

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit metabolik yang ditandai dengan gejala hiperglikemia akibat gangguan sekresi insulin. Gangguan fungsi sel beta pankreas dan resistensi insulin terjadi akibat obesitas dan gangguan metabolisme terkait. Hormon insulin berfungsi memanfaatkan glukosa sebagai sumber energi dan mensintesis lemak, terjadinya defisiensi insulin disebabkan oleh pankreas tidak mampu lagi mensekresi insulin. Jenis diabetes melitus yang paling umum adalah diabetes melitus tipe 2. (Damanik & Lim, n.d.)

Diabetes merupakan penyakit metabolik dengan manifestasi hiperglikemia yang khas, seperti polidipsia, polifagia, poliuria, gangguan penglihatan dan berat badan. Dengan meningkatnya asupan makanan berkalori tinggi dan gaya hidup sedentary, jumlah penderita diabetes meningkat drastis. Berdasarkan statistik dari Organisasi Kesehatan Dunia pada tahun 2016, 422 juta orang menderita diabetes pada tahun 2014, dan angka kejadiannya telah meningkat secara substansial sejak tahun 1980. Hal ini tidak lagi terlihat secara khusus dan umum di daerah-daerah yang makmur, karena prevalensinya di daerah-daerah yang relatif terbelakang meningkat lebih cepat. Diabetes umumnya dibagi menjadi empat kategori: diabetes tipe 1 (T1DM) (penghancuran sel β autoimun yang biasanya disertai dengan defisiensi insulin absolut), diabetes tipe 2 (T2DM) (penurunan bertahap sekresi insulin sel β), diabetes gestasional, dan diabetes gestasional. jenis diabetes tertentu. Ini adalah penyakit kronis yang dapat merusak jantung, pembuluh darah, permukaan mata, saraf, dan sistem muskuloskeletal secara bertahap dan telah menjadi penyebab utama gagal ginjal dan kebutaan, Suntikan insulin dan agen hipoglikemik oral selalu digunakan untuk menurunkan kadar glukosa darah. Selain itu, manajemen gaya hidup juga direkomendasikan secara mendasar. (Liu et al., 2021)

International Diabetes Federation (2019) melaporkan Indonesia sebagai negara ke-7 dengan penderita diabetes tertinggi di dunia, dan 90% diantaranya menderita diabetes melitus tipe 2 (T2DM). Penatalaksanaan T2DM menggunakan α -glucosidase inhibitor (AGI) sebagai salah satu agen antidiabetik oral yang paling aman. AGI bekerja dengan menghambat enzim α -glukosidase, yang menunda perjalanan karbohidrat ke dalam aliran darah, sehingga

menurunkan kadar glukosa darah postprandial (Amiri et al., 2015). AGI secara alami dapat ditemukan di banyak tanaman Indonesia, seperti serai, jahe dan teh hitam Serai (*Cymbopogon citratus*) merupakan bahan makanan Indonesia yang umum digunakan dalam teh dan ramuan tradisional. Aktivitas antihiperglikemik ekstrak air serai kering semprot dikonfirmasi melalui metode *in-vitro* dan *in-vivo* (Santoso et al., 2021)

Prevalensi diabetes melitus di Indonesia terus meningkat dari waktu ke waktu. Pada tahun 2021, diperkirakan terdapat sekitar 19,5 juta orang yang didiagnosis menderita diabetes, yang menyumbang prevalensi komparatif berdasarkan usia sebesar 10,6%. Diperkirakan pada tahun 2024, populasi penderita diabetes di Indonesia diperkirakan akan mencapai 9,5 juta orang (Jamil & Hilmy, 2023). Sejalan dengan terus meningkatnya kasus DM di seluruh dunia, banyak obat antidiabetik konvensional tersedia tanpa resep dan penemuan obat-obatan terbaru terus membanjiri, terutama di negara-negara maju dan masyarakat industri. Meskipun demikian, obat ini perlu digunakan dengan hati-hati karena toksisitas dan efek samping yang menyebabkan penurunan fungsi ginjal serta hipoglikemia, asidosis laktat, perut kembung, diare, penyakit hati, gagal jantung, dan pankreatitis pada pasien (Perumal et al., 2022) . Pemerintah Indonesia mendorong penelitian tentang obat herbal untuk menggantikan obat yang memiliki efek samping dan melakukan pendekatan kajian ilmiah mengenai khasiat dan keamanannya (Purwadianto et al., 2012)..

Indonesia berada di posisi kelima di dunia dengan jumlah penderita DM yaitu 19,5 juta jiwa. DM juga dikenal sebagai penyakit yang sangat mahal dan memberikan beban yang sangat besar bagi perekonomian negara, dimana pengeluaran pengobatan seorang penderita diabetes dua kali lipat dibandingkan dengan orang non-diabetes. Sejalan dengan terus meningkatnya kasus DM di seluruh dunia, banyak obat antidiabetik konvensional tersedia tanpa resep dan penemuan obat-obatan terbaru terus membanjiri, terutama di negara-negara maju dan masyarakat industri. Meskipun demikian, obat ini perlu digunakan dengan hati-hati karena toksisitas dan efek samping yang menyebabkan penurunan fungsi ginjal serta hipoglikemia, asidosis laktat, perut kembung, diare, penyakit hati, gagal jantung, dan pankreatitis pada pasien (Perumal et al., 2022). Pemerintah Indonesia mendorong penelitian tentang obat herbal untuk menggantikan obat yang memiliki efek samping dan melakukan pendekatan kajian ilmiah mengenai khasiat dan keamanannya (Purwadianto et al., 2012). Banyak tanaman telah digunakan untuk pengobatan diabetes melitus dalam sistem pengobatan tradisional di seluruh dunia. pengolahan tanaman menjadi dasar pengobatan

penyakit ini hingga diperkenalkannya insulin pada tahun 1922. Sejumlah artikel ulasan telah diterbitkan mengenai penggunaan tanaman secara tradisional pada diabetes dan efek hipoglikemiknya sudah banyak diteliti (Raman & Lau, 1996).

Cinnamomum verum (Kayu manis), sebagai salah satu rempah paling populer di seluruh dunia, banyak digunakan dalam masakan serta merupakan bahan yang efektif dalam pengobatan tradisional dan tambahan. Menghasilkan aroma dan banyak sifat biologis dari senyawa tersebut disebabkan oleh sinamaldehida dan transsinamaldehida yang dianggap sebagai unsur terpenting kayu manis. Berdasarkan pernyataan yang disebutkan sebelumnya, dalam penelitian ini, kami menguji efek diabetes tipe 1 dan tipe 2 terhadap aktivitas CYP2D1 pada model hewan diabetes melitus. Karena diabetes yang diinduksi streptozotocin (STZ) banyak digunakan pada model hewan dalam studi farmakokinetik, kami memilih model tikus diabetes tipe 1 (menggunakan STZ) dan tipe 2 (menggunakan STZ -nicotinamide) untuk penelitian ini. Di sisi lain, perfusi hati telah diterapkan secara luas dalam penelitian toksikologi dan farmakologi dalam beberapa tahun terakhir. (Neyshaburinezhad et al., 2021).

Kunyit putih (*Curcuma zedoaria*) banyak dibudidayakan di daerah Jawa, khususnya di Jawa Barat, Jawa Timur, terutama di hutan Jati Jawa Tengah karena obat tradisional ini dipercaya warga setempat mempunyai efek samping yang lebih ringan daripada obat modern. Kunyit putih (*Curcuma Zedoaria*) memiliki kandungan zat utama, yaitu kurkumin yang didalamnya mengandung diferuloylmethan sebagai antioksidan alami. Selain itu, kurkumin juga memiliki manfaat sebagai antiinflamasi, antikanker dan antifungal, antidiabetes dan antikolesterol. Peran kurkumin sebagai antikolesterol yaitu bekerja dalam menstimulasi aktivitas enzim kolesterol-7 α hydroxylase yang ada pada sel hati yang dapat meningkatkan katalisasi pada proses perubahan kolesterol menjadi garam empedu pada hati. Hal ini mengakibatkan kadar kolesterol di dalam hati menjadi berkurang dan meningkatkan jumlah reseptor LDL serta LDL yang terikat dalam reseptor hati sehingga terjadi penurunan kolesterol maupun LDL dalam plasma darah. Dari teori di atas, diketahui bahwa kurkumin memiliki khasiat yang sangat baik terutama untuk menurunkan kadar gula darah dan kolesterol. Namun, selain sifat yang sangat baik dari kunyit putih, perlu diteliti dosis tertentu melalui uji toksisitas agar ekstrak dapat digunakan secara aman dan efektif (Wardhani et al., 2022)

Formulasi yang terdiri dari 2 atau lebih dari 2 herbal disebut formulasi polih herbal. Penemuan tanaman herbal yang tidak terhitung jumlahnya dengan berbagai mekanisme antidiabetes mendorong para peneliti untuk menghasilkan berbagai formulasi polih herbal untuk mengatasi DM karena formulasi polih herbal telah terbukti memiliki potensi terapeutik yang lebih baik dan tahan lama dibandingkan dengan ekstrak tanaman secara individu (Zhu et al., 2018) . Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi aktivitas antidiabetik dari kombinasi polih herbal yang terdiri dari ekstrak *Cinnamomum verum* dan *Curcuma zedoaria* dalam jumlah yang sama dan potensi pengembangan kombinasi polih herbal ini menjadi obat farmasi untuk mengobati DM Tipe 2. Setelah terbukti mengandung banyak senyawa antidiabetik esensial, *Curcuma zedoaria* dan *Cinnamomum verum* merupakan tanaman pilihan yang layak untuk dipelajari efek gabungannya terhadap sifat antihiperglikemik guna memenuhi permintaan pengobatan alternatif DM.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah :

1. Bagaimana pemberian ekstrak *Cinnamomum verum* dan *Curcuma zedoaria* mempengaruhi kadar glukosa darah pada tikus dengan hiperglikemia??
2. Apakah pemberian ekstrak *Cinnamomum verum* dan *Curcuma zedoaria* dapat meningkatkan sensitivitas insulin pada tikus dengan hiperglikemia??
3. Bagaimana mekanisme aksi ekstrak *Cinnamomum verum* dan *Curcuma zedoaria* dalam menghambat kerusakan oksidatif pada tikus dengan hiperglikemia??
4. Apakah pemberian kombinasi ekstrak *Cinnamomum verum* dan *Curcuma zedoaria* lebih efektif dalam mengurangi komplikasi hiperglikemia dibandingkan pemberian tunggal pada tikus?
5. Apakah pemberian ekstrak *Cinnamomum verum* dan *Curcuma zedoaria* dapat menekan peradangan pada jaringan pankreas tikus dengan hiperglikemia?

1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian ini merupakan pemanfaatan kombinasi potensi ekstrak *Cinnamomum verum* dan *Curcuma zedoaria*. Sejauh ini telah banyak diketahui secara Tunggal bahwa kedua ekstrak tanaman ini menarik minat para peneliti dalam memanfaatkan berbagai macam bagiannya, sebagai contoh pemanfaatan buah dan biji yang memiliki aktivitas hipoglikemik,

maka diperkirakan kombinasi dari ekstrak keduanya ini memiliki aktivitas hipoglikemik yang jauh lebih besar jika dibandingkan ekstrak tunggal. Tujuan penelitian ini adalah sebagai berikut

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum penelitian ini adalah mengetahui efek hipoglikemik kombinasi dari ekstrak *Cinnamomum verum* dan *Curcuma zedoaria* sebagai modulator hiperglikemia pada tikus

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Untuk mengevaluasi efek pemberian ekstrak *Cinnamomum verum* dan *Curcuma zedoaria* terhadap penurunan kadar glukosa darah pada tikus dengan hiperglikemia.
2. Untuk menentukan apakah pemberian ekstrak *Cinnamomum verum* dan *Curcuma zedoaria* dapat meningkatkan sensitivitas insulin pada tikus dengan hiperglikemia.
3. Untuk menginvestigasi mekanisme aksi ekstrak *Cinnamomum verum* dan *Curcuma zedoaria* dalam menghambat kerusakan oksidatif pada tikus dengan hiperglikemia.
4. Untuk membandingkan efektivitas pemberian kombinasi ekstrak *Cinnamomum verum* dan *Curcuma zedoaria* dengan pemberian tunggal dalam mengurangi komplikasi hiperglikemia pada tikus.
5. Untuk mengevaluasi apakah pemberian ekstrak *Cinnamomum verum* dan *Curcuma zedoaria* dapat menekan peradangan pada jaringan pankreas tikus dengan hiperglikemia.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Sebagai referensi penelitian selanjutnya mengenai pengembangan potensi ekstraksi polyherbal sebagai terapi potensial untuk DM Tipe 2.
2. Sebagai titik pangkal dalam pengembangan obat (drug discovery) khususnya diabetes melitus tipe 2
3. Memaksimalkan potensi tanaman kayu manis maupun temu putih yang selama ini belum pernah dieksplorasi, yang berguna dalam industri Kesehatan.