

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Diabetes Melitus (DM) merupakan suatu penyakit (sindrom) pada kondisi kronis yang disebabkan oleh berkurangnya sensitivitas insulin secara absolut menyebabkan gangguan terhadap metabolit sehingga terjadi peningkatan kadar glukosa dalam darah, karakteristik klinis utamanya ditandai hiperglikemia dan perubahan metabolisme lipid dan protein (Dipiro *et al*, 2008). *The American Diabetic Association* (ADA) 2003 membedakan diabetes melitus menjadi 4 golongan diantaranya kekurangan insulin yang mutlak disebut diabetes tipe 1, resistensi insulin dan kekurangan sekresi insulin disebut diabetes tipe 2, gangguan endokrin disebut diabetes tipe 3 dan diabetes gestasional juga disebut diabetes tipe 4 (Dipiro *et al*, 2008). Penyakit diabetes melitus merupa salah satu penyakit yang angka kejadiannya tinggi. Pada tahun 2012 penyakit diabetes melitus menyebabkan kematian sebesar 1,5 juta orang. Pengobatan penyakit tersebut dapat dilakukan dua cara yaitu cara konvensional dan non konvensional. Pengobatan dengan menggunakan obat hipoglikemik oral (OHO) dirasakan sangat mahal dan efek samping dari penggunaan obatnya cukup tinggi. Obat herbal memiliki efek samping yang relatif sedikit dan mudah diperoleh sehingga dapat digunakan sebagai pengobatan alternatif DM (Wais *et al*, 2012). Alternatif pengobatan diabetes melitus seringkali memanfaatkan pengobatan tradisional yang berasal dari tumbuh-tumbuhan, banyak tumbuhan yang dimanfaatkan dan berpotensi sebagai antidiabetes berasal dari famili *Nyctaginaceae*. Terdapat beberapa jenis tumbuhan yang termasuk dalam famili *Nyctaginaceae* yaitu *Bougainvillea spectabilis* Willd. (Malviya *et al*, 2010), *Salpianthus macrodonthus* Stand. (Rosalie dan EL, 2016), *Borhaavia diffusa* Linn. (Rao dan Khan, 2013), dan *Pisonia alba* Span. (Mannan *et al*, 2014).

Tanaman bunga kertas (*Bougainvillea spectabilis* Willd.) merupakan obat tradisional, tanaman bunga kertas terlibat pada seluruh Indonesia dan negeri dalam Asian termasuk negeri Thailand dan merupakan tanaman yang sangat menarik bisa ditanam di kebun-kebun. Menurut penelitian Bhat, dkk (2008) menunjukkan bahwa ekstrak air dan metanol bunga Kertas (*Bougainvillea spectabilis*) mampu menurunkan kadar glukosa darah, dikarenakan bunga kertas mengandung senyawa yang memiliki prinsip penurunan darah mirip sama dengan kerja insulin yaitu D-pinitol (*3-O-methylchiroinositol*). Menurut penelitian Adebayo, dkk. (2005) menunjukkan bahwa tanaman bunga kertas (*Bougainvillea spectabilis* Willd.) pada bagian daun, bahwa ekstrak etanol daun bunga kertas berpotensi sebagai penurunan kadar glukosa dalam darah, senyawa yang diduga bertanggung jawab adalah D-pinitol. Pada bagian bunga dari bunga kertas (*Bougainvillea spectabilis* Willd.) juga mengandung senyawa D-pinitol (Hakim, 2015). Ekstrak etanol daun bunga kertas memiliki aktivitas anti-hiperglikemia yang lebih poten dibanding dengan ekstrak etil asetat daun bunga kertas karena kandungan kadar pinitol lebih tinggi (Halim, 2016). Pada penelitian ini dilakukan untuk membuktikan suatu bagian tanaman bunga kertas pada daun dan bunga yang terandung pinitol memiliki aktivitas penurunan kadar glukosa yang sama.

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat ekstrak etanol bunga kertas sebagai anti-diabetes dikarenakan informasi tentang bunga kertas sangat terbatas, selanjutnya ekstrak ini diharapkan dapat menjadi suplemen dalam terapi pasien diabetes melitus yang akhirnya mampu menurunkan angka kesakitan dan angka kematian akibat penyakit tersebut.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, maka dapat dirumuskan suatu permasalahan adalah apakah ekstrak etanol bunga kertas (*Bougainvillea spectabilis* Willd.) mempunyai aktivitas antidiabetes pada tikus Wistar yang telah diinduksi aloksan?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk menguji aktivitas ekstrak etanol bunga kertas (*Bougainvillea spectabilis* Willd.) sebagai antidiabetes pada tikus yang telah diiduksi aloksan.

D. Tinjauan Pustaka

1. Tanaman Bunga Kertas

a. Taksonomi

Kingdom	: <i>Plantae</i>
Divisi	: <i>Spermatophyta</i>
SubDivisi	: <i>Angiospermae</i>
Kelas	: <i>Dicotyledoneae</i>
Sub Kelas	: <i>Apetalae/Monochlamydeae</i>
Ordo (bangsa)	: <i>Caryophyllales</i>
Familia (suku)	: <i>Nyctaginaceae</i>
Genus (marga)	: <i>Bougainvillea</i>
Spesies (jenis)	: <i>Bougainvillea spectabilis</i> Willd. (Tjitrosoepomo, 2007)

b. Morfologi tanaman

Bunga kertas (Gambar 1) merupakan tanaman yang terdiri dari daun, bunga, batang, dan akar. Pada bagian akar memiliki cirinya tunggang, tumbuh secara vertikal, berserabut dan melebar, akar ini bisa menembus media tanah mencapai ke dalam sekitar 50-80 cm, pada bagian daun berupa bulat oval memanjang dengan panjang 1-4 cm, bagian tepi permukaan daun rata, pertulangan menyirip antara 3-5 bahkan lebih, daun berwarna kehijauan muda hingga tua, daun tanaman ini juga memiliki pertangkaihan pendek dengan panjang 0,5-1 cm

berwarna kecoklatan muda, pada bagian batang bunga kertas perdu, tegak lurus mencapai ketinggian 2-3 m, dengan permukaan batang halus hingga kasar, berwarna kecoklatan dan ada beberapa batang juga berkayu, berbentuk bulat memanjang dan berduri kecil serta memiliki percabangan banyak, pada bagian bunga kertas merupakan bunga yang tidak lengkap, yang terdiri dari beberapa macam diantaranya tangkai, tenda bunga, kepala putik, tangkai putik, benang sari dan tangkai sari. Bunga ini biasanya muncul pada ketiak daun, dengan berbentuk majemuk atau payung yang tersusun, bunga kertas ini juga tersusun dalam anakan payung yang bertangkai dengan jumlah 1-7 anakan, setiap anakan memiliki 3 bunga. Pada umumnya, bunga kertas ini memiliki warna yang sangat beragam mulai dari putih, merah muda dan tua, jingga, ungu dan lainnya (Van Steenis *et al*, 2005).



Gambar 1. *Bougainvillea spectabilis* Willd. (Gobato *et al*, 2016)

c. Kandungan Kimia

Kandungan kimia yang terdandung dalam bunga kertas terdiri dari berapa senyawa tanin, alkaloid, flavonoid, pinitol, betasianin, terpenoid, senyawa fenolik, saponin dan antrakuinon (Hakim, 2015), asam sinapik, katekin, rutin, betanidin, karbohidrat, kuersetin, pinitol dan steroid (Halim, 2016).

d. Mekanisme

Tanaman bunga kertas merupakan tanaman tradisional memiliki potensi antidiabetes, senyawa yang diduga bertanggung jawab terhadap penurunan kadar glukosa dalam darah adalah D-pinitol (Adebayo *et al.*, 2005) dengan meningkatkan serapan glukosa terhadap peningkatan proses glikogenesis di hati dan meningkatkan sensitifitas insulin dalam menurunkan kadar glukosa dalam darah (Malviya *et al.*, 2010).

e. Manfaat tanaman

Beberapa khasiat dan kegunaan bunga kertas dalam pengobatan antara lain sebagai anti-inflamasi, menjaga keseimbangan kolesterol, tekanan darah, mengobati keputihan, haid tidak teratur, sebagai antioksidan dan antibiotik (Hakim, 2015), hepatitis (Tukiran *et al.*, 2014), antihiperlipidemia, antikanker, dan antihiperglukemia (Halim, 2016).

2. Diabetes Melitus

a. Pengertian Diabetes Melitus

Diabetes melitus (DM) adalah kelompok kelainan terkait dengan metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia dan kelainan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein (Dipiro *et al.*, 2008). Menurut *Pharmacotherapy Principles and Practice*, (2016) Diabetes melitus (DM) merupakan sekelompok kelainan metabolik secara kronis yang ditandai dengan hiperglikemia yang dapat menyebabkan komplikasi mikrovaskuler dan neuropati dalam jangka panjang, komplikasi tersebut bisa berkontribusi pada penyakit diabetes sebagai penyebab utama terhadap kasus kebutaan pada orang dewasa, penyakit gagal ginjal pada stadium akhir, dan komplikasi makrovaskular (terdiri dari beberapa penyakit diantaranya penyakit arteri koroner, penyakit pembuluh darah perifer, dan stroke).

Diabetes Melitus mempengaruhi sekitar 29,1 juta orang di Amerika Serikat, atau 9,3% dari populasi, meskipun diperkirakan 21 juta orang telah didiagnosis menderita DM tetapi ada sebagian dari penderita DM yang tidak

menyadari sebesar 8,1 juta bahwa mereka tersebut mengalami penyakit ini. Dampak total finansial DM pada tahun 2012 adalah sekitar \$ 245 miliar, dengan biaya pengobatan secara langsung setara dengan \$ 176 miliar (2,3 kali lebih tinggi dari pengeluaran yang dikeluarkan tanpa diabetes) dan biaya secara tidak langsung diakibatkan oleh cacat, kehilangan pekerjaan, dan kematian dini yang setara dengan \$ 69 milyar (Dipiro *et al*, 2016).

b. Klasifikasi Diabetes Melitus berdasarkan etiologi

1) Diabetes Melitus Tipe 1 (IDDM)

Diabetes Melitus Tipe 1 bisa juga disebutkan *Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (IDDM), atau diabetes anak-anak, DM tipe 1 termasuk jenis diabetes dengan produksi insulin rendah atau dengan hilangnya sel beta penghasil insulin pada pulau-pulau Langerhans pankreas sehingga terjadi kekurangan volume insulin dalam tubuh, gejala yang paling umum adalah poliuria, polidipsia, polifagia, penurunan berat badan dan kelesuan disertai hiperglikemia (Dipiro *et al*, 2008).

Penyebab terbanyak dari kehilangan sel beta pada diabetes tipe 1 adalah reaksi autoimunitas yang menghancurkan sel beta pankreas, reaksi autoimunitas tersebut dipicu karena adanya infeksi pada tubuh, pada saat ini, pengobatan DM tipe 1 sering menggunakan insulin (Anonim, 2007). Ada beberapa pengobatan yang bisa digunakan diantaranya insulin, perubahan aktivitas fisik dan Amilin mimetik (*pramlintide*) (Koda-Kimble *et al*, 2013).

2) Diabetes Melitus Tipe 2 (NIDDM)

Diabetes Melitus Tipe 2 bisa juga disebut sebagai *Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (NIDDM), DM tipe 2 merupakan suatu kelompok heterogen yang terdiri dari bentuk diabetes yang lebih ringan yang terutama terjadi pada orang dewasa tetapi kadang-kadang juga terjadi pada remaja, pada penderita DM tipe 2 sel beta pankreas yang memproduksi insulin secara rendah, normal,

atau tinggi tetapi insulin tidak mengalami efektivitas secara optimal/kekurang sensitifitas insulin, untuk terapi yang dilakukan pada DM tipe 2 terapi secara non-farmakologi (merubah aktivitas fisik, diet menurunkan asupan karbohidrat, dan mengurangi berat badan) dan terapi secara farmakologi (menggunakan obat antidiabetes oral ; insulin biguanida, non-sulfonilurea Sekretagog, sulfonilurea, thiazolidinediones, inhibitor α -glukosidase, mimetik incretin dan analog, Penghambat DPP-4, insulin dan amilin mimetik (*pramlintide*)) (Koda-Kimble *et al*, 2013).

3) Diabetes Melitus Gestasional

Diabetes Melitus gestasional terdiri dari beberapa kombinasi diantara sekresi insulin yang tidak mencukupi dan tidak berfungsi, diabetes tipe 2, diabetes ini terjadi selama kehamilan dan dapat sembuh atau hilang kemudian, walaupun bersifat sementara, diabetes gestasional dapat merusak kesehatan dari bayi ataupun ibunya (Anonim, 2007). Permulaan diabetes selama kehamilan dan durasinya bisa mempengaruhi pada prognosis untuk hasil obstetrik dan perinatal yang baik (Koda-Kimble *et al*, 2013).

4) Diabetes Mellitus Tipe lainnya

Ada beberapa penyebab diabetes mellitus yang tidak termasuk dalam kategori DM tipe 1, DM tipe 2, atau diabetes gestasional, diantaranya kerusakan sel beta pankreas (autosomal/mitokondrial), keturunan yang resisten terhadap insulin, penyakit pankreas (pankreas kronis, sistik fibrosis, kerusakan fungsi dari pankreas), kerusakan hormon (Anonim, 2007).

c. Manifestasi klinik

Gejala klasik diabetes yang sering bermunculan pada pasien penderita diabetes mellitus (penderita diabetes dengan gejala tipikal) diantaranya poliuria (sering buang air kecil), polidipsia (sering haus), dan polifagia (banyak makan/mudah lapar karena terganggu pada proses metabolisme karbohidrat). Selain itu sering pula muncul keluhan pada mata yakni penglihatan kabur, gerakan

anggota tubuh terganggu, muncul keluhan pada tangan atau kaki terjadi kesemutan, ada berapa pasien juga mengalami gatal-gatal yang seringkali sangat mengganggu (pruritus) aktivitas kehidupan, dan penurunan berat badan secara tidak signifikan tanpa penyebab yang jelas (Departemen Kesehatan RI, 2005).

d. Antidiabetika Oral

1) Golongan Sulfonilurea

Golongan sulfonilurea merupakan obat pilihan (*drug of choice*) terhadap penderita diabetes melitus yang bersifat diantara dewasa baru dengan berat badan normal atau kurang dan sebelumnya tidak ada riwayat mengalami ketoasidosis. Untuk penderita yang mengalami penyakit gangguan hati, ginjal dan tiroid, sebaiknya tidak diberikan obat golongan sulfonilurea. Obat-obat kelompok ini mempunyai mekanisme aksi dengan merangsang sekresi insulin di kelenjar pankreas, obat ini sangat efektif apabila sel-sel β Langerhans pankreas masih bisa memproduksi insulin. Penurunan kadar glukosa darah yang terjadi setelah pemberian obat golongan sulfonilurea disebabkan oleh perangsangan sekresi insulin oleh kelenjar pankreas. Contoh obat golongan sulfonilurea adalah Gliburida/Glibenklamida, Glipizida, Glikazida, Glimepirida dan Glikuidon (Departemen Kesehatan RI, 2005).

2) Golongan Tiazolidindion (TZD)

Golongan Tiazolidindion mempunyai mekanisme aksi menurunkan kadar glukosa darah dengan memperbaiki transport glukosa ke dalam sel-sel otot. Obat ini berfungsi untuk memperbaiki uptake glukosa sebesar 10-40% dan menurunkan produksi glukosa di hati dengan mengurangi jalur glikogenolisis dan glukoneogenesis. Senyawa golongan tiazolidindion bekerja dengan meningkatkan kepekaan tubuh terhadap insulin dengan jalan berikatan dengan PPAR γ (*peroxisome proliferator activated receptor-gamma*) di otot, jaringan lemak, dan hati untuk menurunkan resistensi insulin, bisa menurunkan kecepatan

glikoneogenesis. Contoh dari obat golongan tiazolidindion adalah *Rosiglitazone*, *Troglitazone* dan *Pioglitazone* (Departemen Kesehatan RI, 2005).

3) Golongan Biguanida

Golongan biguanida memiliki mekanisme aksi secara langsung bekerja pada hati (hepar) dengan menurunkan produksi glukosa di hati, obat golongan ini tidak merangsang sekresi insulin dan obat golongan tidak bekerja sebagai perangsang insulin di hati (obat golongan ini hampir tidak menyebabkan efek samping hipoglikemik) dengan hal tersebut obat golongan ini merupakan obat pilihan sebagai obat hipoglikemik, diantara contoh obatnya adalah metformin. Metformin merupakan obat yang sangat banyak dipakai di beberapa negara termasuk Indonesia maupun Thailand dikarenakan efek samping kejadian asidosis laktat cukup sedikit, jika penggunaan dalam rentang dosis tidak melebihi 1700 mg/hari, tidak menyebabkan gangguan terhadap fungsi ginjal dan hati. (Departemen Kesehatan RI, 2005).

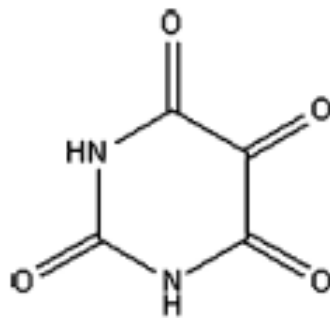
4) Golongan inhibitor α -glukosidase

Golongan inhibitor α -glukosidase memiliki mekanisme aksi secara langsung dengan menghambat enzim α -glukosidase pada dinding usus halus, enzim-enzim α -glukosidase (terdiri dari beberapa enzim diantaranya enzim maltase, isomaltase, glukomaltase dan sukrase) fungsi utama adalah menghidrolisis oligosakarida menjadi monosakarida, proses tersebut akan terjadi pada bagian dinding usus halus dan berfungsi sebagai inhibitor α -glukosidase menghambat enzim α -amilase pankreas yang bekerja menghidrolisis polisakarida di dalam lumen usus halus. Proses pencernaan karbohidrat kompleks dan absorpsi bisa dikurangi dengan penghambatan kerja enzim ini, sehingga dapat mengurangi peningkatan kadar glukosa post prandial pada penderita diabetes. Dosis untuk pengobatan biasanya digunakan dengan dosis 150-600 mg/hari. Obat golongan ini lebih disukai untuk pengobatan pada pasien dengan diet tinggi karbohidrat dan kadar glukosa plasma puasa kurang dari 180 mg/dl dan juga baik untuk pengobatan terhadap kadar glukosa darah pada waktu makan dan tidak disarankan

terhadap pengobatan kadar glukosa darah setelah makan (Departemen Kesehatan RI, 2005).

3. Aloksan

Alloxan adalah senyawa kimia hidrofilik dan tidak stabil yang memiliki bentuk yang sama seperti glukosa, kesamaan dalam bentuk memungkinkannya mengangkut ke dalam sitosol oleh transporter glukosa (*GLUT2*) dalam membran plasma sel beta (Rohila dan Ali, 2012) Penggunaan zat penginduksi diabetes seperti aloksan (Gambar 2) dan streptozotisin merupakan metode yang sering digunakan. Aloksan dan metabolit reduksinya (Asam dialurat) membentuk siklus redoks dan radikal superoksida, kemudian mengalami dismutasi terhadap hidrogen peroksida. Pembentukan radikal hidroksil reaktif dirangsang dengan reaksi fenton. Radikal tersebut menyebabkan hancurnya sel β secara cepat dengan konsentrasi kalsium sitosolik yang tinggi (Nugroho, 2006).



Gambar 2. Struktur Kimia Aloksan (*2,4,5,6-Tetraoxypyrimidine; 2,4,5,6-pyrimidinetetrone*) (Lenzen, 2008)

E. Landasan Teori

Penelitian Adebayo, dkk (2005) menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun bunga kertas memiliki potensi menurunkan kadar glukosa dalam darah, senyawa yang diduga bertanggung jawab adalah D-pinitol. Senyawa yang terkandung dalam bunga kertas terdiri dari beberapa senyawa tanin, alkaloid, flavonoid, pinitol, betasianin, terpenoid, senyawa fenolik, steroid, saponin dan antrakuinon (Hakim, 2015). Ekstrak etanol daun kertas memiliki efektifitas anti-hipergligemia yang lebih poten dibanding dengan ekstrak etil asetat daun bunga kertas karena kandungan kadar pinitol lebih tinggi (Halim, 2016).

F. Hipotesis

Ekstrak etanol bunga kertas (*Bougainvillea spectabilis* Willd.) memiliki aktivitas menurunkan kadar glukosa darah pada tikus putih yang diinduksi aloksan.