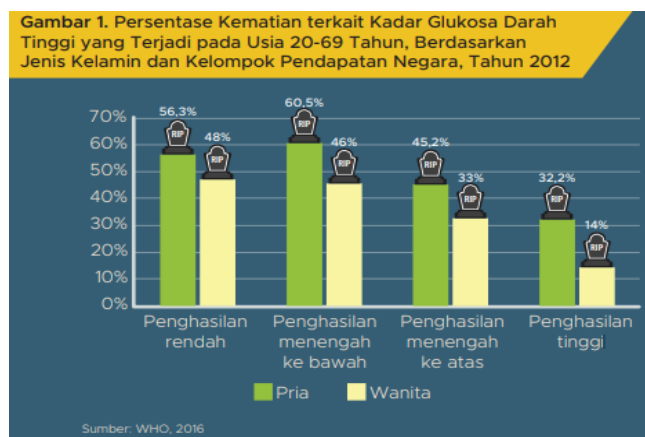


BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Angka kejadian DM terus meningkat secara konstan. Sekitar 10% populasi dunia terserang DM. 366 juta penduduk dunia pada tahun 2030 diprediksi menderita DM dan didominasi oleh diabetes melitus tipe 2. DM tidak hanya menjadi masalah negara maju saja tetapi juga di negara berkembang seperti Indonesia. Proyeksi statistik jumlah penderita DM di Indonesia menyatakan akan terjadinya peningkatan dari 5.6 juta pada tahun 2001 menjadi 8.2 juta pada tahun 2020 (Eva Decroli, 2019)



Gambar 1. Persentase Kematian terkait Hiperglikemia di Dunia

The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) menunjukkan bahwa kontrol ketat terhadap glukosa darah efektif dalam menurunkan komplikasi klinis secara signifikan. Namun, kontrol optimal terhadap glukosa darah saja tidak dapat mencegah komplikasi. Hal ini menunjukkan bahwa strategi pengobatan alternatif tetap dibutuhkan. Terapi-terapi yang tersedia untuk DM meliputi terapi insulin dan agen-agen hipoglikemik lainnya tidak dapat dipisahkan dari berbagai efek samping dan kegagalan untuk mencegah komplikasi secara signifikan. Oleh karena itu, dibutuhkan pengobatan alternatif yang murah dan memiliki efek samping yang minimal. Salah satu tanaman herbal yang berperan sebagai

antioksidan diantaranya adalah daun mangkokan (*Nothopanax scutellarium*). (Ebaid *et al.*, 2019)

Efek stress oksidatif dan peningkatan radikal bebas pada diabetes mellitus akan berdampak terhadap kerusakan beberapa senyawa dan selanjutnya akan merusak metabolisme sehingga menimbulkan reaksi komplikasi berupa kerusakan jaringan, baik mikrovaskular ataupun makrovaskular yang akan menyebabkan disfungsi endotel. Berdasarkan hal tersebut, betapa pentingnya suatu keseimbangan senyawa dalam tubuh manusia. Seimbang oksidan, Seimbang antioksidan, seimbang kadar gula darah agar terhindar dari hiperglikemia. (Ighodaro, Adeosun and Akinloye, 2017)

Endotelium berfungsi mengatur tonus vaskular, mencegah trombosis, mengatur aktivitas sistem fibrinolisis, mencegah perlekatan leukosit dan mengatur pertumbuhan vaskular. Substansi vasoaktif yang dikeluarkan endotel yang memiliki efek vasodilator antara lain *nitric oxide* (NO) yang juga disebut *endothelial-derived relaxing factor* (EDRF). *Nitric oxide* merupakan suatu faktor vasodilatasi dari sel endotel pada pembuluh arteri. Produksi NO dari endotel dipengaruhi oleh kadar homosistein plasma yang berpengaruh pada dilatasi mikrovaskular. Berkurangnya aktivasi NO sintase (eNOS) endotel menyebabkan terjadinya vasokonstriksi. Substansi vasokonstriktor yang dihasilkan antara lain endothelin, *platelet activating factor* (PAF), angiotensin II, prostaglandin H₂, trombin dan menstimulasi pertumbuhan dengan dihasilkannya *Platelet growth-derived factor* (PGDF), *fibroblast growth factor* (FGF-1). (Eva Decroli, 2019)

Etil asetat yang merupakan pelarut semi polar mampu menarik senyawa-senyawa dengan rentang polaritas lebar dari polar hingga nonpolar. Etil asetat dibuat melalui reaksi esterifikasi Fischer dari asam asetat dan etanol. Ester diturunkan dari asam karboksilat mengandung gugus -COOH. (Putri, Warditiani and Larasanty, 2013)

Aloksan merupakan senyawa yang memiliki sifat diabetogenik dan bersifat toksik terutama pada sel beta pankreas dan bila diberikan pada hewan coba yaitu tikus maka akan menyebabkan tikus tersebut menjadi diabetes. Mekanisme aksi dari aloksan yang menyebabkan terjadinya kerusakan sel beta

pankreas yaitu masuk ke dalam sel beta pankreas terlebih dahulu kemudian diserap oleh sel beta pankreas. Kemampuan penyerapan zat dari aloksan oleh sel beta pankreas akan menentukan tingkat toksisitas dan juga sifat diabetogenik. Aloksan mengakibatkan kerusakan sel beta pankreas dengan cara mengaktifkan oksigen reaktif (ROS) yang dimulai oleh reaksi reduksi dari aloksan. Aloksan memiliki aktivitas yang tinggi terhadap senyawa seluler yang mengandung gugus -SH, sistein dan juga senyawa *sulfhidril* yang terikat protein. Hasil dari reduksi aloksan yaitu asam dialurat yang nantinya direoksidasi menjadi aloksan seperti semula dan akan membentuk siklus reaksi redoks yang nantinya akan menghasilkan radikal superoksida. Radikal superoksida tersebut akan mengalami dismutasi yaitu menjadi hidrogen peroksida. (Ighodaro, Adeosun and Akinloye, 2017)

Target dari ROS yaitu DNA dari sel – sel pulau Langerhans pada pankreas. Aloksan juga bisa meningkatkan konsentrasi ion kalsium bebas sistolik pada sel beta. pankreas yang nantinya akan mengakibatkan terjadinya depolarisasi dari sel beta pankreas. Nekrosis yang terjadi pada sel beta pankreas diduga terjadi karena proses depolarisasi membran sel beta pankreas akibat dari induksi aloksan. Perubahan yang terjadi pada pankreas akibat dari induksi aloksan yaitu terjadinya penyusutan ukuran pada pulau Langerhans serta inti sel mengalami piknotik yang menandai terjadinya nekrosis. Nekrosis menyebabkan perubahan lisis yang melibatkan sitoplasma sel yang memiliki ciri yaitu terdapat bentukan vakuola, namun perubahan yang paling jelas terjadi pada inti sel yaitu kematian sel yang biasanya terlihat menyusut , batas tidak jelas serta berwarna gelap atau biasa disebut dengan piknosis. (Eva Decroli, 2019).

Daun Mangkokan (*Nothopanax scutellarium*) memiliki berbagai kandungan fitokimia seperti flavonoid dan saponin, dimana senyawa tersebut memiliki aktifitas antioxidant yang dapat memperbaiki stress oksidatif pada tubuh. Beberapa penelitian sebelumnya telah dilakukan untuk mengeksplorasi efek farmakologis lainnya dari tanaman ini seperti efek penumbuh rambut, penyembuhan luka, dan antibakteri. Pengobatan dan pencegahan DM Berfokus pada inhibisi timbulnya stress oksidatif, seperti penggunaan antioksidan untuk

mengantisipasi efek radikal bebas. Hidrogen Peroksida (H_2O_2) merupakan salah satu radikal bebas toksik. Katalase sebagai antioksidan endogen memiliki peran utama dalam mengontrol konsentrasi H_2O_2 dengan mengkatalisis H_2O_2 menjadi Oksigen dan air sehingga bersifat non-toksik. Namun, belum ada penelitian sebelumnya yang mengeksplorasi diteliti efek-efek farmakologisnya, salah satu diantaranya efek anti-hiperglikemik. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi dan menganalisis pengaruh dari Fraksi Etil asetat Mangkokan (*Nothopanax scutellarium*), terhadap diabetes Mellitus dengan menggunakan tikus putih (*Rattus norvegicus*) sebagai hewan coba. Hasil penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan nilai guna dari Daun Mangkokan (*Nothopanax scutellarium*), dan mengembangkan produk siap pakai berbahan alam Indonesia. (Via Rifkia, Mahdi Jufri, 2017).

Berdasarkan uraian diatas, maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian “Pengaruh Fraksi Etil Asetat Ekstrak Daun Mangkokan (*Nothopanax scutellarium*) terhadap kadar gula darah, malondialdehyde, ekspresi insulin di sel β pankreas dan Histopatologi pancreas pada Tikus Hiperglikemia”.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dari latar belakang di atas, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah bagaimanakah Pengaruh Fraksi Etil Asetat Ekstrak Daun Mangkokan (*Nothopanax scutellarium*) terhadap kadar gula darah, malondialdehyde, ekspresi insulin di sel β pankreas dan histopatologi pankreas pada Tikus Hiperglikemia. .

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk menganalisis Pengaruh Fraksi Etil Asetat Ekstrak Daun Mangkokan (*Nothopanax scutellarium*) terhadap kadar gula darah, malondialdehyde, ekspresi insulin di sel β pankreas dan Histopatologi pancreas pada Tikus Hiperglikemia.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui kadar total flavonoid Fraksi Etil Asetat Ekstrak Daun Mangkokan (*Nothopanax scutellarium*)

2. Untuk mengetahui kadar antioksidan Fraksi Etil Asetat Ekstrak Daun Mangkokan (*Nothopanax scutellarium*)
3. Untuk menganalisis pengaruh dosis yang paling efisien pemberian Fraksi Etil Asetat Ekstrak Daun Mangkokan (*Nothopanax scutellarium*) dalam menurunkan kadar gula darah puasa pada tikus hiperglikemia
4. Untuk menganalisis pengaruh lama pemberian Fraksi Etil Asetat Ekstrak Daun Mangkokan (*Nothopanax scutellarium*) dalam menurunkan kadar gula darah puasa pada tikus hiperglikemia
5. Untuk menganalisis pengaruh pemberian Fraksi Etil Asetat Ekstrak Daun Mangkokan (*Nothopanax scutellarium*) terhadap kadar malondialdehyde (MDA) pada tikus hiperglikemia
6. Untuk mengetahui pengaruh pemberian Fraksi Etil Asetat Ekstrak Daun Mangkokan (*Nothopanax scutellarium*) terhadap ekspresi insulin di sel β pankreas pada tikus hiperglikemia
7. Untuk mengetahui pengaruh pemberian Fraksi Etil Asetat Ekstrak Daun Mangkokan (*Nothopanax scutellarium*) dalam memperbaiki histopatologi jaringan pankreas pada tikus hiperglikemia

1.4. Manfaat Penelitian

1. Memberikan informasi bagaimana mengatasi Diabetes mellitus dengan memanfaatkan tanaman herbal .
2. Memberikan pengetahuan tentang manfaat pemberian Fraksi Etil Asetat Ekstrak Daun Mangkokan (*Nothopanax scutellarium*) terhadap kadar gula darah, malondialdehyde, ekspresi insulin di sel β pankreas, dan Histopatologi pancreas.
3. Dapat dipergunakan oleh industri farmasi dalam memproduksi sediaan obat dan para klinisi untuk menggunakan sediaan Fraksi Etil Asetat Ekstrak Daun Mangkokan (*Nothopanax scutellarium*) yang formulasinya lebih baik.