

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG

Diabetes melitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya. Diabetes melitus (DM) saat ini menjadi salah satu ancaman kesehatan global. Berbagai penelitian epidemiologi menunjukkan adanya kecenderungan peningkatan angka insidensi dan prevalensi DM tipe 2 di berbagai penjuru dunia. Organisasi WHO (*World Health Organization*) memprediksi adanya peningkatan jumlah pasien DM tipe 2 yang cukup besar pada tahun-tahun mendatang. Badan kesehatan dunia WHO memprediksi kenaikan jumlah pasien DM tipe 2 di Indonesia dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030. Prediksi *International Diabetes Federation* (IDF) juga menunjukkan bahwa pada tahun 2019 - 2030 terdapat kenaikan jumlah pasien DM dari 10,7 juta menjadi 13,7 juta pada tahun 2030 (Perkeni, 2021).

Berdasarkan data Badan Pusat Statistik Indonesia tahun 2003, diperkirakan penduduk Indonesia yang berusia di atas 20 tahun sebanyak 133 juta jiwa, dengan prevalensi DM sebesar 14,7% pada daerah *urban* dan 7,2% pada daerah *rural*, sehingga diperkirakan pada tahun 2003 didapatkan 8,2 juta pasien DM di daerah rural. Berdasarkan pola pertambahan penduduk, diperkirakan bahwa pada tahun 2030 nanti akan ada 194 juta penduduk yang berusia diatas 20 tahun dan dengan asumsi prevalensi DM pada urban (14,7%) dan rural (7,2%), maka diperkirakan terdapat 28 juta pasien diabetes di daerah urban dan 13,9 juta di daerah rural. Laporan hasil Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2018 oleh Departemen Kesehatan menunjukkan peningkatan prevalensi DM menjadi 8,5% (Perkeni, 2021).

Komplikasi yang terjadi akibat penyakit DM dapat berupa gangguan pada pembuluh darah baik makrovaskular maupun mikrovaskular, serta gangguan pada

1

sistem saraf atau neuropati. Gangguan ini dapat terjadi pada pasien DM tipe 2 yang sudah lama menderita penyakit atau DM tipe 2 yang baru terdiagnosis. Komplikasi makrovaskular umumnya mengenai organ jantung, otak dan pembuluh darah, sedangkan gangguan mikrovaskular dapat terjadi pada mata dan ginjal. Keluhan neuropati juga umum dialami oleh pasien DM, baik neuropati motorik, sensorik ataupun neuropati otonom (Perkeni, 2021).

Diabetes melitus ditandai dengan kondisi hiperglikemia kronis yang disertai abnormalitas metabolisme karbohidrat, lipid, protein dan berkaitan dengan defisiensi insulin. Kondisi hiperglikemia kronis akan mengakibatkan meningkatnya produksi radikal bebas sehingga terjadilah stres oksidatif. Stres oksidatif adalah peristiwa dimana radikal bebas yang berupa molekul reaktif, yang muncul melalui suatu reaksi biokimiawi dari sel normal merusak membran sel dan menyebabkan berbagai gangguan fungsi tubuh. Radikal bebas dalam tubuh akan menyebabkan kerusakan DNA, karbohidrat, protein dan lipid (Anita, 2019).

Stres oksidatif merupakan salah satu komponen pada mekanisme kerusakan jaringan pada manusia. Melalui mekanisme *polyol pathway*, autooksidasi glukosa, serta glikasi protein, tingginya kadar gula darah dapat mengakibatkan peningkatan produksi radikal bebas dan menyebabkan reaksi lipid peroksida dengan menghasilkan malondialdehid (MDA). MDA dapat meningkat pada serum maupun jaringan. Malondialdehid terbentuk dari peroksidasi lipid (*lipid peroxidation*) pada membran sel yaitu reaksi radikal bebas (radikal hidroksil) dengan *poly unsaturated fatty acid* (PUFA). Peningkatan MDA ini menandakan adanya proses peroksidasi lemak yang berpotensi besar terjadinya komplikasi baik mikro maupun makrovaskular (Marjani, 2018).

Salah satu produk sampingan pada penyakit DM adalah radikal bebas ataupun *Reactive Oxygen Species* (ROS). ROS adalah senyawa oksigen yang tidak stabil dan sangat reaktif disebabkan karena mengandung satu elektron yang tidak berpasangan pada orbital terluarnya. Untuk dapat mencapai kestabilan atom atau molekulnya, ROS cenderung menarik elektron dari molekul-molekul penting disekitarnya seperti dari protein, lipid, dan DNA (Parwata, 2015).

2

Pada kondisi DM terjadi peningkatan produksi ROS (Kristina, 2015). Keberadaan ROS di dalam tubuh secara fisiologis diimbangi dengan mekanisme pertahanan endogen, dengan memproduksi suatu zat yang mempunyai pengaruh sebagai anti radikal bebas yang disebut antioksidan, akan tetapi jika peningkatan produksi ROS melebihi sistem pertahanan tubuh, maka terjadilah stres oksidatif. Pada kondisi stres oksidatif, ROS yang tinggi akan meningkatkan aktivitas enzim antioksidan untuk menetralkan ROS sehingga jumlahnya dalam tubuh menjadi berkurang. Telah terbukti bahwa pada tikus putih yang mengalami stres oksidatif mengalami penurunan secara nyata kadar enzim SOD dan GPx dalam serum, hati, testes dan jantung (Volpe, 2018).

Antioksidan merupakan senyawa protektif yang dapat menonaktifkan ROS dengan cara mendonorkan elektronnya. Antioksidan yang terdapat secara alami di dalam tubuh disebut antioksidan endogen, diantaranya adalah *superoxide dismutase* (SOD), dan *glutathione peroxidase* (GPx). *Superoxide dismutase* (SOD) adalah suatu enzim antioksidan endogen yang berperan melindungi sel dari stres oksidatif. Enzim SOD memiliki kemampuan mengkatalisis ion radikal superoksida (O_2^-) menjadi hidrogen peroksida (H_2O_2) dan molekul oksigen O_2 (Gusti, 2021).

Gangguan sinyal insulin pada kondisi diabetes nefropati mempengaruhi fosforilasi protein pada aktivasi reseptor insulin menghasilkan fosforilasi protein kinase B (Akt), yang merupakan protein penting dalam kelangsungan hidup. Protein kinase B (Akt) yang terfosforilasi menunjukkan hasil yang berbeda yaitu Akt yang dihasilkan lebih rendah pada kondisi DM dan peningkatan apoptosis (Setiasih, 2016).

Pita protein yang ditemukan pada kondisi normal mengalami kehilangan pada kondisi DM tipe dua. Hal ini berhubungan dengan fungsi protein tersebut dalam metabolisme dalam tubuh. Produk protein yang terdapat dalam organ dalam kondisi normal berhubungan dengan gen yang dikodekan untuk melaksanakan fungsinya, contohnya gen STAT (*protein coding*) protein dengan berat molekul sekitar 90kDa tidak ditemukan pada kelompok DM tipe 2. STAT1 memiliki fungsi sebagai protein transkripsi. Kehilangan beberapa pita protein disebabkan karena resisten insulin. Pada penelitian ini menggunakan hewan model DM tipe 2 (DMT2)

3

yang patologisnya berupa resistensi insulin (Fatchiyah, 2018). Resistensi Insulin memiliki efek terhadap metabolisme asam amino dan metabolisme protein. Menurut hasil penelitian (Menge, 2010) pada kasus DMT2 menunjukan defisit beberapa asam amino. Defisit asam amino yang terjadi pada kondisi DMT2 berkontribusi terhadap protein yang terbentuk, sehingga menunjukkan pita protein yang berbeda pada DMT2 dibandingkan dengan kontrol. Hasil penelitian dari Pereira et al., (2008) melaporkan pada DMT2 dengan resisten insulin mempengaruhi metabolisme protein. Resistensi insulin menghambat stimulasi sintesis protein.

Indonesia merupakan negara yang sangat kaya akan ragam floranya. Keadaan ini sangat menguntungkan bagi masyarakat kita dalam melakukan terapi menggunakan obat tradisional. Terapi dengan menggunakan tanaman obat ini sangat populer pada masyarakat kita dewasa ini, karena efek sampingnya sedikit, murah dan mudah didapat (Parwata, 2015). Salah satu tanaman yang digunakan masyarakat adalah tanaman sambung nyawa (*Gynura procumbens*). Sambung nyawa merupakan tanaman yang banyak tersebar di wilayah Asia Tenggara terutama di daerah melayu seperti Thailand, Malaysia, dan Indonesia (Fadli, 2015).

Daun sambung nyawa (*Gynura procumbens*) mempunyai kandungan senyawa yang memiliki aktivitas menurunkan kadar glukosa darah adalah kaempferol, quercetin, rutin (quercetin-3-O-rutinoside), astragalol (kaempferol-3-O-glucoside) dan kaempferol-3-O-rutinoside. Senyawa tersebut merupakan flavonoid golongan flavonol dan bentuk glikosid (Aprilani, 2019). Flavonoid seperti kaempferol dan quercetin, serta rutin telah terbukti mempunyai aktivitas antihiperglikemia, Daun sambung nyawa terdapat senyawa aktif glikosida yang dibutuhkan untuk mengkatalisasi proses konversi melalui pembentukan fungsi adiogenik dalam membantu sel-sel beta pankreas, dimana sel-sel beta pankreas tidak dapat memproduksi insulin yang cukup, sehingga menyebabkan kadar gula darah di dalam darah naik dan tidak terserap oleh sel di dalam tubuh. Kandungan senyawa glikosida dapat berfungsi kembali dengan baik dan menghasilkan insulin yang cukup untuk mengendalikan kadar gula dalam darah (Asriani, 2017).

4

Penelitian yang dilakukan yang berjudul uji in vivo ekstrak etanol daun sambung nyawa (*Gynura procumbens*) terhadap penurunan kadar gula darah (mus musculus) dapat menurunkan kadar glukosa darah, meningkatkan aktivitas *superoxide dismutase* (SOD) dan *glutathione peroxidase* (GPX), memperbaiki profil protein organ ginjal, mengukur nilai mediator proinflamasi (TNF- α , dan Interleukin-6 dan Interleukin-8), histopatologi organ pankreas, serta menurunkan kadar *malondialdehyde* (MDA) pada tikus strain wistar diinduksi streptozotocin.

1.2 RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan uraian latar belakang diatas, maka dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut: Apakah pemberian ekstrak daun sambung nyawa (*Gynura procumbens*) dapat menurunkan kadar glukosa darah, meningkatkan aktivitas *superoxide dismutase* (SOD) dan *glutathione peroxidase* (GPX), memperbaiki profil protein organ ginjal, mengukur nilai mediator proinflamasi (TNF- α , dan Interleukin-6 dan Interleukin-8), histopatologi organ pankreas, serta menurunkan kadar *malondialdehyde* (MDA) pada tikus strain wistar diinduksi streptozotocin.

1.3 TUJUAN PENELITIAN

1.3.1 TUJUAN UMUM

Untuk melihat efek pemberian ekstrak daun sambung nyawa (*Gynura procumbens*) dalam menurunkan kadar glukosa darah, meningkatkan aktivitas *superoxide dismutase* (SOD) dan *glutathione peroxidase* (GPX), memperbaiki profil pita protein organ ginjal, mengukur nilai mediator proinflamasi (TNF- α , dan Interleukin-6 dan Interleukin-8), histopatologi organ pankreas, serta menurunkan kadar *malondialdehyde* (MDA) pada tikus strain wistar diinduksi streptozotocin.

5

1.3.2 TUJUAN KHUSUS

1. Menilai kadar *superoxide dismutase* (SOD) setelah diberikan ekstrak daun sambung nyawa (*Gynura procumbens*) pada tikus strain wistar yang diinduksi streptozotocin.
2. Menilai kadar *glutathione peroxidase* (GPX) setelah diberikan ekstrak daun sambung nyawa (*Gynura procumbens*) pada tikus strain wistar yang diinduksi streptozotocin.
3. Menilai kadar *malondialdehyde* (MDA) setelah diberikan ekstrak daun sambung nyawa (*Gynura procumbens*) pada tikus strain wistar yang diinduksi streptozotocin.
4. Menilai profil pita protein organ ginjal setelah diberikan ekstrak daun sambung nyawa (*Gynura procumbens*) pada tikus strain wistar yang diinduksi streptozotocin.
5. Menilai mediator proinflamasi (TNF- α , dan Interleukin-6 dan Interleukin-8) setelah diberikan ekstrak daun sambung nyawa (*Gynura procumbens*) pada tikus strain wistar yang diinduksi streptozotocin.
6. Menilai histopatologi organ pankreas setelah diberikan ekstrak daun sambung nyawa (*Gynura procumbens*) pada tikus strain wistar yang diinduksi streptozotocin.

1.4 MANFAAT PENELITIAN

1. Menambah pengetahuan dan wawasan peneliti mengenai pengaruh pemberian ekstrak daun sambung nyawa (*Gynura procumbens*) dalam menurunkan kadar glukosa darah, meningkatkan aktivitas *superoxide dismutase* (SOD) dan *glutathione peroxidase* (GPX), memperbaiki profil protein organ ginjal, mengukur nilai mediator proinflamasi (TNF- α , dan Interleukin-6 dan Interleukin-8), serta menurunkan kadar *malondialdehyde* (MDA) pada tikus strain wistar diinduksi streptozotocin.
2. Jika sudah terbukti bermanfaat pada hewan coba, diharapkan pemberian daun sambung nyawa (*Gynura procumbens*) dapat dikembangkan dalam penelitian

6

selanjutnya untuk dapat membantu penyembuhan diabetes melitus pada manusia sehingga dapat dimanfaatkan oleh masyarakat luas.

3. Memberi informasi pada pengampu kebijakan, peneliti lain dan masyarakat untuk memanfaatkan daun sambung nyawa (*Gynura procumbens*) untuk terapi diabetes melitus.

7