

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Kemajuan ilmu dan teknologi yang semakin pesat diikuti dengan perubahan pola hidup menimbulkan dampak negatif terhadap kesehatan salah satunya dengan meningkatnya penyakit metabolik seperti diabetes melitus. Diabetes melitus merupakan penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia yang disebabkan karena gangguan produksi insulin, kerja insulin atau kedua penyebab tersebut (American Diabetes Association, 2010). Penderita diabetes melitus di Amerika Serikat pada tahun 1990 sebesar 6.536.163 jiwa meningkat pada tahun 2010 menjadi 20.676.427 jiwa (Gregg *et al.*, 2014). WHO memprediksi bahwa di Indonesia akan terjadi peningkatan jumlah penderita diabetes mellitus dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi 21,3 juta pada tahun 2030 (Perkeni, 2011). Proporsi diabetes melitus di Indonesia berdasarkan data dari Riskesdas di tahun 2013 mengalami peningkatan dibanding tahun 2007, dengan proporsi diabetes melitus sebesar 6,9%, TGT (Toleransi Glukosa Terganggu) sebesar 29,9% dan GDP terganggu sebesar 36,6% (Kemenkes, 2014).

Pengobatan diabetes melitus saat ini masih terbatas pada penggunaan obat hipoglikemik oral (OHO) seperti golongan sulfonilurea, glinid, biguanida, thiazolidindion dan acarbose serta dengan suntikan insulin. Obat diabetes yang digunakan selain memiliki efikasi yang baik juga menimbulkan berbagai efek samping seperti diare, pusing sakit kepala, mual muntah, berat badan meningkat dan hipoglikemia apabila tidak segera ditangani dapat terjadi koma bahkan kematian (Ndraha, 2014). Efek samping yang tidak diinginkan dari obat diabetes tersebut mendorong penggunaan tanaman berkhasiat sebagai alternatif pengobatan diabetes yang memiliki efek samping relatif kecil. Obat tradisional maupun tanaman obat memiliki efek samping kecil dan aman jika penggunaannya mempertimbangkan beberapa aspek ketepatan, yaitu tepat dosis, tepat cara penggunaan dan tepat waktu, tepat pemilihan bahan dan telaah informasi serta

penggunaannya tepat untuk indikasi penyakit tertentu (Katno, 2008). Tanaman yang dimanfaatkan untuk pengobatan diabetes salah satunya buah pare (*Momordica charantia* L.).

Buah pare memiliki kandungan flavonoid, saponin dan polifenol (Yuda *et al.*, 2013). Buah pare memiliki efek hipoglikemik dengan cara menurunkan kadar glukosa darah melalui proses penghambatan glukoneogenesis di hati (Chowdhury *et al.*, 2012), melidungi sel beta pankreas, meningkatkan sensitifitas insulin dan mengurangi stres oksidatif (Shih *et al.*, 2009). Ekstrak etanol 70% buah pare menurunkan kadar glukosa darah pada tikus yang diinduksi aloksan dengan dosis 750 mg/kgBB, 1 g/kgBB, dan 1,75 g/kgBB berturut-turut adalah 53,77%, 70,59%, 42,13%. Dosis 1 g/kgBB dengan penurunan 70,59% merupakan dosis yang paling optimal setara dengan glibenklamid dosis 0,63 mg/kgBB (Setiawati, 2012).

Etanol 96% merupakan pelarut yang memiliki gugus hidroksil yang bersifat polar dan gugus alkil yang bersifat non polar sehingga dapat melarutkan seluruh senyawa metabolit sekunder yang terdapat pada tanaman (Hargono, 1986). Senyawa yang diambil dari buah pare merupakan senyawa metabolit sekunder yang bersifat polar maupun non polar sehingga diperlukan pelarut organik seperti etanol 96%. Berdasarkan hal tersebut maka perlu dilakukan penelitian mengenai ekstrak etanol 96% buah pare terhadap tikus jantan galur *Wistar* yang diinduksi aloksan dalam menurunkan kadar gula darah. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai manfaat ekstrak etanol 96% buah pare (*Momordica charantia* L.) sebagai alternatif pengobatan diabetes.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas maka rumusan masalah penelitian ini adalah:

1. Apakah ekstrak etanol 96% buah pare (*Momordica charantia* L.) dapat menurunkan kadar gula darah pada tikus jantan galur *Wistar* yang diinduksi aloksan?

2. Golongan senyawa apakah yang terkandung dalam ekstrak etanol 96% buah pare (*Momordica charantia* L.)?

C. Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah di atas maka tujuan penelitian ini adalah:

1. Mengetahui aktivitas antidiabetes ekstrak etanol 96% buah pare (*Momordica charantia* L.) terhadap penurunan kadar gula darah tikus jantan galur Wistar yang diinduksi aloksan.
2. Mengetahui golongan senyawa yang terkandung dalam ekstrak etanol 96% buah pare.

D. Tinjauan Pustaka

1. Diabetes Melitus

Diabetes melitus adalah salah satu penyakit kronis terjadi ketika insulin tidak banyak diproduksi oleh kelenjar pankreas, atau ketika insulin yang dihasilkan tidak bisa digunakan secara efektif oleh tubuh sehingga mengakibatkan terjadinya peningkatan kadar glukosa darah atau hiperglikemia. Hiperglikemia yang tidak terkontrol dalam waktu yang lama dapat menimbulkan terjadinya komplikasi, antara lain penyakit jantung koroner, retinopati, kerusakan ginjal dan dapat menimbulkan penyakit stroke (WHO, 2011). Klasifikasi diabetes melitus ada 4 yaitu:

a. Diabetes Melitus Tipe 1

Diabetes melitus tipe 1 disebabkan karena kerusakan sel beta pankreas yang disebabkan autoimun. DM tipe 1 insulin yang diproduksi jumlahnya sedikit atau tidak sama sekali.

b. Diabetes Melitus Tipe 2

Diabetes melitus tipe 2 disebabkan karena resistensi insulin yang mengakibatkan terjadinya hiperglikemia karena glukosa tidak dapat masuk ke jaringan, sehingga menurunkan kemampuan insulin dalam pengambilan

glukosa oleh jaringan perifer dan menghambat glukoneogenesis. Resistensi insulin berakibat terjadinya defisiensi relatif insulin.

c. Diabetes Melitus Tipe Lain

DM tipe ini disebabkan oleh beberapa faktor misalnya pada defek genetik fungsi sel beta, defek genetik kerja insulin, penyakit eksokrin pankreas, penyakit metabolik endokrin lain, iatrogenik, infeksi virus, penyakit autoimun dan kelainan genetik lain.

d. Diabetes Melitus Gestasional

DM gestasional berlangsung selama kehamilan, terjadi peningkatan kadar glukosa yang pertama kali pada masa kehamilan, biasanya pada trimester kedua dan ketiga. DM gestasional meningkatkan komplikasi perinatal (Ndraha, 2014).

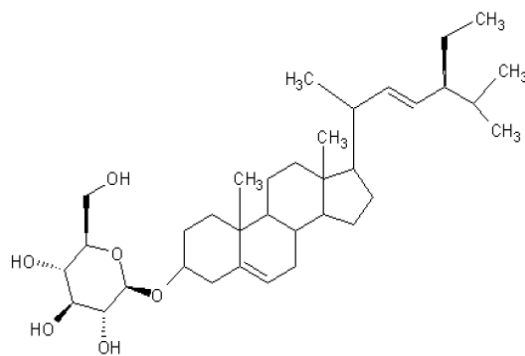
2. Pare

Pare merupakan salah satu tanaman semak semusim yang tumbuh menjalar atau merambat. Akar tumbuhan pare berwarna putih dan berupa akar tunggang. Batangnya berupa masif berwarna hijau dan berusuk lima. Batang yang berusia muda akan merambat setelah tua akan menghilang. Daun pare berbentuk bulat telur, berbulu dan memiliki lekukan. Tangkai daunnya berwarna hijau berukuran 7-12 cm. Bunga pare berkelamin satu, kelopak bunga berbentuk lonceng dan memiliki banyak rusuk. Bunga berwarna putih, terdapat duri tempel, permukaannya halus dan berambut. Buah pare berupa buah buni berbentuk bulat panjang, berusuk dan berwarna hijau. Biji pare keras dan pipih memiliki alur yang tidak beraturan. Biji berwarna coklat kekuningan (Muhlisah, 2007).

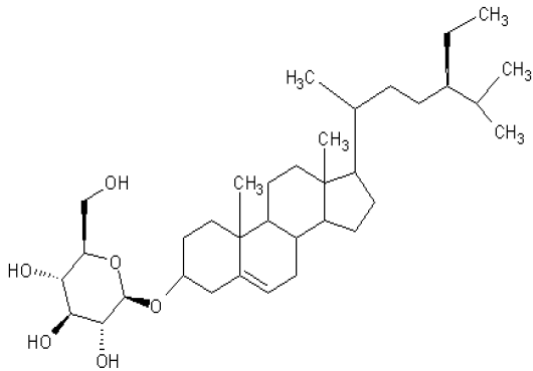
Buah pare memiliki kandungan flavonoid, saponin dan polifenol (Yuda *et al.*, 2013). Mekanisme penurunan kadar gula darah secara enzimatis dari ekstrak pare dengan menekan proses glukoneogenesis melalui penghambatan glukoneogenesis di hati terhadap enzim glyucose-6-fosfatase dan fruktosa-1,6-bisfosfat dehidrogenase serta merangsang oksidasi glukosa oleh fosfat pentosa melalui jalur aktivasi glukosa-6-fosfat dehidrogenase (Chowdhury *et al.*, 2012). Pemberian ekstrak pare dapat meningkatkan kadar serum insulin pada tikus

diabetes, hal ini terjadi karena pare memiliki kemampuan untuk menstimulasi perbaikan sel-sel pulau Langerhans (Mohammady *et al.*, 2012).

Aktivitas antihiperlikemik buah pare karena adanya senyawa *charantin* dan *polypeptide-p* (Joseph and Jini, 2013). *Charantin* merupakan steroidal glikosida dan terdiri dari campuran *stigmasterol glucoside* dan β -*sitosterol glucoside* (Desai and Tatke, 2015), struktur senyawa *stigmasterol glucoside* dan β -*sitosterol glucoside* dapat dilihat pada Gambar 1 & Gambar 2:



Gambar 1. Struktur *stigmasterol glucoside* (Desai and Tatke, 2015)



Gambar 2. Struktur β -*sitosterol glucoside* (Desai and Tatke, 2015)

Charantin mengaktivasi AMPK sehingga dapat meningkatkan pembentukan glikogen dan meningkatkan uptake glukosa pada otot dan sel hati (Bagchi and Sreejayan, 2012). Polipeptida-p merupakan protein polipeptida yang mempunyai mekanisme seperti insulin yang dapat merangsang sel beta pankreas untuk melepaskan insulin yang bermanfaat untuk diabetes tipe 1 (Paul and Raychaudhuri, 2010). Kandungan alkaloid berupa glikosida asam oleanol dapat

menurunkan kadar gula darah dan dapat meningkatkan toleransi glukosa pada diabetes tipe 2 (Cheng, 2008).

3. Aloksan

Alloxan (2,4,5,6-tetraoxypyrimidine ; 2,4,5,6-pyrimidinetetrone) yang merupakan derivat oksigen yang terdiri dari sebuah pirimidin dan juga merupakan turunan asam barbiturat (5-ketobarbituric-acid) (Lenzen, 2007). Aloksan merupakan diabetogenik yang digunakan secara intraperitoneal, intravena dan subkutan. Aloksan bersifat toksik melalui mekanisme pembentukan radikal bebas dan stress oksidatif terhadap sel β pankreas (Nugroho, 2006).

Kerusakan sel pankreas dipicu oleh pembentukan oksigen reaktif yang prosesnya diawali dengan reduksi aloksan dalam sel β Langerhans. Senyawa seluler yang terdapat gugus SH glutation tereduksi (GSH), sistein dan senyawa sulfhidril terikat protein (misalnya *SH containing enzym*). DNA pulau Langerhans pankreas merupakan salah satu target dari oksigen reaktif. DNA yang mengalami kerusakan menstimulasi *poly ADP-ribosylation*, proses yang terlibat pada *DNA repair*. Radikal hidroksi sangat reaktif terbentuk melalui reaksi fenton karena adanya ion ferro dan hidrogen peroksida (Szkudelski, 2001). Aloksan menstimulasi mitokondria sel β pankreas untuk mengeluarkan ion kalsium yang mengakibatkan gangguan homeostasis yang menyebabkan kematian sel β pankreas sehingga tidak bisa mensekresi insulin (Suharmiati, 2003).

4. Metformin

Metformin merupakan obat golongan biguanida yang bekerja langsung pada hati, melalui penurunan produksi glukosa pada hati, tidak menstimulasi pelepasan insulin pada kelenjar pankreas (Depkes, 2005). Metformin juga mempunyai khasiat dalam mencegah terjadinya kerusakan jaringan endotel dalam keadaan hiperglikemia. Khasiat metformin diperoleh tidak hanya memiliki aktifitas sebagai antihiperglikemia secara farmakologis, tapi juga memiliki efek inhibisi terhadap terjadinya kerusakan sel endotel pembuluh darah (Detalle *et al.*, 2005). Metformin memiliki aktifitas menurunkan absorpsi glukosa, meningkatkan

sinyal insulin, menurunkan jumlah asam lemak dan produksi trigliserida, serta peningkatan asam lemak β -oksidasi (Gong *et al.*, 2012).

5. Etanol 96%

Etanol merupakan golongan alkohol yang digunakan sebagai pelarut dalam proses isolasi senyawa organik dari bahan alam karena etanol dapat melarutkan semua senyawa metabolit sekunder karena memiliki gugus hidroksil dengan sifat polar dan gugus alkil dengan sifat non polar. Etanol digunakan sebagai pelarut karena etanol lebih selektif, tidak mudah ditumbuhi kapang dan jamur, netral dan absorpsinya lebih baik (Hargono, 1986). Etanol dikenal sebagai etil alkohol atau alkohol yang merupakan senyawa organik dengan rumus kimia C_2H_5OH . Etanol pada suhu kamar berwujud cairan yang mudah menguap, mudah terbakar dan tidak berwarna (Perry and Green, 1999). Menurut Kholifah (2014) etanol 96% digunakan dalam ekstraksi buah pare karena pelarut tersebut dapat melarutkan senyawa metabolit sekunder yang terdapat dalam buah pare.

6. Pengukuran Kadar Gula Darah Metode GOD-PAP

Pengukuran kadar gula darah metode GOD-PAP melalui metode enzimatik merupakan reaksi kolorimetrik-enzimatik untuk pengukuran pada daerah cahaya. Penetapan kadar glukosa darah dengan dengan metode GOD-PAP, meliputi dua tahap, tahap pertama enzim *glukose oksidase* (GOD) mengkatalisis pembentukan glukosa menjadi asam glukonat, hasil reaksi tersebut menghasilkan senyawa lain seperti H_2O_2 . Tahap kedua hidrogen peroksida bereaksi dengan fenol dan *4-aminoantipirin* yang dikatalisis enzim *peroksidase* yang menghasilkan warna merah (Widowati *et al.*, 1997).

E. Landasan Teori

Diabetes melitus merupakan penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia yang disebabkan karena gangguan produksi insulin (American Diabetes Association, 2010). Pengobatan diabetes melitus saat ini telah beralih dengan memanfaatkan tanaman salah satunya buah pare. Buah pare mengandung

polifenol, alkaloid, triterpenoid, saponin, flavonoid, momordisin, glikosida, cocurbitacin, charatin, asam palmitat, asam linoleat, asam butirat, dan asam stearat yang bermanfaat dalam kesehatan (Subahar, 2004). Penelitian yang dilakukan Fernandes *et al.*, (2007) ekstrak etanol buah pare dosis 300 mg/kgBB merupakan dosis efektif yang dapat menurunkan kadar gula darah ($77,1 \pm 1,2$ mg/dL). Ekstrak etanol 70% buah pare dosis 1 g/kgBB dengan persentase penurunan 70,59% merupakan dosis yang paling optimal setara dengan glibenklamid dosis 0,63 mg/kgBB (Setiawati, 2012). Ekstrak etanol buah pare 2% dapat menurunkan kadar gula darah pada dosis 100 mg/kgBB memiliki efek yang sebanding dengan glibenklamid (Yuda *et al.*, 2013).

Buah pare memiliki efek hipoglikemik dengan cara menurunkan kadar glukosa darah melalui penghambatan proses glukoneogenesis di hati (Chowdhury *et al.*, 2012), melindungi sel beta pankreas meningkatkan sensitivitas insulin dan mengurangi stres oksidatif (Shih *et al.*, 2009). Ekstrak etanol buah pare menurunkan kadar gula darah dengan mencegah absorpsi glukosa oleh usus, meningkatkan sekresi insulin dengan merangsang sel β pankreas dan meningkatkan cadangan glukosa glikogen yang terdeposit di hati (Yuda *et al.*, 2013). Senyawa kimia yang terdapat pada buah pare terdiri dari campuran steroidal saponin (charantin), kandungan seperti insulin yaitu peptida, dan alkaloid (Kumar *et al.*, 2010). *Charantin* mengaktivasi AMPK sehingga dapat meningkatkan pembentukan glikogen dan meningkatkan uptake glukosa pada otot dan sel hati (Bagchi and Sreejayan, 2012). Polipeptida-p merupakan protein polipeptida yang mempunyai mekanisme seperti insulin yang dapat merangsang sel beta pankreas untuk melepaskan insulin yang bermanfaat untuk diabetes tipe 1 (Paul and Raychaudhuri, 2010). Kandungan alkaloid berupa glikosida asam oleanol dapat menurunkan kadar gula darah dan dapat meningkatkan toleransi glukosa pada diabetes tipe 2 (Cheng, 2008).

F. Hipotesis

Ekstrak etanol 96% buah pare (*Momordica charantia* L.) dapat menurunkan kadar gula darah tikus jantan galur Wistar yang diinduksi aloksan.