

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Angka kejadian diabetes melitus dari tahun ke tahun terus mengalami peningkatan, survei WHO tahun 2005 Indonesia menempati peringkat ke-4 jumlah penderita diabetes terbanyak di dunia setelah India, China, dan Amerika Serikat. Prevalensinya mencapai 8,6 % dari total penduduk dan diperkirakan akan terus meningkat mencapai 21,3 juta penderita di tahun 2030 (Iskandar, 2010). Diabetes melitus merupakan kelompok penyakit metabolik yang ditandai dengan meningkatnya kadar glukosa darah diatas nilai normal karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya (Perkeni, 2011). Faktor penyebabnya antara lain keturunan, perubahan gaya hidup, pertumbuhan populasi, dan pola makan tidak sehat. Penyakit diabetes melitus bersifat menahun dan dapat terjadi pada semua lapisan umur. Diperkirakan 73,7% penderita diabetes tidak terdiagnosa dan tidak memperoleh pengobatan serius (Depkes, 2013). Akibatnya akan memperparah kondisi penderita dan menyebabkan komplikasi - komplikasi yang berakibat fatal.

Pengelolaan dan pencegahan komplikasi pada penderita DM dilakukan melalui pengaturan kadar glukosa yang baik dengan terapi non farmakologis dan farmakologis. Terapi non farmakologis dilakukan dengan pengaturan makanan dan aktivitas fisik. Sedangkan terapi farmakologis dengan menggunakan obat-obat hipoglikemik. Penggunaan obat hipoglikemik kebanyakan berlangsung lama dan menimbulkan efek samping yang tidak diinginkan serta tingginya biaya pengobatan sehingga diperlukan alternatif terapi untuk mengurangi timbulnya beberapa efek samping dan biaya pengobatan. Salah satunya dengan memanfaatkan tanaman yang diketahui berkhasiat hipoglikemik yang berada disekitar kita. Pada tahun 1980 WHO merekomendasikan agar dilakukan

penelitian terhadap tanaman yang memiliki efek hipoglikemik karena penggunaan obat-obat hipoglikemik yang kurang aman (Kumar *et al.*, 2005). Hasil penelitian yang dilakukan Parmar & Kar (2007) menyatakan bahwa ekstrak kulit jeruk manis berpotensi sebagai antidiabetes. Pemberian ekstrak kulit jeruk manis pada mencit jantan dengan dosis 25 mg/kgBB mampu menormalkan kondisi-kondisi merugikan akibat penginduksian aloksan. Kandungan senyawa dalam kulit buah jeruk antara lain flavon glikosida, triterpen, pigmen, flavon polimetoksilat dan flavonoid (Milind & Dev, 2012). Kandungan flavonoid inilah yang diduga memiliki aktivitas antidiabetes. Aksi flavonoid sebagai antidiabetes diduga dengan meregenerasi kerusakan sel beta pankreas (Dheer & Bhatnagar, 2010) dan merangsang sel beta pankreas untuk memproduksi insulin (Kawatu dkk., 2013). Kulit buah kelengkeng mengandung asam galat, flavon glikosida dan hidroksinamat dengan kandungan utama flavon berupa kaempferol dan kuersetin (Jaitrong *et al.*, 2006). Menurut Annida (2011) kandungan fenolik dan flavonoid total dari kulit dan biji buah kelengkeng cukup tinggi dan berpotensi sebagai sumber antioksidan alami. Hasil penelitian praklinis melaporkan bahwa kaempferol mempunyai aktivitas antidiabetes (Montano *et al.*, 2011). Selain itu kuersetin juga ditemukan mempunyai aktivitas menghambat α -glukosidase yang mampu menurunkan kadar glukosa darah (Zhang *et al.*, 2011).

Berdasarkan hal-hal tersebut diatas ternyata kulit buah jeruk manis dan kulit buah kelengkeng yang selama ini hanya berakhir sebagai sampah dari hasil beberapa penelitian-penelitian sebelumnya mempunyai senyawa bioaktif yang dapat dimanfaatkan, salah satunya sebagai antidiabetes. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui aktivitas antidiabetes dari ekstrak kulit buah jeruk manis dan kulit buah kelengkeng terhadap tikus putih jantan galur Wistar yang diinduksi aloksan.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, maka dapat dibuat rumusan masalah yaitu :

1. Apakah ekstrak kulit buah jeruk manis (*Citrus sinensis*) memiliki aktivitas antidiabetes terhadap tikus putih jantan galur Wistar yang diinduksi aloksan?
2. Apakah ekstrak kulit buah kelengkeng (*Euphoria longan* (Lour.) Steud) memiliki aktivitas antidiabetes terhadap tikus putih jantan galur Wistar yang diinduksi aloksan?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan dilakukan penelitian ini adalah :

1. Mengetahui aktivitas antidiabetes ekstrak kulit buah jeruk manis (*Citrus sinensis*) terhadap tikus putih jantan galur Wistar yang diinduksi aloksan.
2. Mengetahui aktivitas antidiabetes ekstrak kulit buah kelengkeng (*Euphoria longan* (Lour.) Steud) terhadap tikus putih jantan galur Wistar yang diinduksi aloksan.

D. Tinjauan Pustaka

1. Diabetes Mellitus

a. Definisi

Diabetes mellitus adalah suatu penyakit atau gangguan metabolisme kronis dengan multi etiologi yang ditandai dengan tingginya kadar gula darah disertai dengan gangguan metabolisme karbohidrat, lipid dan protein sebagai akibat insufisiensi fungsi insulin (WHO, 1999).

b. Diagnosa

Kecurigaan adanya DM perlu ditegakkan apabila terdapat keluhan klasik DM seperti : poliuria, polidipsia, polifagia, dan penurunan berat badan yang tidak

dapat dijelaskan sebabnya. Keluhan lain dapat berupa: badan lemah, kesemutan, gatal, mata kabur, dan disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulvae pada wanita.

Kriteria diagnosis DM yaitu:

1. Terdapat gejala klasik DM dan kadar glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dL
2. Terdapat gejala klasik DM dan kadar glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL
3. Kadar glukosa plasma 2 jam ≥ 200 mg/dL setelah pemberian beban glukosa 75g pada TTGO (Tes toleransi glukosa oral) (Perkeni, 2011).

c. Klasifikasi

Berdasarkan etiologinya diabetes mellitus diklasifikasikan sebagai berikut :

1) Diabetes Mellitus Tipe 1

Sering disebut *Insulin Dependent Diabetes Melitus* (IDDM) atau *juvenil* onset diabetes (Tjay dan Rahardja, 2002). Merupakan diabetes yang jarang atau sedikit populasinya. Pada DM Tipe ini gangguan produksi insulin biasanya karena kerusakan sel-sel β pulau Langerhans yang disebabkan reaksi otoimun. Tapi ada juga yang disebabkan oleh virus, diantaranya virus Cocksakie, Rubella, CMVirus, Herpes, dan lain sebagainya (Muhcid *et al*, 2005). Akibatnya pankreas tidak dapat memproduksi insulin lagi sehingga sel-sel tidak dapat menyerap glukosa dari darah (Tjay dan Rahardja, 2002).

2) Diabetes Mellitus tipe II

Diabetes ini sering disebut *Non Insulin Dependent Diabetes Melitus* (NIDDM). 90-95% dari keseluruhan populasi penderita diabetes merupakan penderita DM Tipe 2, biasanya berusia di atas 45 tahun, tetapi akhir-akhir ini terjadi peningkatan di kalangan remaja dan anak-anak (Muhcid *et al*, 2005). DM tipe 2 diakibatkan oleh resistensi terhadap kerja insulin di jaringan perifer dan dapat juga karena disfungsi sel β yang bermanifestasi sebagai sekresi insulin yang tidak adekuat dalam menghadapi resistensi insulin dan hiperglikemia (Mitchell *et al*, 2006). DM Tipe 2 dipengaruhi oleh kegemukan dan faktor lain seperti pola makan yang salah, proses penuaan, stres berkepanjangan dan tanpa kendali (Tapan, 2005).

3) Diabetes Mellitus Gestasional (kehamilan)

Diabetes Mellitus Gestasional (*GDM = Gestational Diabetes Mellitus*) merupakan penyakit diabetes melitus pada masa kehamilan padahal kadar glukosa darah sebelumnya selalu normal (Tobing, 2009). Umumnya berlangsung sementara, dan terdeteksi pada atau setelah trimester kedua. Sekitar 4-5% wanita hamil diketahui menderita *GDM* (Muhcid *et al.*, 2005). Adanya peningkatan sekresi berbagai hormon disertai pengaruh metabolik terhadap toleransi glukosa merupakan penyebab diabetes mellitus gestasional (Price and Wilson, 1995). Diabetes melitus gestasional bila tidak segera dilakukan pengobatan dengan benar dapat berdampak buruk terhadap janin seperti kelainan bawaan, gangguan pernapasan, bahkan kematian janin (Tobing, 2009).

4) Diabetes Mellitus tipe lain

Tipe ini disebabkan oleh faktor-faktor lain seperti penyakit pankreas, penyakit hormonal, obat-obat/bahan kimia lain, kelainan insulin/reseptornya, sindrom genetik tertentu, dan penyebab lain yang belum diketahui (Tobing, 2009).

d. Terapi farmakologi

Jika perubahan gaya hidup ternyata kurang atau tidak efektif untuk mengendalikan glukosa darah menjadi normal maka dilakukan terapi farmakologi dengan insulin dan obat-obat hipoglikemik oral. Pemberiaanya didasarkan pada tipe DM dan kebutuhan pasien penderita DM .

1) Injeksi Insulin

Insulin diindikasikan untuk penderita DM tipe 1, DM tipe 2 jika dengan terapi lain tidak dapat mengontrol kadar glukosa darah (Muchid *et al.*, 2005). Insulin merupakan hormon polipeptida yang diekskresikan oleh sel β pulau langerhans dalam pankreas (Neal, 2006). Insulin juga dapat diberikan untuk penderita DM yang mendapat nutrisi parenteral, stress berat, diabetes melitus gestasional, sindroma hiperglikemia hiperosmolar non-ketotik, ketoasidosis diabetik, penderita dengan gangguan fungsi ginjal dan hati yang berat serta

pasien yang kontra indikasi terhadap OHO (Obat Hipoglikemik Oral) (Muchid *et al.*, 2005). Efek samping penggunaan insulin antara lain gejala hipoglikemik, reaksi alergi, resistensi, lipodistrofi dan gangguan penglihatan (Tjay dan Rahardja, 2007).

2) Obat Hipoglikemik Oral

Beberapa obat untuk diabetes disebut Obat Hipoglikemik Oral (OHO) yang mempunyai mekanisme aksi masing-masing.

a) Sulfonilurea

Mekanisme kerjanya dengan merangsang pelepasan insulin dari pulau-pulau pankreas sehingga pasien harus mempunyai sel β pankreas yang berfungsi parsial agar obat dapat berefek. Obat golongan sulfonilurea memiliki efek samping kenaikan berat badan dan hipoglikemik. Beberapa contoh obat golongan sulfonilurea antara lain : glikazid, tolbutamid, glipizid dan glibenklamid (Neal, 2006).

b) Biguanid

Contoh obat golongan biguanid adalah metformin. Mekanisme obat ini dengan meningkatkan sensitivitas reseptor insulin sehingga absorpsi glukosa di jaringan perifer meningkat. Mekanisme lain dengan mengurangi glukoneogenesis dalam hati. Efek samping yang sering muncul adalah gangguan lambung-usus (mual, anoreksia, sakit perut dan diare) dan asidosis laktat (Tjay dan Rahardja, 2002).

c) Inhibitor enzim α -glukosidase.

Contoh obat golongan ini adalah akarbose dan miglitol. Mekanismenya dengan menghambat pencernaan penguraian disakarida dan polisakarida menjadi monosakarida, maka glukosa dilepaskan lebih lambat dan absorpsinya ke dalam darah juga kurang cepat, lebih rendah dan merata sehingga memuncaknya kadar gula darah dapat dihindarkan. Efek sampingnya adalah flatulen dan diare (Tjay dan Rahardja, 2002).

d) *Post-prandial glucose regulator* (PPGR).

Contoh obat golongan PPGR adalah repaglinid. Mekanismenya obat golongan ini dengan menstimulasi pelepasan insulin oleh sel β pankreas

segera sesudah makan. Karena durasi kerjanya yang pendek hipoglikemik lebih jarang terjadi bila dibandingkan dengan golongan sulfonilurea. Efek samping yang mungkin terjadi adalah disfungsi hati (Davey, 2005).

e) Tiazolidinedion

Mekanisme kerjanya meningkatkan kepekaan insulin jaringan otot, jaringan lemak dan hati. Sebagai efeknya penyerapan glukosa di jaringan lemak dan perifer meningkat. Mekanisme lain dengan menurunkan kadar trigliserida atau asam lemak bebas dan mengurangi glukoneogenesis dalam hati. Obat golongan ini tidak mendorong pankreas untuk meningkatkan sekresi insulin seperti sulfonilurea (Tjay dan Rahardja, 2002). Contoh obat golongan tiazolidinedion antara lain: rosiglitazon dan pioglitazon. Efek sampingnya adalah hepatotoksisitas (Davey, 2005).

f) Penghambatan DPP-4

Contoh golongan obat Penghambatan DPP-4 antar lain : sitagliptin, vildagliptin. Mekanisme kerjanya dengan penghambatan enzim DPP-4 (*dipeptidyl peptidase-4*) yang dapat menguraikan hormon incretin. Hormon incretin berperan dalam produksi insulin di pankreas dan yang terpenting adalah GLPI dan GIP, yaitu *glucagon-like peptide* dan *glucose-dependent insulintropic polypeptide*. Adanya penghambatan enzim DPP-4 mengurangi penguraian dan inaktivasi incretin, sehingga kadar insulin akan meningkat (Tjay dan Rahardja, 2007).

2. Aloksan

Aloksan (2,4,5,6-tetraoksipirimidin; 2,4,5,6-pirimidinetetrone) adalah suatu substrat derivat pirimidin yang secara luas banyak digunakan untuk menginduksi diabetes pada hewan uji. Mekanisme aksi toksik aloksan pada sel beta pankreas terutama dimediasi oleh produk radikal bebas yang dibentuk dari reaksi redoks. Aloksan dan produk reduksinya, asam dialurik, membentuk siklus redoks dengan formasi radikal superoksida. Radikal ini mengalami dismutasi menjadi hidrogen peroksida. Aksi radikal bebas dengan rangsangan tinggi meningkatkan

konsentrasi kalsium sitosol yang menyebabkan destruksi cepat sel beta pankreas (Rohilla and Ali, 2012). Penelitian mekanisme kerja aloksan secara *in vitro* menunjukkan bahwa aloksan menginduksi pengeluaran ion kalsium dari mitokondria sehingga proses oksidasi sel terganggu. Keluarnya ion kalsium dari mitokondria mengakibatkan hemolisis yang merupakan awal dari matinya sel (Watkins *et al.* 2008).

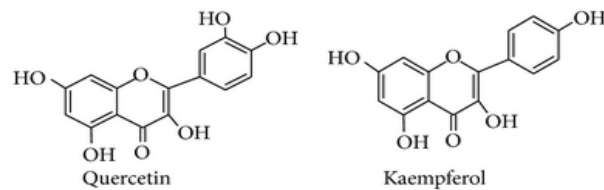
3. Tanaman kelengkeng (*Euphoria longan* (Lour.) Steud)

a. Sistematika

Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Anak kelas	: Dilleniidae
Bangsa	: Sapindales
Suku	: Sapindaceae
Marga	: Euphoria
Jenis	: <i>Euphoria longan</i> (Lour.) Steud
Sinonim	: <i>Euphoria longan</i> Lamk., <i>Dimocarpus longan</i> Lour., <i>Nephelium longana</i> Cambess (Cronquist, 1981).

b. Kandungan

Kulit kelengkeng mengandung senyawa fenolik yaitu asam galat, glikosida flavon dan hidroksinamat dengan kandungan utama flavon berupa kaemferol dan kuersetin (Jaitrong *et al.*, 2006). Sedangkan biji kelengkeng mengandung senyawa fenolik antara lain *corilangim*, asam ellagat dan asam galat (Soong and Barlow, 2005). Selain itu biji kelengkeng juga mengandung asam lemak antara lain asam oleat, asam linoleat, asam palmitat, asam linolenat, asam stearat, asam laurat, asam kaprat, asam miristat dan asam kaprilat (Gustiani, 2008).



Gambar 1. Kuersetin dan kaempferol (Kumar & Pandey, 2013).

c. Manfaat

Akar kelengkeng berkhasiat sebagai pelancar sirkulasi darah dan peluruh kencing. Daun kelengkeng berkhasiat sebagai pereda demam dan antiinflamasi. Kandungan kuersitrin dan kuersetin daun dan bunga kelengkeng dapat dimanfaatkan untuk pengobatan kanker, diabetes, antioksidan dan komponen tambahan obat herbal Cina. Daging buah kelengkeng juga bermanfaat untuk memperkuat limpa, penambah nafsu makan, meningkatkan produksi darah merah, mengobati cacangan, sakit kepala, hernia, keputihan, dan untuk memperlancar proses penyerapan makanan (Gustiani, 2008). Kaempferol mempunyai aktivitas farmakologi antara lain sebagai antioksidan, antiinflamasi, antimikroba, antikanker, kardioprotektif, neuroprotektif, antidiabetik, antiosteoporosis, estrogenik, dan analgesik (Montano *et al.*, 2011).

4. Tanaman jeruk manis (*Citrus sinensis*)

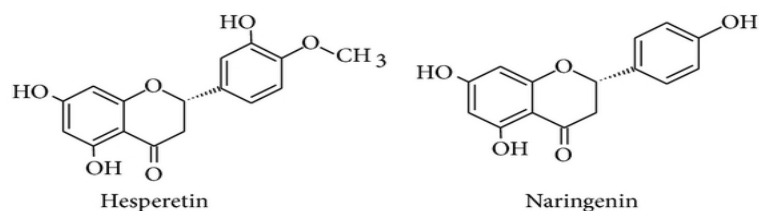
a. Sistematika

Kingdom	: Plantae
Divisi	: spermatophyta
Sub divisi	: Angiospermae
Kelas	: Dicotyledonae
Ordo	: Rutales
Famili	: Rutaceae
Genus	: Citrus
Spesies	: <i>Citrus sinensis</i>

(Rukmana, 2003)

b. Kandungan kimia

Buah jeruk mengandung vitamin B1, B2, B3, B5, B6 dan vitamin C serta mineral seperti kalsium, besi, magnesium, zink dan fosfat. Daun jeruk mengandung terpenoid. Sedangkan bunga jeruk mengandung triterpen dan limonen. Kulit buah jeruk mengandung flavon glikosida, triterpen, pigmen, flavon polimetoksilat dan flavonoid (Milind & Dev, 2012). Flavonoid yang terkandung dalam kulit jeruk manis antara lain hesperidin, narirutin, naringin, eriositrin, kuersetin, sinensetin, naringenin, dan hesperetin (Ghasemi *et al.*, 2009; Arrabi *et al.*, 2004).



Gambar 2. Hesperitin dan naringenin (Kumar & Pandey, 2013).

c. Manfaat

Flavonoid *polimethoxylated* yang terdapat pada kulit jeruk dapat mereduksi kolesterol jahat VLDL hingga 19-27% dan LDL hingga 32-40% (Astawan & Andreas, 2008). Selain itu Kulit buah jeruk manis juga diketahui memiliki aktivitas farmakologis antara lain sebagai antioksidan, antidiabetes, antikanker, antibakteri, cardioprotektor, antihipertensi, antifungi, karminatif dan antihepatotoksik (Parmar *et al.*, 2010; Kumar *et al.*, 2011).

D. Landasan Teori

Kulit buah jeruk manis dilaporkan mengandung flavonoid antara lain hesperidin, narirutin, naringin, eriocitrin, kuersetin, sinensetin, naringenin, dan hesperetin (Ghasemi *et al.*, 2009; Arrabi *et al.*, 2004) dan flavonoid yang dilaporkan terkandung dalam kulit buah kelengkeng adalah kaemferol dan kuersetin (Jaitrong *et al.*, 2006). Flavonoid secara umum dapat meregenerasi kerusakan sel beta pankreas akibat induksi aloksan (Dheer & Bhatnagar, 2010) dan merangsang sel beta pankreas untuk memproduksi insulin (Kawatu dkk.,

2013). Selain itu flavonoid juga dapat berperan sebagai antioksidan dengan mengikat radikal bebas sehingga dapat mengurangi stres oksidatif. Pengurangan stres oksidatif dapat mengurangi resistensi insulin dan mencegah perkembangan disfungsi dan kerusakan sel beta pankreas (Kaempe *et al.*, 2013).

Menurut Zhang *et al.*, (2011) kuersetin memiliki aktivitas menghambat α -glukosidase sehingga dapat menurunkan kadar glukosa darah. Penelitian yang dilakukan oleh Parmar & Kar (2007) melaporkan bahwa ekstrak kulit buah jeruk manis berpotensi sebagai antidiabetes. Pemberian 25 mg/kgBB ekstrak kulit buah jeruk manis mampu menormalkan kondisi-kondisi merugikan pada mencit jantan yang diinduksi aloksan 120 mg/kgBB.

Berdasarkan uraian di atas, diharapkan ekstrak kulit buah jeruk manis dan kelengkeng memiliki aktivitas antidiabetes terhadap tikus jantan yang diinduksi aloksan.

E. Hipotesis

Ekstrak kulit buah jeruk manis (*Citrus sinensis*) dan kelengkeng (*Euphoria longan* (Lour.) Steud) memiliki aktivitas menurunkan kadar glukosa darah pada tikus jantan yang diinduksi aloksan.