

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kesehatan merupakan permasalahan yang penting dalam kehidupan. Tanpa adanya tubuh yang sehat, maka berbagai macam aktivitas sehari-hari dapat terganggu. Adanya pola hidup tidak sehat yang sekarang ini banyak dilakukan oleh masyarakat seperti kecenderungan untuk beralih dari makanan tradisional ke makanan cepat saji dan kebiasaan makan yang berlebihan dapat menjadi salah satu pemicu masalah kesehatan. Sebagaimana firman Allah SWT dalam QS : Al-Baqarah ayat 168 dan surat Al-A'raf ayat 31 yang berbunyi :

يَتَأْتِيهَا النَّاسُ كُلُّوا مِمَّا فِي الْأَرْضِ حَلَلًا طَيِّبًا وَلَا تَتَّبِعُوا خُطُوَاتِ الشَّيْطَانِ إِنَّهُ لَكُمْ عَدُوٌّ مُّبِينٌ

Artinya : *Hai sekalian manusia, makanlah yang halal lagi baik dari apa yang terdapat di bumi, dan janganlah kamu mengikuti langkah-langkah syaitan; Karena Sesungguhnya syaitan itu adalah musuh yang nyata bagimu (QS Al-Baqarah : 2 : 168).*

يَبْنَیْ ءَادَمَ خُدُوًا زَیْنَتَکُمْ عِنْدَ کُلِّ مَسْجِدٍ وَکُلُوًا وَاشْرَبُوًا وَلَا تُسْرِفُوًا إِنَّهُ لَا تُحِبُّ الْمُسْرِفِیْنَ

Artinya : *Hai anak Adam, pakailah pakaianmu yang indah di Setiap (memasuki) mesjid, Makan dan minumlah, dan janganlah berlebih-lebihan. Sesungguhnya Allah tidak menyukai orang-orang yang berlebih-lebihan” (QS Al-A'raf: 7 :31).*

Menurut tafsir Imam Al Qurtubi makna *halâlan* yaitu segala sesuatu yang cara memperoleh dan wujud barangnya dibenarkan oleh syari'at, sedangkan *thoyyibanyaitu* sesuatu yang tidak membahayakan tubuh, akal, dan fikiran. Allah SWT dalam ayat *wa lâ tusrifû* melarang kita untuk makan dan minum yang

berlebihan. Rasulullah juga memberi petunjuk kepada ummatnya agar menghindari makan dan minum yang berlebihan, aturan-aturan yang harus diperhatikan mengenai makan dan minum yaitu sepertiga perut digunakan untuk makanan, sepertiga untuk air, dan sepertiga lagi untuk udara. Ini adalah cara makan yang baik, baik untuk tubuh dan kesehatan. Makanan dapat merusak fungsi normal tubuh jika jumlahnya berlebihan. Sebagian besar penyakit terjadi karena konsumsi makanan yang berlebihan atau melebihi kebutuhan tubuh dan salah satu penyakit yang ditimbulkan oleh konsumsi makanan yang berlebihan yaitu Diabetes Melitus (Al-Jauziyah, 2008).

Diabetes Melitus (DM) yang biasa dikenal sebagai penyakit kencing manis atau penyakit gula darah merupakan golongan penyakit kronis yang ditandai dengan peningkatan kadar gula dalam darah (hiperglikemi) sebagai akibat adanya gangguan sistem metabolisme dalam tubuh, dimana organ pankreas tidak mampu memproduksi hormon insulin sesuai kebutuhan tubuh (Tjokroprawiro Askandar, 1992). Jumlah penduduk dunia yang mengalami diabetes melitus cenderung meningkat dari tahun ke tahun. Hal ini berkaitan dengan jumlah populasi yang juga meningkat, pola hidup, prevalensi obesitas meningkat dan kegiatan fisik yang kurang (Smeltzer and Bare, 2002). Laporan dari WHO mengenai studi populasi DM di berbagai Negara, jumlah penderita diabetes mellitus pada tahun 2000 di Indonesia menempati urutan terbesar ke-4 dalam jumlah dengan jumlah 8,4 juta jiwa. Urutan di atasnya adalah Amerika Serikat (17,7 juta jiwa), China (20,8 juta jiwa), dan India (31,7 juta jiwa) (Darmono, 2007). Pada tahun 2010 jumlah penderita DM di dunia yaitu sekitar 239,9 juta penderita. Diperkirakan pada tahun 2030 prevalensi diabetes mellitus di Indonesia meningkat menjadi 21,3 juta jiwa.

Angka kesakitan dan kematian akibat DM di Indonesia cenderung meningkat setiap tahunnya sejalan dengan perubahan gaya hidup masyarakat yang mengarah pada makanan siap saji dan sarat karbohidrat (Depkes RI, 2006).

Diabetes Melitus merupakan masalah kesehatan masyarakat yang serius. Data Departemen Kesehatan RI menyebutkan bahwa jumlah pasien rawat inap maupun rawat jalan di Rumah Sakit menempati urutan pertama dari seluruh penyakit endokrin adalah Diabetes mellitus. Organisasi yang peduli terhadap permasalahan Diabetes, *Diabetic Federation* mengestimasi bahwa jumlah penderita Diabetes mellitus di Indonesia pada tahun 2008, terdapat 5,6 juta penderita Diabetes untuk usia di atas 20 tahun, dan diperkirakan akan meningkat menjadi 8,2 juta pada tahun 2020, bila tidak dilakukan upaya perubahan pola hidup sehat pada penderita (Jhonson, 1998).

Menurut penelitian Wijayakusuma (2009) menyatakan bahwa hiperglikemia pada penderita diabetes dapat merusak saraf dan pembuluh darah yang menuju ke jantung. Kondisi ini dapat meningkatkan resiko serangan jantung, stroke, gagal ginjal, serta komplikasi lain. Selain itu, efek jangka panjang pada penderita diabetes adalah terjadinya kerusakan retina yang akan menyebabkan gangguan penglihatan bahkan kebutaan.

Diabetes mellitus adalah suatu penyakit dimana kadar glukosa (gula sederhana) di dalam darah tinggi (hiperglikemi) karena terdapat gangguan pada kelenjar pankreas dan insulin yang dihasilkan baik secara kuantitas maupun kualitas (Tjokropawiro, 2006). Lebih lanjut, pada penderita yang kronis, akan timbul beberapa gejala lain, yaitu terjadinya penurunan berat badan,

timbulnya rasa kesemutan atau rasa nyeri pada tangan atau kaki, timbulnya luka gangren pada kaki, dan hilangnya kesadaran diri (Suparyanto, 2010).

Diabetes mellitus tipe 1 disebabkan oleh reaksi autoimun terhadap sel beta Langerhans pankreas, sehingga produksi insulin sangat sedikit. Diabetes mellitus tipe 2 paling sering ditemukan, terutama yang disebabkan oleh berkurangnya jumlah reseptor insulin pada permukaan sel. Kerusakan yang ditimbulkan oleh diabetes mellitus antara lain penyakit serebro-vaskuler, kardio-vaskuler, retinopati, nefropati, dan neuropati. Diabetes mellitus yang tidak dikelola dengan baik, mengakibatkan terjadinya berbagai komplikasi, terutama yang didasari oleh mekanisme makroangiopati dan mikroangiopati (Suyono S, Waspadji S, Soegondo S, Soewondo P. 2007).

Mikroangiopati ditandai dengan penebalan dan kerusakan membran diantara jaringan dan pembuluh darah sekitar, hal ini akan menyebabkan komplikasi vaskular jangka panjang yang melibatkan pembuluh-pembuluh darah kecil diantaranya kerusakan pada retina mata yang akan menyebabkan kebutaan yaitu retinopati dan neuropati yang sering muncul berupa hilangnya rasa akibat gangguan pada saraf yang pada akhirnya menyebabkan kematian neuron yang bersifat irreversible. Komplikasi makrovaskuler atau makroangiopati yaitu komplikasi pembuluh darah sedang maupun besar yang akan mengakibatkan aterosklerosis, gangren pada ekstremitas dan stroke. Mikro-makroangiopati dapat menimbulkan kelainan-kelainan pada organ-organ tubuh, salah satu diantaranya adalah otak yang akan menyebabkan Demensia dan Alzheimer (Dalimartha, 2007).

Mekanisme mikroangiopati ini akan menurunkan aliran darah ke otak sehingga terjadi iskemik di serebral. Kondisi iskemik mengakibatkan otak kekurangan oksigen dan glukosa, yang merupakan substrat penting untuk metabolisme otak. Keadaan ini akan mengakibatkan kematian sel syaraf dan penurunan neurotransmitter, sehingga terjadi penurunan fungsi kognitif. Penurunan kemampuan kognitif pada pasien DM diperantarai di lobus frontal. Area ini adalah tempat fungsi eksekutif, mencakup kemampuan menyelesaikan masalah, merencanakan, mengatur dan konsentrasi. Akibat dari hiperglikemia kronis maka pasien DM akan mengalami penurunan fungsi memori. Fungsi ini berada di hipokampus, area belajar dan mengingat (Vijayakumar, Devi, Bandna, Neha Sharma, Dinesh Kumar, Kamal Jeet., 2012).

Sel saraf otak sangat sensitif terhadap kekurangan oksigen termasuk sel saraf pada hipokampus serebri yang berfungsi dalam proses penggabungan ingatan. Pada hipoksia, kadar reactive oxygen species (ROS) akan meningkat yang menyebabkan degradasi membran lipid, enzim, dan kerusakan DNA (Conrad, 2008).

Konsentrasi antioksidan yang rendah menyebabkan jaringan otak lebih rentan terhadap kerusakan akibat adanya stress oksidatif. Hipokampus dan cerebellum merupakan bagian otak yang paling rentan mengalami kerusakan karena memiliki kapasitas antioksidan paling rendah (Arjadi, 2012).

Kurangnya pasokan oksigen dan glukosa ke hipokampus yang berlangsung lama akan menyebabkan stress pada tikus yang terkena diabetes. Stress dapat diartikan sebagai suatu ketegangan fisiologis atau psikologis yang disebabkan oleh stimuli fisik atau emosi yang berasal dari internal dan eksternal serta

mengganggu fungsi suatu organisme. Stres dapat mempengaruhi fungsi kognitif seperti learning dan memori yang fungsi ini terdapat di hipokampus (Erwin, 2013).

Hipokampus memiliki tiga subdivisi, yaitu: *Cornu ammonis 3* (CA3), *Cornu ammonis 2* (CA2), dan *Cornu ammonis 1* (CA1). Hipokampus adalah salah satu dari beberapa daerah otak yang secara struktur terkait dan berdekatan yang bersama-sama tergabung dalam sistem fungsional yang disebut sebagai hippocampal formation (Izumi et al., 2003).

Struktur CA1 hipokampus merupakan bagian yang rentan terhadap efek stres karena memiliki 2 kelas reseptor kortikosteroid. Plastisitas sinaptik yang berperan dalam learning dan memori adalah *long-term potentiation* dan *long-term depression* yang terjadi pada area CA1 hipokampus (Erwin, 2013).

CA1 hipokampus merupakan salah satu daerah yang terbesar dan paling mudah diidentifikasi disamping CA3. Neuron utama di daerah CA (Cornu Ammonis) merupakan sel pyramid dan merupakan 90% dari semua neuron di daerah CA formasi hipokampus. Neuron output dari hipokampus adalah sel pyramid di CA1 dan akson mereka merupakan glutamatergik (Kalamazo, 1988).

Dalam penelitian ini digunakan aloksan sebagai pemicu rusaknya substansi esensial di dalam sel beta pankreas sehingga menyebabkan berkurangnya granula-granula pembawa insulin dan protein di dalam sel beta pankreas, tetapi tidak berpengaruh terhadap jaringan lain. Aloksan mungkin mendesak efek diabetogenik oleh kerusakan membran sel beta dengan meningkatkan permeabilitas. Depolarisasi membran sel beta pankreas dengan pemberian aloksan. Pemberian aloksan merupakan cara yang tepat untuk menghasilkan

kondisi diabetik eksperimental (hiperglikemia) pada binatang percobaan. (Yuriska, 2009).

Pada hewan model, DM sering disebabkan akibat pemberian streptozotosin (STZ), aloksan, asam urat, asam dehidroaskorbat, asam dialurat, dan asam ksanturenat yang dapat mengakibatkan kerusakan pada sel beta Langerhans pankreas. Aksi sitotoksik aloksan dimediasi oleh radikal bebas. pada sel beta yang dibentuk oleh reaksi redoks. Aloksan dan produk reduksinya, asam dialurik, membentuk siklus redoks dengan formasi radikal superoksida. Radikal ini mengalami dismutasi menjadi hydrogen peroksida. Radikal hidroksil dengan kereaktifan yang tinggi dibentuk oleh reaksi Fenton. Aksi radikal bebas dengan rangsangan tinggi meningkatkan konsentrasi kalsium sitosol yang menyebabkan destruksi cepat sel beta, akibatnya terjadi gangguan produksi insulin oleh sel beta Langerhans pankreas dan sintesis insulin secara lokal oleh neuron di otak. Pemberian aloksan dapat menginduksi apoptosis dan menyebabkan nekrosis sel beta Langerhans pankreas (Filipponi P, Gregorio F, Cristallini S, Ferrandina C, Nicoletti I, Santeusanio F, 2008).

Allah SWT memberikan manusia kelebihan daripada makhluk lainnya yaitu berupa akal, sudah seharusnya manusia memikirkan segala sesuatu yang diciptakan oleh-Nya. Sebagaimana Firmannya dalam surat Asy-syuara' ayat 7 yang berbunyi :

أَوَلَمْ يَرَوْا إِلَى الْأَرْضِ كَمْ أَنْبَتْنَا فِيهَا مِنْ كُلِّ زَوْجٍ كَرِيمٍ ﴿٧﴾

Artinya : *Dan apakah mereka tidak memperhatikan bumi, berapakah banyaknya kami tumbuhkan di bumi itu pelbagai macam tumbuh-tumbuhan yang baik?* (QS : Asy-Syuara' : 26 : 7).

Berdasarkan ayat diatas kata *karīm* antara lain digunakan untuk menggambarkan segala sesuatu yang baik bagi segala sesuatu yang disifatinya. Tumbuhan yang baik adalah tumbuhan yang subur dan bermanfaat (shihab, 2002). Menurut Savitri (2008) tumbuhan yang baik dalam hal ini adalah tumbuhan yang bermanfaat bagi makhluk hidup termasuk tumbuhan yang dapat digunakan sebagai pengobatan. Tumbuhan yang bermacam-macam jenisnya dapat digunakan sebagai obat berbagai penyakit dan ini merupakan anugerah Allah SWT yang harus dipelajari dan dimanfaatkan, tidak terkecuali tanaman Murbei (*Morus alba* L.). Tanaman Murbei ini dapat digunakan sebagai tanaman obat, seperti halnya sabda Nabi Muhammad saw dalam H.R Ahmad dan Ashabu Sunan yang berbunyi:

قوله (تداووا يا عباد الله فإن الله تعالى ما خلق داء إلا وقد خلق له دواء إلا السام والهزم) أخرجه أصحاب السنن

Artinya : “Berobatlah kalian semua, karena sesungguhnya Allah Subhallahu Wa Ta’ala tidaklah menurunkan sebuah penyakit kecuali juga menurunkan obatnya, kecuali satu penyakit : yaitu penyakit tua.” (H.R Ahmad dan Ashabu Sunan).

Ayat di atas pada kata *zaujin* memiliki arti pasangan, yang menunjukkan bahwa dalam setiap satu jenis tumbuhan memiliki 2 hal yang berlawanan. segala hal di dunia ini diciptakan dengan berpasang-pasangan. Sedangkan hadist di atas mengandung makna bahwa segala hal di dunia ada sebab dan cara mengobatinya. Rosulullah menyatakan bahwa ketika penyakit bertemu obat yang tepat, maka penyakit dapat disembuhkan. Sebaliknya, ketika obat diberikan melebihi dosis atau tidak sesuai dengan penyakitnya dapat menimbulkan penyakit lain atau memperparah penyakitnya (Al-Jauziyah. 1994).

Penyembuhan penyakit diabetes dengan menggunakan obat sudah sering dilakukan sebagai pelengkap diet. Obat antidiabetes oral berguna untuk penderita yang alergi terhadap insulin, namun dalam penggunaan obat ini perlu dipahami agar supaya ada kesesuaian dosis dengan indikasinya, tanpa harus menimbulkan Hipoglikemia. Karena penggunaan obat antidiabetes oral telah banyak menimbulkan efek samping seperti mual, badan terasa lemas, susah buang air besar maka para ahli berinisiatif untuk mengembangkan pengobatan tradisional untuk diabetes mellitus yang relatif aman (Lacy, Kandeel FR, Koussa VKT, Swerdloff RS. 2010).

Masyarakat di Indonesia telah lama mengenal dan menggunakan tanaman berkhasiat obat sebagai salah satu upaya menanggulangi masalah kesehatan. Pengetahuan tentang tanaman berkhasiat obat berdasarkan pada pengalaman dan keterampilan yang secara turun-temurun telah diwariskan dari satu generasi ke generasi berikutnya (Dalimartha, 2000).

Penggunaan obat herbal telah diterima secara luas hampir seluruh negara di dunia. Menurut WHO, negara-negara di Afrika, Asia dan Amerika Latin menggunakan obat herbal sebagai pelengkap pengobatan primer. Di Afrika, hampir 80% populasi menggunakan obat herbal untuk pengobatan primer (Dalimartha, 2006).

“Let your food be your medicine and your only medicine be your food”
kutipan kata bijak dari Hippokrates (460:360 SM) ini menyiratkan makna bahwa makanan adalah sumber hidup yang sangat baik dan di setiap bahan makanan terkandung komponen yang dapat memberikan nilai positif pada kesehatan serta sistem metabolisme tubuh manusia. Salah satu contoh bahan

makanan/bahan alam yang memiliki sifat fungsional bagi kesehatan dan juga sudah banyak digunakan di Indonesia sebagai campuran daun teh yang dikenal dengan teh daun murbei, dan diyakini dapat mengobati diabetes, hipertensi dan gangguan pencernaan.

Pada daun tumbuhan murbei dapat digunakan sebagai obat diabetes mellitus, hipertensi dan gangguan pencernaan. Menurut hasil penelitian dari Sunarto (1997) yang melaporkan bahwa infusa daun murbei dengan dosis 549 mg/kg BB pada tikus betina yang diinduksi aloksan, efektif menurunkan kadar glukosa darah. Martono (2010) juga menambahkan ekstrak daun murbei (*Morus alba* L.) dengan dosis 0,5 dan 1 g/kg pada tikus yang diinduksi streptozotcin, secara signifikan mampu menekan hiperglikemia dan tekanan darah tinggi.

Pada daun tumbuhan murbei memiliki kandungan senyawa 1-deoxynojirimycin (DNJ) sebanyak 0,24% dalam ekstrak daun dan akar murbei. Senyawa 1-deoxynojirimycin (DNJ) dan derivatnya, sejenis D-glukosa memiliki fungsi yang sama seperti baglibose, miglitol dan akarbose yaitu menghambat kerja enzim α -glukosidase dalam memecah senyawa polisakarida menjadi monomer-monomer glukosa pada usus dan pankreas. Senyawa 1-deoxynojirimycin (DNJ) memiliki struktur yang mirip dengan glukosa hanya saja pada rantai aromatiknyanya terdapat gugus nitrogen. Proses penghambatan kerja enzim α -glukosidase oleh senyawa 1-deoxynojirimycin (DNJ) dan derivatnya dapat menekan glukosa darah dan sekresi insulin sehingga dapat digunakan sebagai obat dalam mengatasi penyakit diabetes mellitus (Oku, 2006). Selain itu menurut Radojkovic (2012) daun murbei (*Morus alba* L.) juga mengandung

senyawa-senyawa antioksidan seperti flavonoids, asam fenol, anthocianin, stilben, tannin, ligan dan lignin.

Sediaan infusa dipilih dalam penelitian ini karena disesuaikan dengan kebiasaan masyarakat dalam menggunakan obat tradisional yaitu dengan caradiminum dalam bentuk rebusan. Selain itu sediaan infusa dibuat dengan menggunakan pelarut air, dimana pelarut air mudah diperoleh dan mempunyai sifat yang netral sehingga tidak mempengaruhi hasil penelitian.

Oleh karena itu, mengacu pada penelitian-penelitian yang telah dilakukan sebelumnya serta kandungan bahan aktif yang dimiliki daun murbei, maka perlu diteliti tentang potensi pemberian infusa daun murbei (*Morus alba* L.) dalam mengatasi komplikasi diabetes kronik pada tikus model. Komplikasi yang diamati terutama pada hipokampus (sel pyramid CA1 hipokampus). Sehingga, dari penelitian ini bisa diperoleh informasi sejauh mana berbagai dosis infusa daun murbei mampu memperbaiki kerusakan beberapa jaringan melalui pengamatan gambaran histologis hipokampus tikus yang mengalami komplikasi diabetes.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini yaitu bagaimana pengaruh infusa daun murbei (*Morus alba* L.) terhadap gambaran histologis hipokampus tikus putih (*Rattus norvegicus*) model diabetes mellitus kronis yang diinduksi Aloksan.

1.3 Tujuan

Tujuan dalam penelitian ini yaitu untuk mengetahui pengaruh infusa daun murbei (*Morus alba* L.) terhadap gambaran histologis hipokampus tikus putih (*Rattus norvegicus*) model diabetes mellitus kronis yang diinduksi Aloksan.

1.4 Hipotesis

Hipotesis dalam penelitian ini yaitu ada pengaruh infusa daun murbei (*Morus alba* L.) terhadap gambaran histologis hipokampus tikus putih (*Rattus norvegicus*) model diabetes mellitus kronis yang diinduksi Aloksan.

1.5 Manfaat

Manfaat dalam penelitian ini yaitu memberikan informasi kepada masyarakat luas bahwa daun murbei (*Morus alba* L.) dapat digunakan sebagai alternatif pengobatan alzheimer yang disebabkan oleh komplikasi diabetes melitus kronis. Memberikan informasi tentang khasanah keilmuan pada bidang biologi, serta menjadi landasan bagi penelitian selanjutnya.

1.6 Batasan Masalah

Batasan masalah dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Tikus yang digunakan dalam penelitian ini yaitu tikus putih jantan dengan berat 100-200g.
2. Sampel daun murbei (*Morus alba*L.) yang diperoleh dari balai materia medica Batu.
3. Dosis daun murbei yang diberikan yaitu: 400 mg/kg BB, 600 mg/kg BB, 800 mg/kg BB, 1000 mg/kg BB 1 x sehari.
4. Bahan yang digunakan sebagai induksi diabetes adalah aloksan.
5. Parameter yang digunakan gambaran histologis CA1 hipokampus
6. Sedangkan jenis sel yang diamati yaitu sel pyramid CA1 hipokampus