

BAB II STUDI PUSTAKA

A. Tinjauan Pustaka

1. Diabetes melitus

a. Definisi

Diabetes mellitus (DM), penyakit gula atau kencing manis merupakan sindrom metabolik yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa dalam darah (hiperglikemia) yang disebabkan oleh gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, serta memunculkan komplikasi makrovaskular, mikrovaskular dan neuropatik⁽¹⁾.

b. Epidemiologi

Berdasarkan tinjauan epidemiologi diperkirakan bahwa pada tahun 2030 prevalensi diabetes melitus di Indonesia mencapai 21,3 juta orang. Hasil riset kesehatan dasar (Riskesdas) pada tahun 2013 dari jumlah penduduk di Indonesia pada umur ≥ 15 tahun yaitu sebesar 722.329 orang menyebutkan bahwa prevalensi diabetes melitus berdasarkan wawancara yang terdiagnosis dokter sebesar 1,5 % dan prevalensi diabetes melitus terdiagnosis dokter atau gejala sebesar 2,1 %. Prevalensi diabetes melitus berdasarkan diagnosis dokter dan gejala meningkat sesuai dengan bertambahnya umur, namun cenderung menurun pada umur ≥ 65 tahun. Prevalensi diabetes melitus tertinggi berada direntang umur 55-64 tahun yaitu sebesar 5,5% dari jumlah penduduk 94.938 orang⁽²⁾.

c. Klasifikasi diabetes melitus

Menurut *American Diabetes Association* (ADA) DM diklasifikasikan menjadi 4 kriteria yaitu⁽¹⁰⁾ :

1) Diabetes melitus tipe 1 (DM yang tergantung kepada insulin)

Pada diabetes melitus tipe ini terdapat destruksi sel β pankreas yang menyebabkan sel β pankreas tidak dapat

memproduksi insulin sehingga glukosa darah tidak bisa diserap oleh sel dan terjadi peningkatan kadar glukosa darah. Pada pasien yang menderita DM tipe 1 diperlukan pemberian insulin eksogen untuk memperbaiki katabolisme, mencegah ketosis, menurunkan hiperglukagonemia dan menurunkan kadar glukosa darah^(11,12).

2) Diabetes melitus tipe 2 (DM yang tidak tergantung kepada insulin)

Diabetes melitus tipe 2 merupakan jenis DM yang lebih ringan dibanding DM tipe 1. Pada DM tipe ini sirkulasi insulin endogen cukup untuk mencegah terjadinya ketoasidosis tetapi insulin tersebut sering dalam kadar yang kurang dari normal atau secara relatif tidak mencukupi karena kurang pekanya jaringan. Obat antidiabetik oral merupakan jenis obat yang sering digunakan untuk terapi pasien DM tipe 2. Obat-obat tersebut masing-masing bekerja dengan mekanisme tertentu seperti mengontrol kadar glukosa darah dengan menghambat absorpsi karbohidrat pada saluran pencernaan, meningkatkan sekresi insulin dari sel β pankreas, dan meningkatkan sensitivitas reseptor insulin^(12,13).

3) Diabetes melitus gestasional/kehamilan

Merupakan diabetes melitus yang terjadi karena intoleransi glukosa selama kehamilan⁽¹⁾.

4) Diabetes melitus tipe lain-lain

Merupakan diabetes yang terjadi karena penyebab-penyebab tertentu seperti cacat genetik terkait fungsi sel β pankreas (Mody), penyakit endokrin (*endokrinopathy*), penyakit eksokrin pankreas serta akibat penggunaan obat^(1,14).

d. Diagnosa diabetes mellitus

Seseorang dinyatakan menderita diabetes melitus jika dari hasil diagnosa diketahui bahwa kadar glukosa darah puasa pasien (*fasting plasma glucose*) adalah ≥ 126 mg/dL (7 mmol/L), kadar glukosa darah 2 jam setelah makan (*2-hour postload glucose*) adalah ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) atau kadar glukosa darah sewaktu adalah ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) dengan disertai gejala dan HbA1c $\geq 6,0\%$ ⁽¹⁾.

e. Gejala diabetes melitus

Studi terbaru menunjukkan bahwa deteksi dini gejala diabetes melitus dapat mengurangi kemungkinan terjadinya komplikasi diabetes melitus. Berikut merupakan gejala diabetes melitus⁽¹⁰⁾:

Diabetes melitus tipe 1

- 1) Sering buang air kecil
- 2) Merasa haus (sering minum)
- 3) Merasa lapar
- 4) Kehilangan berat badan
- 5) Mudah lelah dan marah

Diabetes melitus tipe 2

- 1) Salah satu dari gejala pada DM tipe 1
- 2) Sering mengalami infeksi
- 3) Penglihatan kabur
- 4) Luka/memar yang lambat sembuh
- 5) Kesemutan/mati rasa di tangan atau kaki

f. Tata laksana terapi diabetes melitus

1) Tujuan terapi

Tujuan utama dari manajemen diabetes melitus adalah untuk meminimalkan resiko terjadinya komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular, untuk mengatasi gejala, mengurangi angka kematian dan untuk meningkatkan kualitas hidup pasien⁽¹⁰⁾.

2) Strategi terapi

Terapi yang tepat pada diabetes melitus bertujuan untuk mengatur kadar gula darah, tekanan darah dan level lipid. monitoring yang teratur, diet dan modifikasi latihan, obat-obatan, dan tes laboratorium dapat dijadikan sebagai parameter diabetes melitus, karena pengontrolan kadar glukosa darah saja tidak cukup mengurangi resiko komplikasi makrovaskular pada pasien diabetes melitus^(1, 10).

3) Terapi non farmakologi

(a) Diet

Terapi nutrisi medis merupakan terapi yang direkomendasikan untuk pasien diabetes mellitus. Hal terpenting dari pemberian nutrisi medis adalah tercapainya metabolisme yang optimal, pencegahan serta pengobatan komplikasi DM. Pada pasien dengan DM tipe 1 maka selain pengaturan dalam pemberian insulin, diet seimbang sebagai usaha untuk mencapai dan mempertahankan berat badan yang ideal merupakan hal yang diutamakan. Demikian pula pada pasien dengan DM tipe 2, pengaturan pola makan sangat penting terutama pada pasien dengan obesitas, atau pada pasien yang kehilangan berat badan⁽¹⁾.

(b) Aktivitas

Latihan fisik atau peningkatan aktivitas terbukti dapat memberikan keuntungan bagi pasien DM, misal aerobik dapat memperbaiki resistensi insulin, dapat membantu mengontrol kadar glukosa darah, menurunkan faktor resiko kardiovaskular, berperan dalam menurunkan atau mempertahankan berat badan pasien. Latihan fisik pada pasien DM tentunya harus disesuaikan dengan kondisi pasien, misal pada pasien dengan komplikasi (neuropati otonom, kaki matirasa, dan retinopati) memerlukan pembatasan kegiatan yang direkomendasikan. Aktivitas fisik yang

direkomendasikan pada pasien DM setidaknya 150 menit/minggu, namun pada pasien tanpa kontraindikasi pada retina maka dianjurkan selama 30 menit tiga kali seminggu⁽¹⁵⁾.

4) Terapi farmakologi

Pengobatan DM secara terus-menerus mengalami perkembangan, awalnya pengobatan DM hingga tahun 1995 hanya menggunakan dua jenis terapi farmakologi yaitu sulfonilurea untuk DM tipe 2 saja dan insulin untuk tipe 1 dan tipe 2. Namun saat ini, telah disetujui 6 kelas obat yang dapat digunakan untuk terapi DM yaitu α glukosidase inhibitor, biguanida, meglitinid, peroxisome proliferator-activated receptor γ -agonists (Tiazolidindion), DPP-IV inhibitor, dan sulfonil urea⁽¹⁾.

Pengelompokan antidiabetik oral dilakukan berdasarkan mekanisme aksinya dalam menurunkan kadar glukosa darah, misal sulfonilurea dan meglitinide sering dikategorikan sebagai secretagogous karena kemampuannya dalam melepaskan insulin endogen, biguanida dan tiazolidindion dikategorikan sebagai sensitizer karena kemampuannya dalam menurunkan resistensi insulin⁽¹⁾.

(a) Sulfonilurea

Mekanisme kerja dari obat golongan ini adalah dengan peningkatan sekresi insulin dari sel β pankreas. Sulfonilurea diklasifikasikan menjadi 2 generasi dimana klasifikasi didasarkan pada perbedaan potensi obat dan perbedaan dalam kemampuan mengikat protein serum⁽¹²⁾.

- i. Generasi pertama : acetohexamid, klorpropamid, tolazamid dan tolbutamid.
- ii. Generasi ke dua : glipizid, gliburid dan glimepirid

Dari kedua generasi golongan sulfonil urea, generasi ke dua memiliki potensi relatif yang lebih besar. Efek samping utama

dari sulfonil urea adalah potensi hipoglikemia sehingga perlu monitoring kadar gula darah selama penggunaan. Sedangkan beberapa efek samping lainnya adalah hiponatremia, obesitas, iritasi kulit, gangguan saluran pencernaan, dan kolestasis^(1,12).

Glibenklamid/gliburid merupakan obat golongan sulfonilurea yang sering digunakan. Glibenklamid menimbulkan efek hipoglikemik setelah dimetabolisme dalam hati. Glibenklamid mampu mempertahankan efek hipoglikemik selama 24 jam setelah pemberian dosis tunggal yang diberikan pagi hari pada pasien DM. Dosis untuk pemberian awal 2,5 mg/hari dan rata-rata dosis pemeliharaan adalah 5-10 mg/hari dengan dosis maksimal 20 mg/hari. Glibenklamid memiliki efek yang tidak diinginkan seperti menyebabkan warna kemerahan pada kulit (*flushing*). Obat ini dikontraindikasikan pada pasien dengan kerusakan hati dan pasien dengan insufisiensi ginjal⁽¹²⁾.

(b) Meglitinid

Obat golongan ini memiliki mekanisme kerja yang serupa dengan sulfonil urea yaitu meningkatkan sekresi insulin dari sel β pankreas. Yang termasuk kedalam golongan ini adalah nateglinid dan repaglinid. Efek samping yang muncul akibat penggunaan obat golongan ini juga serupa dengan sulfonilurea yaitu potensi hipoglikemia⁽¹³⁾.

(c) Biguanida

Satu-satunya obat yang termasuk golongan biguanida adalah metformin yang bekerja dengan mekanisme meningkatkan sensitivitas insulin baik hati maupun jaringan perifer (otot). Efek samping utama dalam penggunaan metformin adalah adanya gangguan saluran pencernaan yang meliputi perut tidak nyaman, sakit perut, diare, anoreksia⁽¹¹⁾.

(d) Thiazolidindion

Mekanisme kerja obat golongan ini serupa dengan biguanida. Obat yang termasuk dalam golongan ini adalah pioglitazon dan rosiglitazon. Dilaporkan bahwa penggunaan pioglitazin dan rosiglitazon dapat menyebabkan hepatoksisitas, gangguan hematologi (penurunan jumlah hemoglobin, hematokrit, dan anemia), serta penambahan berat badan. Efek samping lain yang dilaporkan adalah memperburuk kondisi osteoporosis pada pasien menopause⁽¹⁵⁾.

(e) α glukosidase inhibitor

Akarbose dan miglitol merupakan obat golongan ini. Mekanisme kerjanya adalah dengan menghambat enzim (maltase, isomaltase, sucrase, and glucoamylase) secara kompetitif di usus halus sehingga menghambat pemecahan karbohidrat kompleks dan sukrosa sehingga dapat menurunkan kadar glukosa darah postprandial. Efek samping yang dilaporkan akibat penggunaan obat golongan ini adalah terjadinya gangguan saluran pencernaan seperti perut kembung dan diare⁽¹⁾.

(f) DPP-IV inhibitor

Obat golongan ini yang saat ini sudah mendapat persetujuan oleh FDA untuk terapi DM adalah sitagliptin. Obat golongan ini bekerja dengan cara mengurangi peningkatan glukagon postprandial dan meningkatkan sekresi insulin dari sel β pankreas. Dilaporkan bahwa obat golongan ini memiliki efek samping yang relatif rendah dan mudah ditoleransi oleh tubuh dimana penggunaanya tidak akan mengalami obesitas dan gangguan saluran pencernaan^(1,14).

2. Yacon (*Smallanthus sonchifolius*)

a. Deskripsi

Yacon merupakan tanaman yang termasuk dalam anggota keluarga bunga matahari (keluarga *Compositae* atau *Asteraceae*) yang berasal dari pegunungan Andes. Nama ilmiahnya adalah *Smallanthus sonchifolius* yang sebelumnya diakui sebagai *Polymnia sonchifolia* atau *Polymnia edulis*. Nama-nama lain yang umum digunakan adalah *Ilaqon*, *llacum*, *llacuma*, *yacumpi*, *aricuma*, *Chicama*, *jiquima* dan *jiquimilla*⁽⁵⁾. Tanaman yang tumbuh dilembah pegunungan Andes ini tergolong tanaman yang kuat karena mampu hidup dalam kondisi panas atau dingin. Yacon bisa tumbuh hingga ketinggian dua meter. Seperti bunga matahari, yacon memiliki daun yang lebar dan bergerigi pada sisinya. Bunga tanaman yacon berwarna kuning dengan diameter 3 cm. Tanaman ini menghasilkan umbi yang mirip dengan ubi jalar dengan rasa yang lebih manis dan renyah. Berat umbi bisa mencapai dua kilogram dengan panjang mencapai 40 cm⁽¹⁶⁾. Tanaman yacon memiliki beberapa varietas yang dibedakan berdasarkan warna kulit akar dan daging. Warna daging berkisar dari krem, kuning kemerahan, dan ungu. Jumlah varietas tidak diketahui secara pasti tetapi berkisar antara 20 sampai 30 varietas. Tanaman yacon merupakan tanaman yang sangat mudah dibudidayakan. Stek merupakan salah satu cara sederhana untuk membudidayakan tanaman ini⁽⁵⁾.



Gambar 1. Yacon (*Smallanthus sonchifolius*)⁽¹⁷⁾

b. Klasifikasi⁽¹⁸⁾

<i>Superkingdom</i>	: <i>Eukaryotes</i>
<i>Kingdom</i>	: <i>Plantae (tumbuhan)</i>
<i>Subkingdom</i>	: <i>Tracheobionta (berpembuluh)</i>
<i>Superdivision</i>	: <i>Spermatophyta (menghasilkan biji)</i>
<i>Division</i>	: <i>Magnoliophyta (berbunga)</i>
<i>Class</i>	: <i>Magnoliopsida (Dikotil/berkeping dua)</i>
<i>Subclass</i>	: <i>Asteridae</i>
<i>Order</i>	: <i>Asterales</i>
<i>Family</i>	: <i>Compositae = Asteraceae (suku aster)</i>
<i>Tribe</i>	: <i>Heliantheae</i>
<i>Subtribe</i>	: <i>Melampodinae</i>
<i>Genus</i>	: <i>Smallanthus</i>
<i>Species</i>	: <i>Smallanthus sonchifolius</i>

c. Kandungan

Kandungan kimia tanaman ini baik pada akar, batang dan daun adalah air, abu, protein, lipid, serat, dan sakarida dengan kadar yang berbeda pada tanaman dalam kondisi segar atau kering. Kandungan mineral meliputi potasium, fosfor, kalsium, natrium, magnesium, dan besi. Kandungan vitamin meliputi vitamin B1, B2 dan vitamin C. Senyawa lain dalam tanaman ini antara lain β karoten, antioksidan polifenol (kafein, asam hidrosinamat, asam ferulik, dan asam klorogenik), senyawa terpenoid seperti *ent-caurenic acid* dan turunannya *15- α -angeloyloxy-ent-kauren-19-oic acid 16-epoksida* serta senyawa flavonoid seperti *quercetin*. Senyawa golongan seskiterpen lakton melampolida seperti *sonchifolin*, *uedalin*, *enhydrin*, *polymatin B* dan *uctuanin* Tiga besar senyawa fitoaleksin meliputi 4'-hidroksi-3'-(3-metilbutanol) asetofenon, 4'-hidroksi-3'-(3-metil-2-butenil) asetofenon dan 5-asetil-2-(1-hidroksi-1-metiletil) benzofuran^(4,7,19).

d. Khasiat

Beberapa penelitian terkait tanaman ini melaporkan bahwa khasiat dari daun maupun umbi yacon antara lain sebagai penghambat migrasi polymorphonuklear leukosit, imunomodulator, antioksidan, *cytoprotector*, permasalahan terkait fungsi ginjal, untuk peremajaan kulit, menurunkan kadar kolesterol total sebesar 33% dan trigliserida sebesar 49%^(7,20). Pada penelitian yang dilakukan oleh Sujono dilaporkan bahwa pada pemberian dosis 120 mg/200 gBB tikus telah mampu menurunkan kadar glukosa darah puasa tikus sebesar 71,09 % pada tikus jantan galur Wistar yang diinduksi streptozotocin⁽⁶⁾. Penelitian lain juga melaporkan bahwa ekstrak air daun yacon (*Smallanthus sonchifolius*) mampu menurunkan kadar glukosa darah tikus, diduga hal ini disebabkan kemampuannya dalam menghambat produksi glukosa hepatosit baik melalui jalur glukoneogenesis maupun glikogenolisis⁽²⁰⁾.

3. Pahitan (*Tithonia diversifolia*)

a. Deskripsi

Pahitan (*Tithonia diversifolia*) merupakan tanaman semak atau perdu keluarga *Asteraceae* yang berasal dari Meksiko. Tanaman ini memiliki nama yang berbeda-beda diberbagai wilayah, misalnya di Inggris disebut dengan pohon *Marigold*, *Tithonia*, dan *Mexican Sunflower*, di Indonesia biasa dikenal dengan sebutan Pahitan, Rondo Semoyo, Kembang Mbulan dan Harsaga, di Spanyol dikenal dengan *Jalacate* dan *Guasmara*, dan di Thailand dikenal dengan Thantawan-nu, Daoruang-yipun, dan Banchamatnam. Pahitan tumbuh di daerah tropis lembab dan semi lembab di Amerika Tengah dan Selatan, Asia dan Afrika. Pahitan biasa dijumpai di padang savana, padang rumput, pinggir jalan, di pinggir sungai, dan dipersawahan. Tanaman ini mampu bertahan hidup di ketinggian 550-1.950 m dengan suhu tahunan rata-rata

15-31⁰ C dan pada curah hujan tahunan rata-rata 1.000-2000 mm. Tanaman tahunan ini mampu tumbuh hingga mencapai ketinggian 3 m. Ukuran daun bisa mencapai panjang 150 mm dan lebar 120 mm dengan warna hijau gelap dan berbulu. bunga berwarna kuning cerah yang menghasilkan biji disepanjang tahun. Biji yang dihasilkan ringan sehingga mudah tersebar oleh angin, air, dan hewan^(8,21,22).



Gambar 2. Pahitan (*Tithonia diversifolia*)⁽²³⁾.

b. Klasifikasi⁽²⁴⁾

<i>Kingdom</i>	: <i>Plantae (tumbuhan)</i>
<i>Subkingdom</i>	: <i>Tracheobionta (berpembuluh)</i>
<i>Superdivision</i>	: <i>Spermatophyta (menghasilkan biji)</i>
<i>Division</i>	: <i>Magnoliophyta (berbunga)</i>
<i>Class</i>	: <i>Magnoliopsida (Dikotil/berkeping dua)</i>
<i>Subclass</i>	: <i>Asteridae</i>
<i>Order</i>	: <i>Asterales</i>
<i>Family</i>	: <i>Compositae = Asteraceae (suku aster)</i>
<i>Genus</i>	: <i>Tithonia</i>
<i>Species</i>	: <i>Tithonia diversifolia</i>

c. Kandungan

Genus *Tithonia* merupakan sumber penting dari beragam produk alam, khususnya seskuiterpen lakton, diterpen, dan flavonoid⁽²⁵⁾. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa tanaman

pahitan mengandung beberapa turunan seskuiterpen yang berkhasiat dalam menyembuhkan beberapa penyakit diantaranya adalah seskuiterpenoid baru yaitu, *2 α - hydroxytirotonin*, *tithofolinolide*, dan *3 α - acetoxydiversifolol*. Senyawa seskuiterpen *germacrane*, *1-acetyltagitinin A*, dan *sesquiterpene guaianane*, *8 β -isobutyryloxycumambranolide* juga ditemukan ditanaman ini. Senyawa seskuiterpen lakton yang sudah dikenal juga terdapat ditanaman ini antara lain adalah *tirotonin-3-O-methyl ether*, *deacetylguiestin*, *1 β -hydroxydiversifolin-3-O-methyl ether*, *tagitinin C*, *1 β -hydroxytirotonin-3-O-methyl ether*, *1 β -hydroxytirotonin-1,3-O-dimethyl ether*, *tagitinin F-3-O-methyl ether*, *tagitinin F*, *tagitinin A*, *3 β -acetoxy-4 α -hydroxyeduesm-11(13)-en-12-oic acid* dan *ilicic acid*^(26,27,28,29).

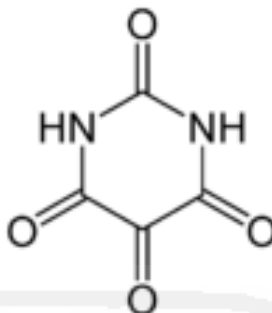
d. Khasiat

Tanaman pahitan (*Tithonia diversifolia*) umumnya digunakan sebagai obat luka atau luka lebam, dan sebagai obat sakit perut kembung⁽²⁹⁾. Sebuah penelitian menunjukkan bahwa tanaman pahitan memiliki aktifitas antiinflamasi dan analgesik⁽³⁰⁾. Pada penelitian yang dilakukan di Meksiko diketahui bahwa tanaman pahitan juga memiliki aktivitas *anti-ulcer*⁽³¹⁾. Beberapa penelitian terkait tanaman pahitan menunjukkan bahwa tanaman ini memiliki potensi aktivitas kemopreventif kanker, aktivitas antihiperlikemia, aktivitas antimalaria, aktivitas anti karsinoma hepatoseluler dan aktivitas antimutagenik^(27,28,32,33).

4. Aloksan

Aloksan (2,4,5,6-tetraoksipirimidin; 5,6-dioksiurasil) merupakan senyawa hidrofilik dan tidak stabil. Waktu paruh pada suhu 37° C dan pH netral adalah 1,5 menit dan bisa lebih lama pada suhu yang lebih rendah. Sebagai diabetogenik, aloksan dapat digunakan secara intravena, intraperitoneal dan subkutan. Dosis intravena yang digunakan biasanya

65 mg/kgBB, sedangkan intraperitoneal dan subkutan adalah 2-3 kalinya⁽³⁴⁾.



Gambar 3. Struktur kimia aloksan⁽³⁵⁾.

Aloksan digunakan untuk menginduksi diabetes eksperimental karena menyebabkan kerusakan selektif dari pulau β pankreas yang memproduksi insulin. Aloksan memicu respon glukosa darah multifase saat disuntikkan ke hewan percobaan yang disertai oleh perubahan terbalik yang sesuai pada konsentrasi insulin plasma diikuti oleh perubahan ultrastruktural sel β yang berurutan akhirnya menyebabkan kematian sel nekrotik. Tahap pertama yang muncul dalam menit pertama setelah injeksi aloksan adalah fase hipoglikemik sementara yang berlangsung maksimal selama 30 menit. Respon hipoglikemik kecil ini telah dicatat sebagai hasil dari stimulasi transien sekresi insulin yang dikonfirmasi oleh peningkatan konsentrasi insulin plasma. Mekanisme yang mendasari hiperinsulinemia sementara ini mungkin disebabkan peningkatan sementara ketersediaan ATP karena penghambatan fosforilasi glukosa melalui penghambatan glukokinase. Tahap ke-2 muncul satu jam setelah pemberian aloksan menyebabkan kenaikan konsentrasi glukosa darah. Selain itu, konsentrasi insulin plasma pada waktu yang sama juga mengalami penurunan. Ini adalah fase pertama hiperglikemik setelah kontak pertama dari sel β pankreas dengan aloksan. Fase hiperglikemia berlangsung selama 2-4 jam yang disertai dengan penurunan konsentrasi insulin plasma. Perubahan ini merupakan hasil dari penghambatan sekresi insulin dari sel β pankreas yang disebabkan oleh induksi akibat toksisitas

sel β pankreas mereka. Tahap ke-3 adalah fase hipoglikemik yang tercatat 4-8 jam setelah injeksi aloksan, yang terjadi selama beberapa jam. Sekresi insulin berlebih terjadi sebagai akibat dari granula sekretori induksi aloksan dan membran sel yang pecah mengakibatkan hipoglikemia parah. Selain itu, organel sub-seluler lainnya juga pecah yang mencakup *cisternae* dari retikulum endoplasma kasar dan kompleks golgi. Perubahan ini bersifat permanen dan memicu kematian sel nekrotik dari pulau pankreas. Tahap terakhir dari respon glukosa darah adalah fase diabetes permanen akhir hiperglikemik selama degranulasi dan hilangnya integritas sel-sel β dalam waktu 24-48 jam setelah pemberian aloksan⁽³⁶⁾.

Faktor utama pemicu kerusakan sel β pankreas yang diinduksi aloksan adalah adanya pembentukan *Reactive Oxygen Species* (ROS). Pembentukan ROS diawali dengan proses reduksi aloksan dalam sel β Langerhans. Aloksan mempunyai aktivitas tinggi terhadap senyawa seluler yang mengandung gugus SH, glutathion tereduksi (GSH), sistein dan senyawa sulfahidril terikat protein (misalnya *SH-containing enzyme*). Hasil dari proses reduksi aloksan adalah asam dialurat, yang kemudian mengalami reoksidasi menjadi aloksan. Siklus redoks ini kemudian akan membangkitkan radikal superoksida. Reaksi antara aloksan dengan asam dialurat merupakan proses yang diperantarai oleh radikal aloksan intermediet (HA). Radikal superoksida dapat membebaskan ion ferri dari feritin, dan mereduksi menjadi ion ferro. Selain itu, ion ferri juga dapat direduksi oleh radikal aloksan. Radikal superoksida mengalami dismutasi menjadi hidrogen peroksida, berjalan spontan dan kemungkinan dikatalisis oleh superoksida dismutasi. Salah satu target dari oksigen reaktif adalah DNA pulau Langerhans pankreas. Kerusakan DNA tersebut menstimulasi *poly ADP-ribosylation*, proses yang terlibat pada *DNA repair*. Adanya ion ferro dan hidrogen peroksida membentuk radikal hidroksi yang sangat reaktif melalui reaksi fenton⁽³⁷⁾.

Faktor lain selain pembentukan oksigen reaktif adalah gangguan pada homeostatis kalsium intraseluler. Aloksan dapat meningkatkan konsentrasi ion kalsium bebas sitosolik pada sel β Langerhans pankreas.

Efek tersebut diikuti oleh beberapa kejadian yaitu: influks kalsium dari cairan ekstraseluler, mobilisasi kalsium dari simpanannya secara berlebihan, dan eliminasinya yang terbatas dari sitoplasma. Influks kalsium akibat aloksan tersebut mengakibatkan depolarisasi sel β Langerhans, lebih lanjut akan membuka kanal kalsium tergantung voltase dan semakin menambah masuknya ion kalsium ke sel. Pada kondisi tersebut, konsentrasi insulin meningkat sangat cepat, dan secara signifikan mengakibatkan gangguan pada sensitivitas insulin perifer dalam waktu singkat. Selain kedua faktor tersebut di atas, aloksan juga diduga berperan dalam penghambatan glukokinase dalam proses metabolisme energi⁽³⁴⁾.

5. Ekstraksi dengan metode maserasi

Ekstraksi merupakan suatu kegiatan penarikan kandungan kimia yang dapat larut sehingga terpisah dari bahan yang tidak larut dengan pelarut cair. Simplisia yang diekstrak mengandung senyawa aktif yang dapat larut dan senyawa yang tidak dapat larut seperti serat, karbohidrat, protein dan lain-lain. Hasil dari proses ekstraksi akan didapatkan ekstrak atau suatu sediaan kental yang mengandung senyawa aktif dari simplisia nabati atau simplisia hewani menggunakan pelarut yang sesuai⁽³⁸⁾.

Cairan pelarut dalam proses pembuatan ekstrak harus menggunakan pelarut yang dapat dengan baik menarik senyawa aktif atau senyawa yang berkhasiat, sehingga senyawa tersebut dapat dipisahkan dari bahan dan dari senyawa lainnya. Ekstrak sebaiknya hanya mengandung sebagian besar senyawa kandungan yang diinginkan, maka cairan pelarut dipilih yang dapat melarutkan hampir semua metabolit sekunder yang terkandung atau senyawa yang diinginkan. Beberapa pelarut yang bisa digunakan misalnya air, etanol, etanol-air atau eter.⁽³⁸⁾

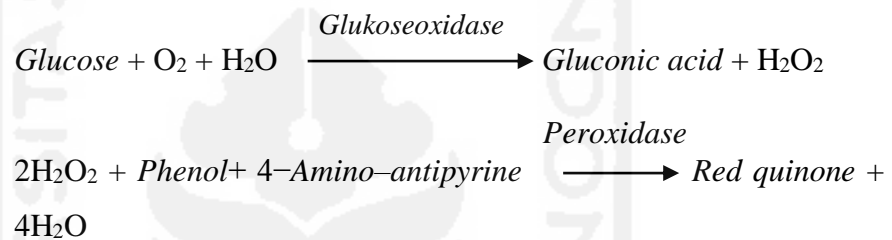
Beberapa metode ekstraksi yang sering digunakan antara lain: maserasi, infundasi, perkolasi dan penyarian berkesinambungan. Pada penelitian ini dipilih metode maserasi untuk mendapatkan ekstrak yang diinginkan. Maserasi merupakan proses mengekstraksi simplisia dengan

menggunakan pelarut dengan beberapa kali pengocokan atau pengadukan pada suhu ruangan, secara teknologi termasuk ekstraksi dengan prinsip metode pencapaian konsentrasi pada keseimbangan⁽³⁸⁾.

6. Metode pemeriksaan kadar glukosa darah⁽³⁹⁾

a. Metode Reduksi

Metode GOD-PAP (*Glucose Oxidatif Diasys-Phenyl Aminoantipirin*) merupakan salah satu jenis pengukuran kadar glukosa darah berdasarkan metode enzimatik. Prinsip kerja metode ini adalah berdasarkan reaksi sebagai berikut



Warna merah yang dihasilkan dari reaksi tersebut kemudian diukur absorbansinya dengan spektrofotometer visibel. Nilai absorbansi yang diperoleh setara dengan kadar glukosa dalam darah.

b. Metode Reduksi

Metode ini didasarkan pada reduksi yang dilakukan oleh ion kupri terhadap glukosa dalam larutan alkali panas sehingga terbentuk ion kupro. Ion kupro yang terbentuk memiliki nilai yang sebanding dengan glukosa yang bereaksi dengan iodium dalam suasana asam.

c. Metode Kondensasi

Metode ini didasarkan pada prinsip bahwa glukosa dapat bereaksi dengan senyawa aromatik dalam suasana asam panas membentuk produk berwarna. Glukosa yang berada dalam

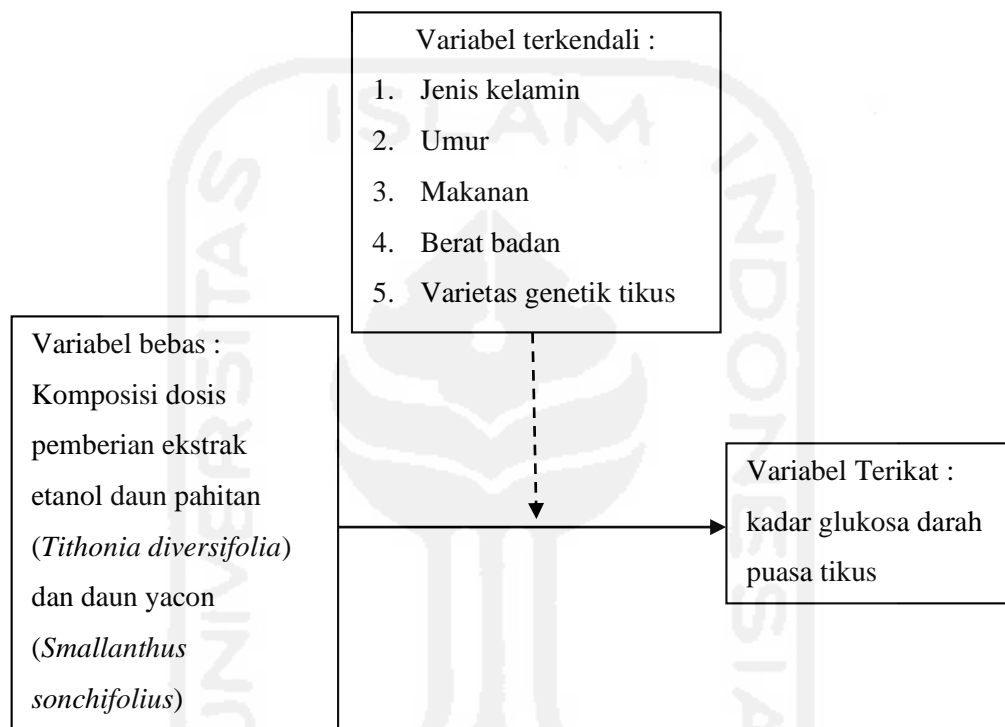
larutan asam panas akan membentuk senyawa hidroksimetilpurpunal. Gugus aldehid dari produk ini kemudian berkondensasi dengan suatu fenol untuk menghasilkan senyawa berwarna hijau yang dapat diukur dengan spektrofotometer.

B. Landasan Teori

Tanaman pahitan (*Tithonia diversifolia*) merupakan tanaman yang berasal dari Meksiko yang terkenal mampu mengobati diabetes⁽⁴⁰⁾. Pada sebuah penelitian menunjukkan bahwa tanaman pahitan mampu menurunkan kadar glukosa darah mencit pada dosis 1.500 mg/kgBB mencit⁽⁹⁾. Daun pahitan mengandung senyawa flavonoid yang diduga mampu menurunkan kadar glukosa darah. Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Thongsom menyebutkan bahwa senyawa flavonoid yang terdapat pada tanaman pahitan berfungsi sebagai antioksidan yang akan menghambat reaksi berantai peroksida lipid dan mengurangi kadar glukosa darah⁽⁴⁰⁾. Hal yang sama juga terjadi pada tanaman yacon, tanaman ini merupakan tanaman yang berasal dari pegunungan Andes Peru dan diketahui memiliki efek antihiperglikemia. Pada penelitian yang telah dilakukan oleh Sujono dilaporkan bahwa pada pemberian ekstrak etanol daun yacon dosis 600 mg/kgBB tikus telah mampu menurunkan kadar glukosa darah⁽⁶⁾. Aktifitas antihiperglikemia daun yacon (*Smallanthus sonchifolius*) telah banyak diuji diberbagai negara. Penelitian di Korea melaporkan bahwa ekstrak etanol 50% daun yacon (*Smallanthus sonchifolius*) secara signifikan mampu menurunkan kadar glukosa darah tikus jantan galur Sparague-Dawley yang diinduksi streptozotocin⁽²⁰⁾. Pada penelitian yang dilakukan di Argentina dilaporkan bahwa pemberian infusa daun yacon (*Smallanthus sonchifolius*) secara oral selama 30 hari mampu menurunkan kadar glukosa darah tikus sebesar 27%⁽⁴¹⁾. Kandungan tanaman ini yang diduga memiliki khasiat sebagai antihiperglikemia meliputi senyawa golongan seskuiterpen lakton melampolida seperti *sonchofolin*, *uvedalin*, *enhydrin*, *polymatin B*, *uctuanin* yang bekerja dengan mekanisme menghambat glukongenolisis dan glukoneogenesis⁽¹⁹⁾. Berdasarkan pemaparan tersebut dengan kedua ekstrak daun yacon dan daun pahitan terbukti memiliki afek

antihiperqlikemia dengan mekanisme yang berbeda, maka apabila kedua ekstrak tanaman digunakan secara bersama-sama diduga mampu menghasilkan efek antihiperqlikemia yang lebih besar dibandingkan dengan terapi tunggal dengan kedua ekstrak tanaman bekerja secara sinergis yang akan berefek potensiasi yaitu kedua obat saling memperkuat khasiatnya.

C. Kerangka Konsep



Gambar 4 : Kerangka konsep

D. Hipotesis

Terapi pemberian bersama ekstrak etanol daun yacon (*Smallanthus sonchifolius*) dan daun pahitan (*Tithonia diversifolia*) memiliki efek antihiperqlikemia yang lebih besar dibanding dengan pemberian terapi tunggal pada tikus jantan galur Wistar yang dibuat diabetes melitus tipe 2 dengan induksi aloksan.