

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penegakan diagnosis diabetes melitus dapat dilakukan jika kadar gula darah sewaktu mencapai ≥ 200 mg/dL atau gula darah puasa ≥ 126 mg/dL yang disertai gejala khas (poliuria, polidipsia, polifagia) dan berat badan menurun tanpa sebab yang jelas.¹ Kadar gula darah yang tinggi dan berlangsung lama dapat menimbulkan komplikasi yaitu perubahan morfologik di arteri (aterosklerosis), membran basal pembuluh darah (mikroangiopati), ginjal (nefropati diabetes), retina (retinopati), saraf (neuropati) dan jaringan lain.²

Estimasi prevalensi DM di seluruh dunia pada dewasa (usia 20-79 tahun) sebanyak 6,4% atau 285 juta orang pada tahun 2010 dan akan meningkat menjadi 7,7% atau 439 juta orang pada 2030.³ Indonesia menempati urutan ke-9 dalam estimasi epidemiologi DM dunia pada tahun 2010 dengan 7 juta kasus dan akan naik menjadi peringkat ke-6 pada tahun 2030 dengan 12 juta kasus.³

Diabetes mellitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau kedua-duanya.¹

Hiperglikemia yang terus menerus menyebabkan peningkatan produksi *reactive oxygen species* (ROS) di semua jaringan dari autooksidasi glukosa dan glikosilasi protein. Kadar enzim antioksidan sangat

mempengaruhi kerentanan berbagai jaringan pada stres oksidatif dan dikaitkan dengan perkembangan komplikasi dalam diabetes.⁴ Penelitian lain menunjukkan bahwa hiperglikemia meningkatkan stres oksidatif melalui produksi berlebih dari ROS, yang menghasilkan suatu ketidakseimbangan antara oksidan dan sistem pertahanan antioksidan dalam sel.⁵

Sel beta pankreas penting untuk respon cepat dan tepat terkendali untuk perubahan kadar glukosa darah. Gangguan fungsi sel β pankreas menyebabkan diabetes melitus. Kelangsungan hidup dan fungsi sel β yang baik, memerlukan matriks ekstraseluler (ECM) yaitu fibronectin, laminin dan kolagen I dan IV dan reseptor mereka yaitu integrins. Tujuh subunit α terkait dengan subunit integrin $\beta 1$ telah diidentifikasi, termasuk $\alpha 1-6$ dan αV . Diantara heterodimers ini, $\alpha 3\beta 1$ paling tinggi ekspresinya. Ligan yang umum untuk integrin $\alpha 3\beta 1$, termasuk fibronectin, laminin, kolagen I dan kolagen IV telah diuji dalam penelitian *in vitro* untuk mengidentifikasi matriks paling cocok untuk proliferasi dan fungsi sel insulinoma. Hasilnya, sel insulinoma yang terpapar kolagen I dan IV menunjukkan peningkatan yang signifikan dalam adhesi, *spreading*, viabilitas sel, proliferasi dan *focal adhesi contact* (FAK) fosforilasi bila dibandingkan dengan sel insulinoma yang terpapar fibronectin, laminin dan kontrol.⁶

Streptozotocin (STZ) adalah bahan kimia toksik yang sering dipakai pada penelitian hewan coba diabetes, yang akan menginduksi kerusakan sel beta pancreas melalui alkilasi DNA dengan pembentukan H_2O_2 dan reaksi inflamasi. STZ bekerja toksik terhadap sel beta pankreas memerlukan

pengambilan STZ ke dalam sel. STZ terakumulasi dalam sel beta pankreas melalui afinitas rendah dari transporter glukosa (GLUT₂) di membran plasma.⁷

Berbagai penelitian tentang tanaman obat tradisional merekomendasikan untuk pembuktian secara ilmiah pada tanaman obat tradisional untuk terapi diabetes seperti keefektifan, keamanan, efek samping sehingga bisa menjadi calon obat oral diabetes.⁸ *Moringa oleifera* (Kelor) adalah tanaman di Indonesia yang telah banyak dimanfaatkan masyarakat di beberapa daerah untuk sayuran dan obat tradisional untuk mengobati cacangan, diabetes, hipertensi.⁹ Namun penggunaan kelor sebagai obat tradisional untuk diabetes yang efektif dan aman serta tanpa efek samping masih banyak memerlukan pembuktian ilmiah.⁹ Ekstrak etanol daun kelor mempunyai kandungan kimia antara lain *flavonoids, tannin, anthraquinone, cardiac glycosides alkaloids, triterpenoids, saponins, and reducing sugars*.¹⁰ Laporan lain menunjukkan komponen bioaktif *Moringa oleifera* (MO) pada daun adalah *4-(alpha-l-rhamnopyranosyloxy)-benzylglucosinolate, quercetin-3-O-glucoside, quercetin-3-O-(6''-malonyl-glucoside)* dan yang lebih rendah ialah *kaempferol-3-O-glucoside, dan kaempferol-3-O-(6''-malonyl-glucoside), 3-caffeoylquinic acid, 5-caffeoylquinic acid*.¹¹ Tende et al melaporkan bahwa pemberian ekstrak etanol daun MO dosis 500 mg/KgBB selama 7 jam efektif menurunkan kadar gula darah.¹⁰ Gupta et al melaporkan bahwa pemberian ekstrak methanol polong MO dosis 300mg/KgBB selama 21 hari dapat menurunkan kadar gula darah, meningkatkan kadar antioksidan dalam jaringan pankreas dan secara signifikan memulihkan kerusakan histoarsitektural pada islet pancreas

yang diinduksi STZ.¹² Penelitian lain melaporkan bahwa pemberian quercetin 25 mg/KgBB pada tikus yang di induksi STZ, mengusulkan adanya regenerasi pancreas kemungkinan dari pembentukan islet baru dari sel duktus pankreas.¹³ Pemberian *aqueous extract* daun MO dosis 200 mg/KgBB selama 21 hari terbukti efektif menurunkan kadar gula darah¹⁴ diharapkan dengan pemberian ekstrak etanol daun MO 250; 500 mg/KgBB dapat memberi pengaruh terhadap regenerasi islet pankreas. Hasil pengujian toksisitas pada tikus dengan pemberian *aqueous extract* daun MO dosis 800 mg/kgBB hewan uji tidak menunjukkan efek negatif, seperti kejang, diare, ereksi ekor, atau kematian.¹⁵

Hingga saat ini penelitian tentang kadar gula darah dan ketebalan kolagen pada ECM pulau Langerhans pankreas pada tikus yang diinduksi streptozotocin dengan pemberian ekstrak etanol daun MO belum pernah dilakukan, oleh karena itu perlu dilakukan penelitian tentang kadar gula darah dan ketebalan kolagen pada ECM pulau Langerhans pankreas pada tikus yang diinduksi streptozotocin dengan pemberian ekstrak etanol daun *Moringa oleifera*.

1.2. Perumusan masalah

Bagaimanakah kadar gula darah dan ketebalan kolagen pada ECM sel β pulau Langerhans pankreas akibat pemberian ekstrak etanol daun *Moringa oleifera* pada tikus Sprague-dawley yang diinduksi streptozotocin.?

1.3. Tujuan penelitian :

1.3.1. Tujuan umum :

Penelitian ini bertujuan membuktikan kadar gula darah dan ketebalan kolagen pada ECM sel β pulau Langerhans pankreas akibat pemberian ekstrak etanol daun *Moringa oleifera* pada tikus Sprague-dawley yang diinduksi streptozotocin

1.3.2. Tujuan khusus :

1. Membuktikan kadar gula darah dapat menurun akibat pemberian ekstrak etanol daun *Moringa oleifera* 250;500 mg/KgBB pada tikus Sprague-dawley yang di induksi STZ
2. Membuktikan ketebalan kolagen pada ECM sel β pulau Langerhans pankreas dapat menurun akibat pemberian ekstrak etanol daun *Moringa oleifera* 250;500 mg/KgBB pada tikus Sprague-dawley yang diinduksi STZ

1.4. Manfaat penelitian :

1. Bagi ilmu pengetahuan :

Memberikan informasi pengembangan IPTEK bidang kedokteran tentang manfaat *Moringa oleifera* sebagai obat alternatif untuk penderita hiperglikemia

2. Bagi masyarakat :

Memberikan informasi tentang efek *Moringa oleifera* berdasarkan hasil penelitian ilmiah.

3. Bagi peneliti lain: Memberikan tambahan kajian ilmiah sebagai dasar penelitian lebih lanjut mengenai *Moringa oleifera* terhadap DM

1.5. Orisinalitas :

Menurut penelusuran kepustakaan yang telah dilakukan, baik melalui buku ajar, internet maupun jurnal, penelitian terdahulu terhadap *Moringa oleifera* yang terkait dengan kadar gula darah dan ketebalan kolagen pada ECM sel β pulau Langerhans pankreas belum pernah dilakukan.

Tabel 1.1. Orisinalitas penelitian

Peneliti	Metode	Dosis	Parameter	Hasil
Tende, J.A. Ezekiel, A.A.U. Dikko dan Goji D.T. <i>Effect of Ethanolic Leaves Extract of Moringa oleifera on Blood Glucose Levels of Streptozocin-Induced Diabetics and Normoglycemic Wistar Rats.</i> British Journal of Pharmacology and Toxicology 2(1): 1-4, 2011. ¹⁰	Eksperimenal pada tikus: tikus normal dibanding tikus diabetes yang di induksi STZ dengan sekali injeksi intraperitoneal dosis 60 mg/KgBB	Ekstrak etanol daun 250, 500 mg/kgBB per oral dibanding dengan insulin 6 i.u/kg	Kadar gula darah dalam waktu 1-7 jam	Pada dosis 250 dan 500 mg/kg menurunkan kadar glukosa darah
Gupta R, Mathur M, Bajaj VK, Katariya P, Yadav S, Kamal R, dan Gupta RS. <i>Evaluation of antidiabetic and antioxidant activity of Moringa oleifera in experimental diabetes.</i> Journal	Eksperimenal pada tikus yang induksi STZ dosis 50 mg/KgBB melalui intraperitoneal	Ekstrak methanol kulit kacang buah kelor 150, dan 300 mg/kgBB perhari per oral di banding kelompok yang diberi glibenclamid	Efek antidiabetic ekstrak di evaluasi dengan mengukur perubahan dalam biokimia parameter dalam serum dan	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Glukosa serum dan nitrat oksida berkurang signifikan ▪ Peningkatan antioksidan dalam jaringan pancreas ▪ Pemeriksaan histologis pancreas:

of Diabetes 4 (2012) 164–171. ¹²		e 0.3 mg/kg per hari, p.o	jaringan pankreas.	perubahan signifikan pengembalian histoarsitektur al islet
Jaiswal D, Rai P.K, Kumar A, Mehta S, Wata G. <i>Effect of Moringa oleifera Lam. leaves aqueous extract therapy on hyperglycemic rats.</i> Journal of Ethnopharmacology 123 (2009) 392–396. ¹⁴	Eksperimenal pada tikus: tikus normal dibanding tikus sub diabetes dan mild diabetes yang di induksi STZ dengan sekali injeksi intraperitoneal dengan dosis 55mg/KgBB	Ekstrak aqua daun 100, 200 dan 300 mg/kgBB per oral selama 21 hari	Kadar gula darah, hemoglobin, protein total, glukosa urin, urine protein urindn berat badan.	Pada dosis 200 mg/kgBB signifikan: <ul style="list-style-type: none"> Menurunkan kadar glukosa darah pada tikus normal, <i>sub and mild diabetic</i> Meningkatkan Total protein, BB dan hemoglobin. Penurunan glukosa urin dan protein
Adedapo AA, Mogbojuri M, and Emikpe B. <i>Safety evaluations of the aqueous extract of the leaves of Moringa oleifera in rats.</i> Journal of Medicinal Plants Research Vol. 3(8), pp. 586-591. ¹⁵	Eksperimenal tikus wistar normal yang diberi ekstrak MO dibanding kelompok kontrol (diberi air 3ml/kg p.o) selama 21 hari	MO 400;800;1600 ;2000 mg/KgBB/Hari	<i>oral toxicity by the oral route, and for the sub-acute toxicity on haematological, biochemical and histological</i>	<ul style="list-style-type: none"> <i>Acute toxicity test</i> pengamatan 4-8 jam kelompok dosis 1600 ada 1 ekor tikus mati dan dosis 2000 ada 2 ekor tikus mati MO relatif aman sebagai sumber nutrisi dan obat Pengamatan 21 hari pemberian ekstrak 400, 800 and 1600 mg/kg signifikan pada RBC,

					PCV, HB, MCV, MCHC, WBC
Giridhari V A, Malathi D, Geetha K. <i>Antidiabetic property of drumstick (moringa oleifera) leaf tablets.</i> International Journal of Health & Nutrition 2011 2(1): 1-5. ¹⁷	Eksperimenal: pada manusia	Drumstick leaf powder (98.34%), Carboxy Methyl Cellulose Sodium (1.30%), Methyl Paraben Sodium (MPS) (0.18%), Propyl paraben sodium (PPS) (0.02%), Bronopol (0.01%), and Tale (0.16%).	Kadar gula darah	gula darah	Gula darah post prandial kelompok perlakuan menurun signifikan setelah 3 bulan dibanding kelompok kontrol
Manohar. V. S, T. Jayasree, K. Kiran Kishore, L. Mohana Rupa, Rohit Dixit dan N. Chandrasekhar. <i>Evaluation of hypoglycemic and antihyperglycemic effect of freshly prepared aqueous extract of Moringa oleifera leaves in normal and diabetic rabbits.</i> Journal of Chemical and Pharmaceutical Research, 2012, 4(1):249-253. ¹⁹	Eksperimenal: Kelinci normal dan diabetes; induksi Alloxan	Ekstrak aqua daun 100, 200 and 300 mg/kg oral dibanding dengan Glibenclamide 0.5mg/kg	Kadar gula darah	gula darah 4 jam	Penurunan maksimum terjadi 15.20% pada 2 jam dengan dosis 200 mg/kg dan 18.22% pada Glibenclamide dibanding control.
Divi Bellamkonda Dasireddy <i>Evaluation of</i>	MS, R, S.K. Eksperimenal pada tikus diabetes	Dosis 200 mg/KgBB per oral selama 60	Berat badan, kadar glukosa,		Ekstrak daun Moringa oleifera <i>potent</i> antihyperglycem

<i>antidiabetic and antihyperlipedemic potential of aqueous extract of Moringa oleifera in fructose fed insulin resistant and STZ induced diabetic wistar rats: a comparative study.</i>	tipe I dan hari IR di induksi dengan tinggi fruktosa dan diabetes tipe I di induksi dengan injeksi intraperitoneal dengan STZ (55 mg/ kgBB).	insulin, ic dan profil lipid, antihyperlipedemic pada tes resistansi insulin dan defisiensi Insulin pada penelitian tikus toleransi glukosa oral dalam resistansi insulin (IR)
--	--	--

Penelitian ini berbeda dengan beberapa penelitian sebelumnya karena penelitian bertujuan memeriksa regenerasi sel beta pankreas dengan indikator kadar gula darah dan ketebalan kolagen pada ECM sel β pulau Langerhans pankreas dengan pemberian ekstrak etanol *Moringa oleifera* selama 21 hari.