

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Pankreas merupakan organ aksesori pada sistem pencernaan yang berada di retroperitoneal dan memiliki bentuk pipih seperti spons, berukuran dengan panjang sekitar 12 sampai 15 cm serta tebal 2,5 cm. Pankreas tersusun atas tiga bagian: kepala yang dikelilingi oleh duodenum, bagian tengah atau badan, dan ekor yang tumpul dan runcing di sebelah kiri. Pankreas berperan sebagai kelenjar eksokrin dan endokrin. Pulau-pulau Langerhans pankreas cenderung lebih banyak ditemukan di ekor pankreas, sementara bagian kepala pankreas didominasi oleh jaringan eksokrin. Sekitar 99% dari struktur pankreas merupakan jaringan eksokrin yang mengeluarkan 1.200 sampai 1.500 mL/hari cairan pankreas. Pulau Langerhans pankreas pada bagian endokrin menghasilkan insulin dan glukagon (Saladin et al., 2017).

Diabetes melitus (DM) merupakan sekelompok gangguan metabolisme umum di mana hiperglikemia sebagai ciri utama. Variasi dari jenis diabetes melitus dipengaruhi oleh interaksi yang kompleks antara faktor genetik dan lingkungan (Jameson, 2016). Diabetes melitus adalah suatu kondisi di mana terjadi kerusakan pada sel-sel Langerhans pankreas (berupa nekrosis dan vakuolisasi), sehingga menandakan adanya kerusakan atau penguraian pada sel beta ( $\beta$ ) Langerhans. Dalam keadaan ini, limfosit dapat menembus ke dalam Langerhans pankreas sehingga menunjukkan adanya proses autoimun terhadap sel beta ( $\beta$ ) Langerhans tersebut (Margaretha, 2016). Berdasarkan penyebabnya, faktor-faktor yang memicu hiperglikemia meliputi penurunan sekresi insulin, penggunaan glukosa yang tidak efisien, dan peningkatan produksi glukosa (Jameson, 2016).

Diabetes melitus berkaitan erat dengan obesitas, khususnya tipe 2, dan sebagai faktor risiko dislipidemia, hipertensi, serta penyakit jantung dan pembuluh darah, yang kemudian menjadi komplikasi utama dan penyebab

kematian utama pada individu dengan diabetes melitus tipe 2 (Nurwinda Sari et al., 2018). Selain itu, gaya hidup yang minim aktivitas fisik, berujung pada kelebihan berat badan dan obesitas, merupakan salah satu faktor terjadinya diabetes melitus yang dapat diubah. Faktor risiko lain seperti pola makan yang tidak seimbang, riwayat gangguan toleransi glukosa, atau gangguan pada kadar glukosa darah saat puasa (Ardiani et al., 2021).

Pada diabetes melitus tipe 1, sel-sel beta ( $\beta$ ) pankreas rusak akibat proses autoimun, yang mengakibatkan tidak diproduksinya insulin. Kondisi ini menyebabkan hiperglikemia puasa, di mana hati terus memproduksi glukosa tanpa pengaturan yang tepat. Meskipun glukosa dari makanan beredar dalam darah dan menyebabkan hiperglikemia *postprandial*, hati tidak mampu menyimpan glukosa tersebut. Ketika kadar glukosa darah sangat tinggi, ginjal tidak mampu menyerap kembali glukosa yang telah disaring, sehingga menyebabkan glukosa muncul dalam urine, yang dikenal dengan istilah kencing manis. Proses diuresis osmotik merupakan proses ekskresi glukosa berlebih bersamaan dengan elektrolit berlebih yang mengakibatkan peningkatan frekuensi buang air kecil (poliuria) dan rasa haus yang berlebihan (polidipsia) (Lestari et al., 2021).

Pada diabetes melitus tipe 2, resistensi insulin di sel-sel otot dan hati serta disfungsi sel beta pankreas merupakan patofisiologi kerusakan sentral dari diabetes melitus tipe 2. Penelitian terkini menunjukkan bahwa kegagalan sel beta pankreas terjadi lebih awal dan lebih parah daripada perkiraan sebelumnya. Organ lain yang ikut serta pada diabetes melitus tipe 2, yaitu jaringan lemak (mengalami peningkatan lipolisis), gastrointestinal (mengalami defisiensi inkretin), sel alfa pankreas (mengalami hiperglukagonemia), ginjal (mengalami peningkatan penyerapan glukosa), dan otak (mengalami resistensi insulin) sehingga menyebabkan gangguan toleransi glukosa. Saat ini, tiga jalur patogenesis baru telah diidentifikasi dalam konsep “*ominous octet*,” yang berperan dalam terjadinya hiperglikemia pada diabetes melitus tipe 2 (PERKENI, 2021).

Pasien diabetes melitus memerlukan berbagai perawatan untuk mengurangi risiko komplikasi mikro dan makrovaskular. Obat dari golongan tiazolidindion, seperti pioglitazone, dapat dijadikan sebagai salah satu pilihan dalam terapi diabetes

melitus. Obat ini bekerja dengan meningkatkan sensitivitas terhadap insulin, sehingga mampu mengatasi masalah resistensi insulin dan komplikasinya tanpa menyebabkan hipoglikemia (Malihah & Emelia, 2022). Namun, penggunaan obat golongan ini dapat menimbulkan efek samping seperti edema, peningkatan berat badan, gagal jantung, serta risiko terjadinya patah tulang (Lebovitz, 2019).

Di Indonesia, banyak orang lebih memilih penggunaan obat tradisional sebagai metode pencegahan dan pengobatan berbagai penyakit termasuk diabetes melitus (DM), dibandingkan menggunakan obat-obatan sintetis. Alasannya adalah karena obat-obatan tradisional diklaim memiliki efek samping yang lebih sedikit, harga terjangkau, dan mudah didapatkan. Obat tradisional yang digunakan dapat berupa bahan atau campuran dari tumbuhan, hewan, mineral dan sediaan galenik yang telah lama digunakan secara turun-temurun untuk mengatasi berbagai penyakit, termasuk diabetes melitus (Anam et al., 2023).

Salah satu bahan alami yang dapat digunakan untuk pengobatan diabetes adalah kombinasi dari ikan gabus (*Channa striata*), meniran *Phyllanthus niruri* L.), serta temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) yang tersedia dalam sediaan kapsul bentuk jadi. Ekstrak *Channa striata* dikenal sebagai sumber protein hewani yang kaya akan nutrisi esensial, yang berperan penting dalam meningkatkan stamina tubuh pasca persalinan, operasi, proses pemulihan dari penyakit tertentu, serta memiliki kemampuan anti-inflamasi, antioksidan dan proteksi terhadap tukak lambung (Yulizal et al., 2020). Protein yang terkandung berfungsi sebagai antioksidan yang dapat menghambat aktivitas enzim  $\alpha$ -glukosidase. Enzim ini bertanggung jawab atas perubahan karbohidrat menjadi glukosa. Sehingga menjadikannya efektif dalam membantu mengendalikan kadar glukosa dalam darah (Soniya & Fauziah, 2020).

Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) merupakan tanaman asli Indonesia, yang berpotensi sebagai antidiabetes. Metabolit sekunder yang terkandung dalam temulawak diyakini dapat mengurangi kadar glukosa darah (Nurchayani, 2022). Selain itu, *Curcuma xanthorrhiza* memiliki khasiat seperti anti-inflamasi, antibakteri, antioksidatif, neuroprotektif, nefroprotektif, antitumor, serta aktivitas hepatoprotektif (Rahmat et al., 2021).

Meniran hijau (*Phyllanthus niruri* L.) merupakan tanaman yang dikenal memiliki efek yang mampu meningkatkan sistem imun tubuh atau imunostimulan. Kandungan utamanya meliputi flavonoid, filantin, hipofilantin, damar, serta tanin. Bahan-bahan ini diyakini bermanfaat sebagai diuretik, antioksidan, anti-inflamasi, antidiabetes, antipiretik, serta dapat meningkatkan nafsu makan (Sari et al., 2019). Dalam kegiatan medis, tanaman ini digunakan untuk mengobati berbagai kondisi, seperti batu ginjal, dispepsia, hepatotoksitas, serta memiliki potensi sebagai antihiperlipidemik. Meskipun demikian, studi mengenai potensi antihiperlipidemik dan antioksidan dari meniran (*Phyllanthus niruri* L.) masih terbilang langka (Kumar et al., 2019).

Berdasarkan uraian di atas, ekstrak dari ikan gabus (*Channa striata*), meniran (*Phyllanthus niruri* L.), serta temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) menunjukkan adanya potensi sebagai agen antihiperlipidemik dalam penanganan diabetes melitus. Berdasarkan temuan ini, peneliti menjadi tertarik untuk mengkaji lebih lanjut efek dari ekstrak hewan dan tumbuhan yang diformulasikan dalam sediaan bentuk jadi kapsul kombinasi, sebagai pengobatan alternatif untuk diabetes melitus.

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh dari kombinasi ekstrak ikan gabus (*Channa striata*), meniran (*Phyllanthus niruri* L.), serta temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) dalam memperbaiki kadar glukosa darah dan kadar HbA1c pada tikus model diabetes melitus dengan *high fat diet*?
2. Bagaimana gambaran histopatologi pada pankreas tikus model diabetes melitus dengan *high fat diet*, khususnya terkait ukuran (atrofi) pulau Langerhans pankreas, perubahan inti sel, piknosis inti sel, deskuamasi sel asinar, serta gambaran sitoplasma pulau Langerhans pankreas setelah pemberian kapsul kombinasi ikan gabus (*Channa striata*), meniran (*Phyllanthus niruri* L.), serta temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*)?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui pengaruh kapsul kombinasi ekstrak *Channa striata*, *Phyllanthus niruri* L., serta *Curcuma xanthorrhiza* dalam memperbaiki status glikemik dan gambaran histopatologi pankreas.

#### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui kadar glukosa darah pada tikus model diabetes melitus yang *high fat diet* dengan pemberian kapsul kombinasi ekstrak *Channa striata*, *Phyllanthus niruri* L., serta *Curcuma xanthorrhiza*.
2. Mengetahui kadar HbA1c pada tikus model diabetes melitus yang *high fat diet* dengan pemberian kapsul kombinasi ekstrak *Channa striata*, *Phyllanthus niruri* L., serta *Curcuma xanthorrhiza*.
3. Mengetahui perubahan ukuran (atrofi) pulau Langerhans pankreas, perubahan inti sel, piknosis inti sel, deskuamasi sel asinar, serta gambaran sitoplasma pulau Langerhans pankreas tikus model diabetes melitus yang *high fat diet* dengan pemberian kapsul kombinasi ekstrak *Channa striata*, *Phyllanthus niruri* L., serta *Curcuma xanthorrhiza*.

### **1.4 Manfaat penelitian**

#### **1.4.1 Manfaat bagi ilmu pengetahuan**

Menambah pengetahuan mengenai pengaruh kapsul kombinasi ekstrak *Channa striata*, *Phyllanthus niruri* L., serta *Curcuma xanthorrhiza* dalam penatalaksanaan diabetes melitus. Fokus utama adalah kadar glukosa darah, kadar HbA1c, dan gambaran histopatologi pankreas tikus, terutama ukuran (atrofi) pulau Langerhans pankreas, perubahan inti sel, piknosis inti sel, deskuamasi sel asinar, serta gambaran sitoplasma pulau Langerhans pankreas.

#### **1.4.2 Manfaat bagi masyarakat**

Menjadi alternatif mengobati diabetes melitus dari bahan alam.