Jumlah penderita DM di Indonesia usia

20-79 tahun sebesar 8,5 juta jiwa dan akan meningkat menjadi 14,1 juta pada tahun 2035 (IDF, 2013).

Laporan hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2013 oleh Departemen Kesehatan menunjukkan bahwa prevalensi penderita DM dengan usia diatas 15 tahun sebesar 6,9%, angka ini menunjukkan peningkatan penderita DM dibandingkan pada tahun 2007 sebesar 5,7%. Proporsi DM pada perempuan lebih tinggi yaitu 7,7% dibandingkan laki-laki sebesar 5,6%. Perbandingan penderita DM di perkotaan hampir sama dengan di pedesaan yaitu 6,8% pada perkotaan dan 7% untuk pedesaan. Prevalensi DM yang terdiagnosis dokter tertinggi terdapat di DI Yogyakarta 2,6%, DKI Jakarta 2,5%, Sulawesi Utara 2,4% dan terendah di Provinsi Lampung sebesar 0,7%. Prevalensi diabetes yang terdiagnosis dokter atau gejala, tertinggi terdapat di Sulawesi Tengah sebesar 3,7%, Sulawesi Utara 3,6%, Sulawesi Selatan 3,4%. Angka ini meningkat sesuai bertambahnya usia dengan puncak penderita DM berusia 55-64 tahun dan menurun diatas 65 tahun (RISKESDAS, 2013).

Salah satu cara untuk mengatasi penyakit DM adalah dengan terapi farmakologis. Terapi farmakologis diberikan dalam bentuk obat oral dan suntikan, seperti sulfonilurea, metformin, dan penghambat enzim α -glukosidase (acarbose). Efek samping yang diberikan terapi farmakologis jika diberikan dalam jangka waktu yang panjang adalah hipoglikemia, peningkatan berat badan dan gangguan pencernaan (Utami, *et al*, 2018). Oleh karena itu, perlu dicari alternatif lain yang lebih aman dan memiliki efek samping yang lebih sedikit untuk mengobati penyakit DM, salah satunya adalah dengan menggunakan bahan alam.

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, bahan alam yang diketahui dapat menurunkan kadar glukosa dalam darah di antaranya adalah lidah buaya, jambang, pare, kemangi, rosella, biji rambutan, dan yakon. (Kasper, *et al*, 2015; Muchid, *et al*, 2005; Werdhasari, 2014). Menurut Oniki, *et al*. (2020), buah melinjo memiliki kualitas antioksidan dan antibakteri yang tinggi serta diketahui mengandung senyawa polifenol dalam jumlah besar. Salah satu senyawa yang terkandung dalam melinjo, resveratrol, telah terbukti menginduksi adiponektin dan dapat memperbaiki penyakit seperti diabetes dan obesitas. Hal inilah yang memotivasi penulis untuk meneliti potensi ekstrak biji melinjo (EBM) terhadap kadar glukosa, insulin, densitas sel Langerhans dan ekspresi protein PDX-1 tikus Sprague Dawley (SD) jantan yang diinduksi Streptozotocin (STZ) sebagai model DM.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, maka rumusan masalah yang dikemukakan dalam penelitian ini adalah:

1. Apakah EBM mengandung berbagai senyawa fitokimia
2. Apakah EBM dapat menurunkan kadar glukosa serum tikus model DM?
3. Apakah EBM dapat meningkatkan kadar insulin serum tikus model DM?
4. Apakah EBM dapat meningkatkan densitas sel Langerhans pankreas pada tikus model DM?
5. Apakah EBM dapat meningkatkan ekspresi protein PDX-1 sel Langerhans pada tikus model DM?

1.3 Tujuan Penelitian

a. Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas ekstrak biji melinjo untuk mengatasi DM sehingga EBM dapat dimanfaatkan oleh masyarakat maupun industri farmasi dalam mengatasi DM.

b. Tujuan Khusus

1. Mengetahui kandungan senyawa fitokimia EBM
2. Mengetahui potensi EBM dapat menurunkan kadar glukosa serum tikus model DM
3. Mengetahui potensi EBM dapat meningkatkan kadar insulin serum pada tikus model DM
4. Mengetahui potensi EBM dapat meningkatkan densitas sel Langerhan pankreas pada tikus model DM?
5. Mengetahui potensi EBM dapat meningkatkan dapat meningkatkan ekspresi protein PDX-1 sel Langerhans pada tikus model DM

1.4 Manfaat Penelitian

- a. Mengembangkan ilmu pengetahuan bahan alami di bidang farmakologi dalam hal ini biji melinjo sebagai pengobatan diabetes melitus.
- b. Memberikan informasi kepada masyarakat mengenai potensi biji melinjo untuk mencegah peningkatan glukosa darah pada penderita diabetes melitus.

1.5. Kerangka Pemikiran/Landasan Teori dan Hipotesis

1.5.1 Kerangka Pemikiran

Penyakit DM merupakan suatu sindrom terganggunya metabolisme karbohidrat, lemak dan protein yang disebabkan berkurangnya sekresi insulin atau penurunan sensitivitas jaringan

terhadap insulin (Sellamuthu *et al.*, 2013). Salah satu tanda penyakit DM adalah hiperglikemia, yang menyebabkan peningkatan radikal bebas dalam tubuh terutama *reactive oxygen species* (ROS) (Pisoschi dan Pop, 2015). Pada diabetes mellitus jumlah insulin yang tidak mencukupi yang disekresikan oleh sel pankreas Langerhans merupakan resistensi insulin yang menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah (Chandran *et al.*, 2016).

Glukosa dalam darah mengontrol laju transkripsi dan stabilitas mRNA insulin melalui faktor transkripsi seperti PDX-1, MafA, dan Beta2 (Mandal, 2019). PDX-1 mengatur ekspresi gen di pankreas yang diperlukan untuk mempertahankan identitas dan fungsi pankreas termasuk insulin, transporter glukosa 2, glukokinase, islet amyloid polipeptida dan somastotatin (Melloul *et al.*, 2002).

Kadar glukosa dalam darah yang tinggi dapat menyebabkan glukotoksisitas (toksisitas terkait gula) atau lipotoksisitas (toksisitas terkait lemak) (Mandal, 2019). Kadar gula darah tinggi (hiperglikemia) menyebabkan stress oksidatif yang menyebabkan aktivasi dari jalur protein JNK dan c-Jun. Aktivasi dari kedua protein tersebut menyebabkan translokasi PDX-1, yang juga berakibat pada tidak akan terjadinya transkripsi insulin (Kaneto dan Matsuoka, 2013).

Saat ini terapi diabetes menggunakan pengobatan herbal diyakini cukup efektif, menghasilkan sedikit hingga tidak terdapat efek berbahaya secara klinis, serta biaya yang relatif terjangkau dibandingkan dengan agen antidiabetik sintetis (Hung *et al.*, 2012). Biji melinjo memiliki kualitas antioksidan dan antibakteri yang tinggi serta diketahui mengandung senyawa polifenol dalam jumlah besar dan dapat memperbaiki penyakit seperti diabetes dan obesitas (Oniki, *et al.*, 2020). Berdasarkan pemaparan di atas, maka penulis tertarik melakukan penelitian mengenai potensi ekstrak biji melinjo (EBM) terhadap kadar glukosa, insulin, densitas sel Langerhans dan ekspresi protein PDX-1 tikus Sprague Dawley (SD) jantan yang diinduksi Streptozotocin (STZ) sebagai model DM.

1.5.2 Hipotesis Penelitian

Hipotesis penelitian berdasarkan latar belakang dan kerangka pemikiran penelitian EBM terhadap glukosa darah, insulin, densitas sel Langerhans, dan ekspresi PDX1 pada tikus yang diinduksi STZ, adalah:

1. EBM mengandung berbagai senyawa fitokimia
2. EBM dapat menurunkan kadar glukosa tikus SD yang diinduksi STZ
3. EBM dapat meningkatkan kadar insulin tikus SD yang diinduksi STZ
4. EBM dapat meningkatkan meningkatkan densitas sel pulau Langerhans pankreas tikus SD yang diinduksi STZ
5. EBM dapat meningkatkan ekspresi PDX-1 sel pulau Langerhans pankreas