

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Tanaman Pinang (*Areca catechu* L.)

1. Sistematika tanaman



Gambar 1. Bunga pinang.

Tanaman pinang menurut Heyne (1987), memiliki klasifikasi sebagai berikut :

Kingdom : *Plantae*
Divisi : *Spermatophyta*
Kelas : *Monocotyle*
Ordo : *Arecales*
Famili : *Araceae*
Genus : *Areca*
Spesies : *Areca catechu* L.

2. Nama daerah tanaman pinang

Pohon pinang dalam bahasa Inggris dikenal sebagai *Betel palm* atau *Betel nut tree*, memiliki nama latin *Areca catechu* yang digolongkan dalam famili

Areceae pada ordo *Arecales* dan kelas *Monocotyle*, atau yang termasuk dalam tumbuhan berkeping satu. Selain itu tanaman pohon pinang ini memiliki nama lain tergantung daerah masing-masing; diantaranya *pineng*, *pineung* (Aceh), *pinang* (Gayo), *batang mayang* (Karo), *pining* (Toba), *pinang* (Minangkabau), *gahat*, *gehat*, *kahat*, *taan*, *pinang* (Kalimantan), *bua*, *hua*, *soi*, *huala*, *hual*, *spin*, *palm* (Maluku), *mamaan*, *nyangan*, *luhuto*, *luguto*, *poko rapo*, *amongan* (Sulawesi), *jambe*, *penang*, *wohan* (Jawa) (Widyaningrum 2011).

3. Morfologi tanaman pinang

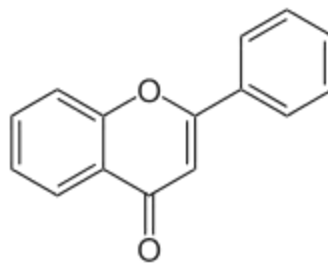
Pohon pinang tumbuh tegak dan tingginya 10-30 meter, diameternya 15-20 cm, dan batangnya tidak bercabang (Arisandi 2008). Daun pohon pinang majemuk menyirip, tumbuh berkumpul di ujung batang membentuk roset batang. Pelepeh daun berbentuk tabung dengan panjang 80 cm, dan tangkai daun pendek. Panjang helaian daun 1-1,8 m, anak daun mempunyai panjang 8 cm, lebar 5 cm, dengan ujung sobek dan bergerigi. Tongkol bunga pada pohon pinang dengan seludang panjang dan mudah rontok, keluar dari roset daun, panjang sekitar 75 cm dengan tangkai pendek bercabang rangkap (Widyaningrum 2011). Buah pohon pinang berbentuk bulat telur sungsang memanjang, berkisar antara 3,5-7 cm, dinding buah berserabut berwarna hijau ketika masih hijau dan berubah menjadi warna merah jingga jika masak (Sihombing 2000). Dalam buah terdapat biji hanya satu berbentuk seperti kerucut pendek dengan ujung membulat, pangkal agak datar dengan suatu lekukan dangkal, panjang 15-30 mm, permukaan luar berwarna kecoklatan sampai coklat kemerahan (Dalimartha 2009).

4. Kandungan kimia tumbuhan pinang

Kandungan kimia dari pinang telah diketahui sejak abad ke-18. Dari sekian banyak komponen utama bunga pinang adalah termasuk flavonoid, steroid, tanin, saponin, dalam ekstrak etanol dan ekstrak air. Telah diketahui bahwa senyawa flavonoid dan senyawa sterol atau steroid memiliki mekanisme untuk pengobatan penyakit, dikarenakan zat-zat tersebut diketahui memiliki dampak yang signifikan terhadap kesehatan, khususnya memiliki sifat sebagai obat antidiabetes/hiperglikemia (Ghate *et al.* 2014), sedangkan kandungan kimia yang terkandung dalam pelepeh pinang yaitu selulosa (Kalita *et al.* 2005). Biji buah

pinang mengandung alkaloid, tanin, flavan, senyawa fenolik, asam galat, getah, dan lignin (Lee; Choi 1999).

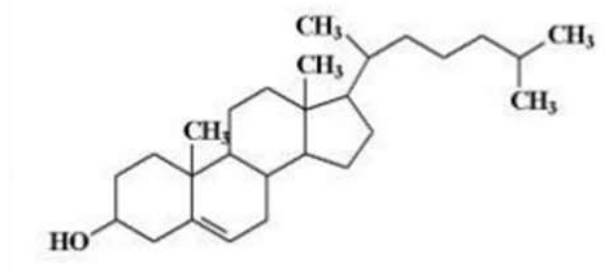
4.1 Flavonoid. Flavonoid adalah senyawa yang terdiri dari 15 atom karbon yang umumnya tersebar di dunia tumbuhan. Senyawa flavonoid merupakan suatu kelompok senyawa fenol yang terbesar yang ditemukan di alam. Senyawa-senyawa ini merupakan zat warna merah, ungu, dan biru serta sebagai zat warna kuning yang ditemukan dalam tumbuh-tumbuhan. Pada tumbuhan tinggi, flavonoid terdapat baik dalam bagian vegetatif maupun dalam bunga. Senyawa ini berperan penting dalam menentukan warna, rasa, bau, serta kualitas nutrisi makanan. Tumbuhan umumnya hanya menghasilkan senyawa flavonoid tertentu. Keberadaan flavonoid pada tingkat spesies, genus atau familia menunjukkan proses evolusi yang terjadi sepanjang sejarah hidupnya. Bagi tumbuhan, senyawa flavonoid berperan dalam pertahanan diri terhadap hama, penyakit, herbivora, kompetisi, interaksi dengan mikroba, dormansi biji, pelindung terhadap radiasi sinar UV, molekul sinyal pada berbagai jalur transduksi, serta molekul sinyal pada polinasi, dan fertilitas jantan. Flavonoid mempunyai kerangka dasar karbon yang terdiri dari 15 atom karbon, dimana dua cincin *benzene* (C_6) terikat pada suatu rantai *propane* (C_3) sehingga membentuk suatu susunan $C_6-C_3-C_6$ (Sovia 2006).



Gambar 2. Struktur senyawa flavonoid.

4.2 Steroid. Steroid adalah kelompok senyawa bahan alam yang kebanyakan strukturnya terdiri atas 17 atom karbon dengan membentuk struktur dasar *1,2-siklopentenoperhidrofenantren*. Steroid memiliki kerangka dasar triterpena asiklik. Ciri umum steroid ialah sistem empat cincin yang tergabung. Cincin A, B, dan C beranggotakan enam atom karbon dan cincin D beranggotakan lima atom karbon. Steroid adalah senyawa organik lemak sterol tidak terhidrolisis

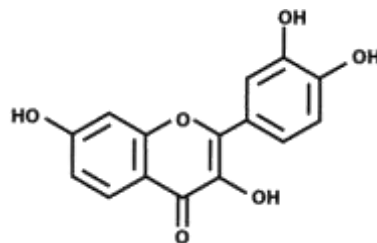
yang didapat dari hasil reaksi penurunan dari terpena atau skualena. Senyawa yang termasuk turunan steroid, misalnya kolesterol, ergosterol, progesteron, dan estrogen. Pada umumnya steroid berfungsi sebagai hormon. Steroid mempunyai struktur dasar yang terdiri dari 17 atom karbon yang membentuk tiga cincin sikloheksana dan satu cincin siklopentana. Beberapa steroid bersifat anabolik antara lain testosterone, metandienon, nandrolon dekanoat, *4-androstena-3 17-dion*. Steroid anabolik dapat mengakibatkan sejumlah efek samping yang berbahaya, seperti menurunkan rasio lipoprotein densitas tinggi, yang berguna bagi jantung, menurunkan rasio lipoprotein densitas rendah, stimulasi tumor prostat, kelainan koagulasi, gangguan hati, kebotakan, menebalnya rambut, tumbuhnya jerawat, dan timbulnya payudara pada pria. Secara fisiologi, steroid anabolik dapat membuat seseorang menjadi agresif (Kristanti *et al.* 2008).



Gambar 3. Struktur senyawa steroid.

4.3 Tanin. Tanin adalah kelas utama dari metabolit sekunder yang tersebar luas pada tanaman. Tanin merupakan polifenol yang larut dalam air dengan berat molekul biasanya berkisar 1000-3000 (Waterman 1994; Kraus *et al.* 2003). Menurut definisi, tanin mampu menjadi pengompleks dan kemudian mempercepat pengendapan protein serta dapat mengikat makromolekul lainnya (Zucker 1983). Tanin merupakan campuran senyawa polifenol yang jika semakin banyak jumlah gugus fenolik maka semakin besar ukuran molekul tanin, pada mikroskop, tanin biasanya tampak sebagai massa butiran bahan berwarna kuning, merah, atau coklat. Tanin dapat ditemukan di daun, tunas, biji, akar, dan batang jaringan, sebagai contoh dari lokasi tanin dalam jaringan batang adalah tanin sering ditemukan di daerah pertumbuhan pohon, seperti floem sekunder, xylem, dan lapisan antara korteks dan epidermis. Tanin dapat membantu mengatur

pertumbuhan jaringan ini. Tanin berikatan kuat dengan protein dan dapat mengendapkan protein dari larutan. Tanin terdapat luas dalam tumbuhan berpembuluh, dalam *angiospermae* terdapat khusus di dalam jaringan kayu. Menurut batasannya, tanin dapat bereaksi dengan protein membentuk kopolimer mantap yang tak larut dalam air. Dalam industri, tanin adalah senyawa yang berasal dari tumbuhan yang mampu mengubah kulit hewan yang mentah menjadi kulit siap pakai karena kemampuannya menyambung silang protein. Secara fisika, tanin memiliki beberapa sifat seperti; jika dilarutkan ke dalam air akan membentuk koloid dan memiliki rasa asam dan sepat, jika dicampur dengan alkaloid dan gelatin, akan membentuk sebuah endapan, tidak dapat mengkristal, dan dapat mengendapkan protein dari larutannya dan bersenyawa dengan protein tersebut, sehingga tidak dipengaruhi oleh enzim proteolitik. Secara kimiawi, tanin memiliki sifat-sifat diantaranya; merupakan senyawa kompleks dalam bentuk campuran polifenol yang sukar dipisahkan sehingga sukar untuk mengkristal, tanin dapat diidentifikasi dengan kromatografi, dan senyawa fenol dari tanin mempunyai aksi adstringensia, antiseptik, dan pemberi warna (Najebb 2010). Senyawa fenol yang secara biologis dapat berperan sebagai khelat logam. Proses pengkhelatan akan terjadi sesuai pola substitusi dan pH senyawa fenolik itu sendiri. Karena itulah tanin terhidrolisis memiliki potensial untuk menjadi pengkhelat logam. Hasil khelat dari tanin ini memiliki keuntungan yaitu kuatnya daya khelat dari senyawa tanin ini membuat khelat logam menjadi stabil dan aman di dalam tubuh, akan tetapi jika tubuh mengkonsumsi tanin dalam jumlah yang berlebih maka akan mengalami anemia karena zat besi dalam darah akan dikhelat oleh senyawa tanin tersebut (Hangerman 2002).



Gambar 4. Struktur senyawa tanin.

B. Simplisia

1. Pengertian simplisia

Simplisia adalah bahan alamiah yang dipergunakan sebagai obat tradisional yang belum mengalami pengolahan apapun juga dan kecuali dinyatakan lain merupakan bahan yang dikeringkan (Depkes RI 1989).

Terdapat 3 jenis simplisia yaitu : Simplisia nabati adalah simplisia yang dapat berupa tanaman utuh, bagian tanaman, eksudat tanaman, atau gabungan antara ketiganya. Simplisia hewani adalah simplisia berupa hewan utuh atau zat-zat berguna yang dihasilkan oleh hewan dan belum berupa bahan kimia murni. Simplisia pelikan atau mineral adalah simplisia berupa bahan pelikan atau mineral yang belum diolah atau telah diolah dengan cara sederhana dan belum berupa bahan kimia murni (Depkes RI 1989).

2. Proses pembuatan simplisia

2.1 Pengumpulan bahan baku. Tahapan pengumpulan bahan baku sangat menentukan kualitas bahan baku. Faktor yang paling berperan dalam tahapan ini adalah masa panen. Panen daun atau herba dilakukan pada saat proses fotosintesis berlangsung maksimal, yaitu ditandai dengan saat-saat tanaman mulai berbunga atau buah mulai masak (Depkes 2000).

2.2 Sortasi basah. Sortasi basah adalah pemilahan hasil panen ketika tanaman masih segar. Sortasi dilakukan terhadap tanah dan kerikil, rumput-rumputan, bahan tanaman lain, atau bagian lain dari tanaman yang tidak digunakan dan bagian tanaman lain yang rusak (dimakan ulat dan sebagainya) (Depkes 2000).

2.3 Pencucian. Pencucian simplisia dilakukan untuk membersihkan kotoran yang melekat, terutama bahan-bahan yang berasal dari dalam tanah dan juga bahan-bahan yang tercemar pestisida (Depkes 2000).

2.4 Pengubahan bentuk. Pada dasarnya tujuan pengubahan bentuk simplisia adalah untuk memperluas permukaan bahan baku. Semakin luas permukaan maka semakin cepat kering. Proses pengubahan bentuk untuk rimpang, daun dan herba adalah dengan perajangan (Depkes 2000).

2.5 Pengeringan. Proses pengeringan simplisia terutama bertujuan untuk menurunkan kadar air sehingga bahan tersebut tidak mudah ditumbuhi kapang dan

bakteri serta memudahkan dalam hal pengolahan proses selanjutnya (ringkas, mudah disimpan, tahan lama dan sebagainya). Pengeringan dapat dilakukan lewat sinar matahari langsung maupun tidak langsung juga dapat dilakukan dalam oven dengan suhu maksimum 60°C (Depkes 2000).

2.6 Sortasi kering. Sortasi kering adalah pemilahan bahan setelah mengalami proses pengeringan. Pemilihan dilakukan terhadap bahan-bahan yang terlalu gosong, bahan yang rusak akibat terlindas roda kendaraan (misalnya dikeringkan di tepi jalan raya), atau dibersihkan dari kotoran hewan (Depkes 2000).

2.7 Pengepakan dan penyimpanan. Setelah tahap pengeringan dan sortasi kering selesai dilakukan maka simplisia perlu ditempatkan dalam suatu wadah tersendiri agar tidak saling bercampur antara simplisia satu dengan yang lainnya (Depkes 2000).

Salah satu pendekatan untuk penelitian tumbuhan obat adalah penapis senyawa kimia yang terkandung dalam tanaman. Cara ini digunakan untuk mendeteksi senyawa tumbuhan berdasarkan golongannya. Sebagai informasi awal dalam mengetahui senyawa kimia apa yang mempunyai aktivitas biologi dari suatu tanaman. Informasi yang diperoleh dari pendekatan ini juga dapat digunakan untuk keperluan sumber bahan yang mempunyai nilai ekonomi lain seperti sumber tanin, minyak untuk industri, seperti gum, dan lain-lain. Metode yang telah dikembangkan dapat mendeteksi adanya golongan senyawa alkaloid, flavonoid, senyawa fenolat, tanin, saponin, kumarin, quinon, steroid/terpenoid (Teyler V.E 1988).

C. Ekstraksi

1. Tinjauan ekstrak

1.1 Definisi ekstrak. Ekstrak adalah sediaan kering, kental, atau cair yang dibuat dengan cara menyari simplisia nabati atau hewani menurut cara yang cocok diluar pengaruh dari sinar matahari langsung (Depkes RI 2008). Cara pembuatan ekstrak diawali dengan proses penyarian. Penyarian simplisia dilakukan dengan cara maserasi, perkolasi, ataupun penyeduhan dengan air mendidih. Penyarian dengan

campuran etanol dan air dapat dilakukan dengan cara maserasi atau perkolasi (Depkes RI 2008).

1.2 Ekstraksi. Ekstraksi adalah suatu proses yang dilakukan untuk memperoleh kandungan senyawa kimia dari jaringan tumbuhan maupun hewan. Cairan penyari dapat berupa air, etanol, dan campuran air etanol (Depkes RI 2008). Ekstraksi adalah kegiatan penarikan kandungan kimia yang dapat larut sehingga terpisah dari bahan yang tidak dapat larut dengan pelarut cair. Proses pembuatan ekstrak yang baik harus melewati beberapa tahapan proses, yaitu : pembuatan serbuk simplisia, pemilihan cairan pelarut, separasi, dan pemurnian, pemekatan/penguapan, pengeringan ekstrak (Depkes RI 2000).

1.3 Metode ekstraksi. Adapun beberapa metode ekstraksi yang telah disebutkan oleh Depkes (2000), yaitu cara panas dan cara dingin. Cara dingin dibagi 2 yaitu maserasi dan perkolasi.

1.3.1 Cara dingin. Maserasi adalah proses pengestrakan simplisia dengan menggunakan pelarut dan beberapa kali pengocokan atau pengadukan dengan temperatur ruangan (kamar). Secara teknologi termasuk ekstraksi dengan prinsip metode pencapaian konsentrasi pada keseimbangan. Maserasi kinetik berarti dilakukan pengadukan yang kontinyu (terus-menerus). Remaserasi adalah proses penambahan pelarut setelah dilakukan penyaringan maserat pertama dan seterusnya. Perkolasi adalah ekstraksi dengan menggunakan pelarut yang berulang-ulang sampai sempurna yang umumnya dilakukan pada temperatur ruangan.

1.3.2 Cara panas. Refluks adalah ekstraksi dengan pelarut pada temperatur titik didihnya, selama waktu tertentu dan jumlah pelarut terbatas yang relatif konstan dengan adanya pendingin balik (kondensor). Soxhlet adalah ekstraksi dengan menggunakan pelarut yang berulang-ulang umumnya dilakukan dengan alat khusus sehingga terjadi ekstraksi kontinyu dengan jumlah pelarut yang relatif konstan dengan adanya pendingin balik (kondensor). Digesti adalah maserasi kinetik (dengan pengadukan yang kontinyu) pada temperatur yang lebih tinggi dari temperatur 40-50°C. Infudasi adalah ekstraksi dengan pelarut air pada temperatur penangas air (bejana infus tercelup dalam penangas air mendidih,

temperatur terukur 96-98°C) selama waktu tertentu (15-20 menit). Dekoktasi adalah infus pada waktu yang lebih lama (30 menit) dan temperatur sampai titik didih air.

D. Diabetes Melitus

1. Pengertian diabetes melitus

Diabetes melitus adalah gangguan metabolik yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa dalam darah (hiperglikemia). Hal ini dihubungkan dengan keadaan abnormalitas metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin (sensitivitas), atau keduanya, dari faktor genetik serta faktor lingkungan yang mengakibatkan komplikasi kronis termasuk mikrovaskuler, makrovaskuler, dan neuropati kronis (Dipiro *et al.* 2015; Hasan *et al.* 2013).

2. Epidemiologi

DM tipe 1 adalah penyakit autoimun yang dapat berkembang pada masa kanak-kanak maupun tahap dewasa awal, walaupun beberapa dalam bentuk laten dapat terjadi. Diabetes melitus tipe 1 terjadi 5%-10% dari semua kasus DM yang terjadi dan kemungkinan disebabkan secara genetik ataupun faktor lingkungan. Perkembangan dari autoimun sel β -pankreas terjadi kurang dari 10% populasi dengan kelainan genetik dan kurang dari 1% karena faktor lingkungan (Triplitt *et al.* 2008).

Prevalensi dari DM tipe 2 adalah sebesar 90% dari semua kasus penyakit diabetes melitus yang pernah terjadi. Beberapa faktor resiko yang dapat membawa seseorang pada penyakit DM tipe 2 yaitu riwayat keluarga, obesitas, aktivitas fisik, ras, atau etnis. Secara keseluruhan prevalensi DM tipe 2 di Inggris kurang lebih 9,6% pada usia 20 keatas, sedangkan di Indonesia sendiri, prevalensi DM dari tahun ke tahun semakin meningkat, berdasarkan data dari Badan Pusat Statistik Indonesia (2003), terdapat kurang lebih 133 juta jiwa penduduk diatas 20 tahun yang terjangkit penyakit diabetes melitus ini, dengan prevalensi sebesar 14,7% pada daerah urban dan 7,2% pada daerah rural, maka diperkirakan terdapat 194 juta penduduk berusia 20 tahun keatas di tahun 2030 (Riskesdas 2013).

Prevalensi DM tipe 2 bervariasi pada perempuan dibandingkan dengan pria, dan sangat bervariasi pula diantara berbagai populasi, ras, dan etnis. Terutama meningkat pada beberapa penduduk asli Amerika, Hispanik Amerika, Asia Amerika, Afrika Amerika, dan kepulauan Pasifik. Adapun jenis lain penyakit diabetes melitus, yaitu diabetes melitus gestasional adalah diabetes yang diderita ibu pada masa kehamilan, terjadi sekitar 7% di seluruh kehamilan di Amerika. Wanita Amerika kebanyakan akan kembali normal setelah melahirkan, akan tetapi 30-50% akan berkembang menjadi diabetes melitus tipe 2 atau intoleransi glukosa dikemudian hari (Triplitt *et al.* 2008).

3. Penegakan diagnosa diabetes melitus

Seseorang akan didiagnosis menderita penyakit diabetes melitus apabila masuk dalam kriteria sebagai berikut : Glukosa darah acak lebih dari 200 mg/dl disertai dengan gejala diabetes yang sering muncul yaitu poliuria, polidipsia, dan penurunan berat badan tanpa sebab yang jelas. Glukosa darah acak dapat diartikan sebagai waktu kapan pun tanpa memperhatikan jangka waktu terakhir makan. Glukosa darah puasa lebih dari 126 mg/dl puasa diartikan sebagai tidak adanya asupan kalori selama minimal 8 jam. Glukosa darah 2 jam lebih dari 200 mg/dl selama Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO). Asupan glukosa yang direkomendasikan pada tes ini adalah 75 gram atau yang sebanding. HbA1c yang lebih dari 6,5%. Tes tersebut harus dilakukan di laboratorium yang menggunakan metode yang disertifikasi oleh NGSP (*National Glycohemoglobin Standarization*) dan distandarisasi oleh DCCT (*Diabetes Control and Complication Trial*) (Triplitt *et al.* 2008; ADA 2012).

4. Klasifikasi penyakit diabetes melitus

4.1 DM tipe 1. Biasa disebut juga *Insulin Dependent Diabetes Melitus* (IDDM) adalah penyakit kelainan autoimun yang menyebabkan kerusakan pada sel β -pankreas, selain itu kerusakan sel β -pankreas disebabkan karena proses idiopatik, namun hal ini jarang terjadi. Proses autoimun diperantarai oleh makrofag dan sel limfosit T dengan autoantibodi yang bersirkulasi terhadap antigen sel β . Pengukuran autoantibodi yang lain adalah insulin autoantibodi, autoantibodi terhadap *glutamic aciddecarboxylase*, insulin antibodi terhadap *islet*

tyrosinphospate, dan lain sebagainya. Lebih dari 90% pasien yang terdiagnosis, mempunyai satu dari beberapa antibodi tersebut (Triplitt *et al.* 2008).

4.2 DM tipe 2. Diabetes melitus tipe 2 biasa disebut juga *Non Insulin Dependent Diabetes Melitus* (NIDDM) disertai oleh resistensi insulin dan berkurangnya sekresi insulin, yang akan semakin berkurang sekresinya dari waktu ke waktu. Sebagian besar pasien DM tipe 2 memperlihatkan obesitas abdomen, yang mana obesitas abdomen itu sendiri mengakibatkan resistensi insulin. Sebagai tambahan, hipertensi, dislipidemia (*high tryglyceride levels and low HDL-cholesterol levels*) dan peningkatan *plasminogen activator inhibitor type 1* (PAI-1) sering ditemukan. Sekumpulan abnormalitas ini menunjukkan sindrom resistensi insulin atau sindrom metabolisme. Dikarenakan abnormalitas ini, pasien dengan DM tipe 2 berada dalam resiko yang tinggi terkena komplikasi makrovaskular (Triplitt *et al.* 2008).

4.3 Diabetes melitus gestasional (GDM). *Gestasional Diabetes Melitus* digambarkan sebagai intoleransi glukosa yang dikenali selama masa kehamilan. Diabetes gestasional berada pada kurang lebih 7% dari keseluruhan kehamilan. Deteksi klinik secara dini sangat penting, sebagai terapi akan mengurangi tingkat morbiditas dan mortalitas perinatal (Triplitt *et al.* 2008).

4.4 Diabetes melitus tipe spesifik lain. Diabetes melitus tipe lain yang terjadi yaitu diabetes melitus yang disebabkan oleh penyakit lain, seperti kelainan endokrin atau pankreas akibat penggunaan obat lain (Suherman dan Nafrialdi 2011).

4.5 Terapi antidiabetes. Berdasarkan cara pemberiannya obat hipoglikemia terdiri dari obat hipoglikemik oral dan obat hipoglikemik suntik yang mengandung insulin. Saat ini ada beberapa kelas obat oral antidiabetes sebagai berikut :

4.5.1 Golongan sulfonilurea. Mekanisme utamanya adalah peningkatan sekresi insulin. Sulfonilurea mengikat reseptor sulfonilurea spesifik pada sel β -pankreas. Ikatan tersebut menutup saluran K^+ yang tergantung pada ATP, akibatnya menurunkan keluaran kalium dan kemudian terjadi depolarisasi membran, sehingga saluran kalsium terbuka dan kalsium masuk. Peningkatan

jumlah kalsium intraselular menyebabkan pengeluaran insulin. Efek samping Sulfonilurea yang paling sering adalah hipoglikemik dan peningkatan berat badan (2 kg) (Triplitt *et al.* 2008).

4.5.2 Golongan meglitinid (glinid). Mekanisme kerja obat ini sama dengan sulfonilurea, menutup *ATP sensitive potassium channel*, yang kemudian menyebabkan depolarisasi, influx kalsium, dan meningkatkan sekresi insulin. Obat diabsorpsi cepat setelah pemberian oral dan dieliminasi secara cepat melalui hati. Efek samping obat golongan ini adalah hipoglikemia, tetapi pada tingkat yang lebih rendah. Contoh obat dari golongan ini adalah repaglinid dan nateglinid (Triplitt *et al.* 2008).

4.5.3 Golongan biguanid. Contoh obat dari golongan ini adalah metformin, yang bekerja dengan cara meningkatkan kepekaan tubuh terhadap insulin yang diproduksi oleh pankreas, tidak merangsang peningkatan produksi insulin sehingga pemakaian tunggal tidak berakibat hipoglikemia (Kroon dan Williams 2013). Metformin tidak mempunyai efek langsung pada sel β -pankreas, meskipun kadar insulin menurun. Diketahui bahwa efek utama obat ini adalah menurunkan produksi glukosa hepatic melalui aktivasi enzim *AMP-activated protein kinase* dan meningkatkan stimulasi ambilan glukosa oleh otot skelet dan jaringan lemak (Katzung 2011). Efek samping dari obat ini adalah rasa tidak nyaman pada perut atau diare pada 30% pasien, anoreksia, mual, rasa logam, dan rasa penuh pada perut juga dilaporkan terjadi. Obat diberikan pada saat atau sesudah makan (Triplitt *et al.* 2008).

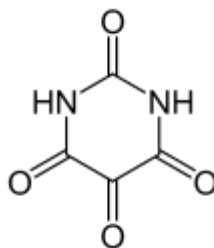
4.5.4 Golongan thiazolidinedion. Golongan ini bekerja dengan cara berikatan pada *Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma* (PPAR Gamma), yaitu suatu reseptor inti di sel otot dan sel lemak. Obat ini juga mempunyai efek menurunkan resistensi insulin dengan meningkatkan ambilan glukosa di perifer. Contohnya antara lain, pioglitazon (Actos), rosiglitazon (Avandia), obat ini mempunyai efek samping retensi cairan (Triplitt *et al.* 2008; Kroon dan Williams 2013).

4.5.4 Golongan α -glukosidase inhibitor. Akarbose dan miglitol secara kompetitif menghambat kerja enzim (*maltase, isomaltase, sukrosa, dan*

glukoamilase) pada usus kecil sehingga menunda pemecahan sukrosa dan karbohidrat. Efek dari obat ini adalah menurunkan kadar glukosa *postprandial* (Triplitt *et al.* 2008; Kroon dan Williams 2013). Efek samping yang sering terjadi yaitu *flatulen*, kembung, rasa tidak nyaman pada perut, dan diare.

4.5.5 Golongan dpp-iv inhibitor. Golongan ini menghambat degradasi *glucagon like peptide 1* (GLP-1) dan GIP, dengan demikian meningkatkan efek kedua incretin pada fase awal sekresi insulin dan penghambatan glukagon. Efek samping obat ini yaitu risiko infeksi saluran pernapasan atas, sakit kepala, dan hipersensitivitas (Triplitt *et al.* 2008).

4.6 Aloksan. Aloksan (*2,4,5,6-tetraoksipirimidin; 2,4,5,6-pirimidinnetetron*) merupakan senyawa turunan pirimidin teroksigenasi yang bersifat asam lemah, sangat hidrofilik, dan tidak stabil (dapat terdekomposisi menjadi asam aloksanat). Mekanisme aloksan melalui sel beta selektif, waktu paruhnya pada pH netral 7,4 dan suhu 37°C adalah 1,5 menit dan akan lebih lama pada temperatur yang lebih rendah. Aloksan juga stabil pada pH asam (Lenzen 2008).



Gambar 5. Struktur senyawa aloksan.

Aloksan memiliki dua efek patologis yaitu selektif menghambat sekresi insulin yang diinduksi oleh glukosa melalui kemampuannya untuk menghambat sensor glukosa sel β (beta) dan mengakibatkan kerusakan sel β (beta) pankreas yang merupakan akibat dari adanya radikal hidroksil hasil reaksi antara aloksan dengan tiol intraseluler (glutathion) yang dapat mengakibatkan nekrosis sel β (beta) pankreas sehingga terjadi *Insulin Dependent Aloksan Diabetes* (Lenzen 2008).

4.7 Hati. Hati (hepar) merupakan kelenjar terbesar dan mempunyai fungsi yang penting bagi kehidupan. Hepar terletak pada bagian paling kranial dari abdomen tepat di belakang diafragma (Dyce *et al.* 2002). Hepar merupakan

kelenjar eksokrin karena mensekresi cairan empedu yang dialirkan ke dalam duodenum. Selain itu juga merupakan kelenjar endokrin dan penyaring darah. Hepar mempunyai fungsi antara lain pembentukan dan sekresi empedu, metabolisme kolesterol dan lemak, detoksifikasi berbagai macam obat dan racun, dan membersihkan bakteri dalam darah. (Lumongga 2008). Hati merupakan organ yang mempunyai berbagai macam aktivitas metabolisme (Salasia dan Hariono 2010). Hati dibungkus oleh simpai tipis jaringan ikat (kapsula *Glisson*) yang menebal dihilum, tempat vena porta dan arteri hepatica memasuki hati dan duktus hepaticus kiri dan kanan serta tempat keluarnya pembuluh limfe. Hati terletak dipermukaan caudal dari diafragma dan membentang disisi median dan sisi kanan lengkungan kosta kiri. Bagian *cranial* hati berbentuk cembung yang bersentuhan dengan otot diafragma dan bagian visceral berbentuk cekung karena bersentuhan dengan perut dari duodenum (Bredo dan Vazquez 2011).

Hati tikus terbagi menjadi empat lobus, yaitu lobus kiri, lobus median, lobus kanan, dan lobus caudatus (Boorman 2006). Beberapa ligamentum yang merupakan piritoneum membantu menyokong hati. Dalam hati terdapat tiga jenis jaringan yang penting yaitu sel parenkim hati, susunan pembuluh darah dan susunan saluran empedu (Darmawan 2003). Secara mikroskopis, setiap lobus hati terbagi menjadi struktur- struktur yang disebut sebagai lobulus, yang merupakan unit mikroskopis dan fungsional organ. Setiap lobulus merupakan badan heksagonal yang terdiri atas lempeng-lempeng sel hati berbentuk kubus, tersusun radial mengelilingi vena sentralis yang mengalirkan darah dari lobulus. Diantara sel hati terdapat kapiler-kapiler yang disebut sebagai sinusoid. Sinusoid dibatasi oleh sel fagositik atau sel *kupffer* yang fungsi utamanya adalah menelan bakteri dan benda asing dalam darah. Selain cabang-cabang vena porta dan arteri *hepatica*, juga terdapat saluran empedu. Saluran empedu interlobular membentuk kapiler empedu yang sangat kecil yang disebut sebagai kanalikuli yang bersatu membentuk saluran empedu yang makin lama makin besar hingga menjadi duktus koledokus (Price 2006).

4.8 Fisiologi hati (hepar). Hati adalah organ dalam yang paling besar dan mempunyai peranan utama dalam metabolisme tubuh. Hati memproduksi

empedu yang membantu pencernaan lemak dan hati sendiri memproses asam amino, glukosa, asam lemak, serta gliserol. Hati juga mempunyai fungsi yang lebih jauh, yaitu menetralkan racun, walaupun hati tidak mempunyai perbendaharaan toksikologi untuk membedakan racun dan makanan. Hati melaksanakan fungsi pencernaannya terhadap sebagian besar bahan kimia beracun melalui aktivitas enzim yang beraneka ragam dengan dua cara yaitu degradasi dan konjugasi (Jeharatman dan Koh 2005). Tujuan utama hati adalah menghasilkan produk sampingan yang larut dalam air yang dapat dipakai sebagai bahan makanan atau bila berupa bahan asing (bukan bahan makanan), membuat bahan makanan tersebut dapat dikeluarkan melalui urin. Hati memiliki dua ciri khas yang relevan dengan peranannya dalam menetralkan racun. Ciri khas pertama adalah induksi enzim. Agen penginduksi adalah faktor yang meningkatkan kadar enzim metabolik yang terkait dan dengan demikian memperbaiki atau mempercepat proses penetralan racun (atau meningkatkan produksi racun sekunder). Dalam dosis kecil banyak bahan kimia beracun dapat menyebabkan induksi enzim seperti etanol, fenobarbiton, dan pestisida DDT (Jeharatman dan Koh 2005). Hati adalah organ tempat nutrisi diserap dari saluran cerna, diolah dan disimpan untuk dipakai oleh bagian tubuh yang lain. Hati menjadi perantara antara sistem pencernaan dan darah. Hati memiliki berbagai fungsi dibandingkan organ lain dalam tubuh.

Fungsi utama hati yaitu untuk proses metabolisme karbohidrat, lipid, protein, penyimpanan glikogen, vitamin A, D, dan B12, zat besi dan darah; detoksifikasi dan sekresi empedu (Junqueira 2000). Hepar merupakan organ tubuh yang memiliki berbagai fungsi. Menurut Price dan Lorraine (2006), fungsi hepar adalah sebagai berikut : sekresi; hepar memproduksi empedu yang berguna dalam emulsifikasi dan absorpsi lemak. Metabolisme; hepar memiliki peranan penting dalam metabolisme protein, lemak dan karbohidrat. Hepar berperan utama dalam mengatur keseimbangan gula darah. Hepar menyimpan glukosa menjadi glikogen dan mengubahnya kembali menjadi glukosa ketika diperlukan oleh tubuh. Hepar memecah protein yang sudah tidak diperlukan oleh tubuh. Hepar membentuk urea

sebagai hasil akhir metabolisme protein. Hepar mensintesis lemak dari karbohidrat dan protein, dan terlibat dalam proses penyimpanan dan pemakaian lemak. Hepar mensintesis protein plasma dan faktor penggumpalan darah. Hepar juga mensintesis bilirubin dari perombakan hemoglobin dan mengeluarkannya bersama empedu. Hepar mensintesis materi penyusun membran sel seperti lipoprotein, kolesterol, dan fosfolipid. Penyimpanan; hepar menyimpan beberapa mineral, seperti besi dan tembaga, serta vitamin yang larut dalam lemak, yaitu vitamin A,D,E, dan K. Hepar juga menyimpan toksin dan obat-obatan yang tidak dapat dipecahkan atau diekskresi oleh tubuh. Detoksifikasi; hepar dapat mendetoksifikasi toksin dan berbagai obat- obatan. Proses ini dilakukan melalui proses oksidasi, metilasi, dan konjugasi. Produksi panas; banyaknya aktivitas kimiawi dalam hepar membuatnya berperan sebagai sumber utama panas bagi tubuh, terutama ketika tubuh dalam keadaan istirahat atau tidur. Penyimpanan darah, hepar adalah *reservoir* darah yang dihasilkan dari jantung dan limpa serta volume darah yang diperlukan oleh tubuh.

E. Metode Pemeriksaan Glukosa Darah

1. Metode analisa kadar glukosa darah

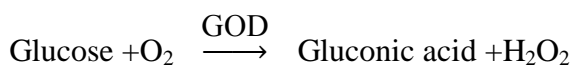
1.1. Metode glukometer. Glukometer (*POCT*) merupakan alat yang digunakan untuk mengukur kadar glukosa darah, yang mana sering digunakan untuk memantau atau memonitoring tingkat glukosa darah seseorang. Penggunaan glukometer sering digunakan di instalasi rawat inap, laboratorium, IGD, dan penggunaan secara mandiri oleh orang-orang yang tidak memiliki latar belakang pendidikan laboratorium. Setetes darah yang diperoleh dari fungsi kapiler diterapkan pada tes strip. Reaksi ini terjadi antara darah dan reagen dalam tes strip dan mengubah reaksinya untuk hasil kuantitatif yang sebenarnya (Bishop *et al.* 2010).

1.2. Metode *glucose dehidrogenase* (GLUC-DH). GLUC-DH adalah sebuah metode rutin enzimatik penuh yang diberikan dari yang lain oleh spesifikasinya yang tinggi dan praktis. Pengukuran dilakukan dengan

spektrofotometri UV-Vis pada 546 nm. Prinsip metode ini adalah glukosa dehidrogenase mengkatalisa oksidasi dari glukosa. Metode GLUC-DH dapat digunakan pada bahan sampel dideproteinisasi serta untuk hemolisis (Merck 1987).

1.3. Metode GOD-PAP (*Glucose Oxidase-Peroxidase Aminoantipyrin*).

Metode Glukosa Oksidase (GOD-PAP) adalah metode spesifik untuk melakukan pengukuran kadar glukosa dalam serum atau plasma melalui reaksi dengan glukosa oksidase. Prinsip dari metode ini adalah glukosa oksidase secara enzimatik menggunakan enzim glukosa oksidase (GOD), membentuk asam glukonik dan H_2O_2 kemudian bereaksi dengan fenol dan dengan *4-aminoantipyrin* dengan enzim peroksidase (POD) sebagai katalisator membentuk *quinonimine*. Intensitas warna yang terbentuk sebanding dengan konsentrasi dalam serum spesimen dan diukur secara spektrofotometer pada panjang gelombang 340 nm (Depkes 2004), sehingga persamaan reaksinya dapat ditulis sebagai berikut :



(Kiswari 2014)

1.4. Metode *o-toludine*. Prinsip kerja dari metode ini adalah glukosa akan bereaksi dengan *o-toludine* dalam asam asetat panas yang akan membentuk dan menghasilkan senyawa berwarna hijau yang ditemukan secara fotometris. Kemudian warna yang terbentuk dari senyawa tersebut selanjutnya akan diukur serapannya pada panjang gelombang 625 nm (Sacher 2002).

F. Metode Induksi Glukosa Darah

1. Metode induksi aloksan

Aloksan merupakan suatu zat kimia yang diberikan untuk menghasilkan diabetes eksperimental pada berbagai vertebrata. Aloksan (*2,4,5,6-tetraoksipirimidin; 5,6-dioksiurasil*) adalah senyawa hidrofilik dan tidak stabil, waktu paronya pada suhu 37°C dan pH netral. Pemberian aloksan adalah cara

yang cepat untuk menghasilkan kondisi diabetik eksperimental (hiperglikemik) pada hewan percobaan. Aloksan dapat diberikan secara intravena, intraperitoneal, maupun subkutan. Aloksan dapat menyebabkan DM tergantung insulin pada binatang tersebut (aloksan diabetes) dengan karakteristik mirip dengan DM tipe 1 pada manusia. Aloksan bersifat toksik selektif terhadap sel β -pankreas yang memproduksi insulin karena terakumulasinya aloksan secara khusus melalui transporter glukosa yaitu GLUT2 (Irdalisa *et al.* 2015).

2. Metode induksi streptozotocin (STZ)

Streptozotocin (STZ, *2-deoxy-2-(3-(methyl-3-nitrosureido)-D-glucopyranose*) adalah sebuah antibiotik yang dihasilkan oleh bakteri *Streptomyces achromogenes* dan telah digunakan secara luas dalam berbagai penelitian untuk menginduksi terjadinya DM tipe-1 dan tipe-2 pada tikus percobaan. Senyawa ini secara selektif menghancurkan sel β -pankreas tikus. STZ masuk ke dalam sel β -pankreas melalui GLUT-2 dan menginduksi produksi radikal superoksida, hidrogen peroksida, dan radikal hidroksil yang pada akhirnya akan mengakibatkan kerusakan yang sangat cepat dan nekrosis. Senyawa ini juga akan merangsang pelepasan nitrogen oksida yang akan menghambat aktivitas enzim acitonase yang ikut berperan dalam proses kerusakan DNA sel β -pankreas (Anas *et al.* 2014). Reaksi STZ terhadap sel β -pankreas disertai dengan perubahan karakteristik pada insulin darah dan konsentrasi glukosa yang menyebabkan hiperglikemia dan menurunnya level insulin dalam darah. STZ mempengaruhi oksidasi glukosa dan menurunkan biosintesis dan sekresi insulin, STZ masuk ke dalam sel β -pankreas melalui transporter glukosa GLUT-2 yang menyebabkan menurunnya ekspresi dari GLUT-2. Hal ini mengakibatkan terjadi penurunan sensitifitas reseptor insulin perifer sehingga berdampak pada meningkatnya resistensi insulin dan meningkatnya kadar glukosa darah (Firdaus *et al.* 2016).

3. Metode uji toleransi dan uji resistensi insulin

Uji toleransi dan uji resistensi insulin merupakan uji secara *in vivo* yang digunakan kepada hewan uji. Uji toleransi merupakan uji untuk melihat bagaimana toleransi dari penurunan kadar gula darah pada pemberian obat uji

tertentu. Uji resistensi merupakan metode untuk melihat aktivitas antidiabetes dalam kerjanya untuk meningkatkan sensitivitas insulin. Uji dilakukan dengan membagi kelompok hewan uji dan menginduksi hewan uji dengan menggunakan emulsi tinggi lemak selama 14 hari, hal ini akan menginduksi terjadinya resistensi insulin. Cara untuk menentukan sensitivitas insulin dinyatakan dalam nilai KTTI (Konstanta Tes Toleransi Insulin) yang merupakan nilai gradien atau kemiringan kurva dikalikan 100 dari kurva regresi linier logaritma natural kadar glukosa darah terhadap waktu (Nugraha dan Hasanah 2018).

G. Hewan Uji

Hewan percobaan adalah setiap hewan yang dipergunakan pada sebuah penelitian biologis dan biomedis yang dipilih berdasarkan syarat atau standar dasar yang diperlukan dalam penelitian tersebut. Dalam menggunakan hewan percobaan untuk penelitian diperlukan pengetahuan yang cukup mengenai berbagai aspek tentang sarana biologis, dalam hal penggunaan hewan percobaan laboratorium. Pengelolaan hewan percobaan diawali dengan pengadaan hewan, meliputi pemilihan dan seleksi jenis hewan yang cocok terhadap materi penelitian. Pengelolaan dilanjutkan dengan perawatan dan pemeliharaan hewan selama penelitian berlangsung, pengumpulan data, sampai akhirnya dilakukan terminasi hewan percobaan dalam penelitian (Depkes 2009).

Menurut Krinke (2000), klasifikasi tikus putih (*Rattus novergicus*) adalah sebagai berikut :

Kingdom	: <i>Animalia</i>
Phylum	: <i>Chordata</i>
Subphylum	: <i>Vertebrata</i>
Class	: <i>Mammalia</i>
Ordo	: <i>Rodentia</i>
Famili	: <i>Muridae</i>
Genus	: <i>Rattus</i>
Spesies	: <i>Rattus novergicus</i>

H. Landasan Teori

DM adalah gangguan metabolik yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa dalam darah (hiperglikemia). Hal ini dihubungkan dengan keadaan abnormalitas metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin (sensitivitas), atau keduanya, dari faktor genetik serta faktor lingkungan yang mengakibatkan komplikasi kronis termasuk mikrovaskuler, makrovaskuler, dan neuropati kronis (Dipiro *et al.* 2015; Hasan *et al.* 2013).

DM tipe 2 biasa disebut juga *Non Insulin Dependent Diabetes Melitus* (NIDDM) disertai oleh resistensi insulin dan berkurangnya sekresi insulin, yang akan semakin berkurang sekresinya dari waktu ke waktu. Sebagian besar pasien DM tipe 2 memperlihatkan obesitas abdomen, yang mana obesitas abdomen itu sendiri mengakibatkan resistensi insulin. Sebagai tambahan, hipertensi, dislipidemia (*high tryglyceride levels and low HDL-cholesterol levels*) dan peningkatan *plasminogen activator inhibitor type 1* (PAI-1) sering ditemukan. Sekumpulan abnormalitas ini menunjukkan sindrom resistensi insulin atau sindrom metabolisme. Dikarenakan abnormalitas ini, pasien dengan DM tipe 2 berada dalam resiko yang tinggi terkena komplikasi makrovaskular (Triplitt *et al.* 2008).

Komplikasi yang terjadi pada penyakit diabetes melitus salah satunya pada organ hati. Diabetes berkorelasi dengan konsentrasi glukosa darah sehingga glukosa berlebih diduga menjadi penyebab utama kerusakan jaringan, salah satunya adalah jaringan pada organ hati yang dapat menyebabkan kelainan pada sel-sel hati karena adanya gangguan metabolisme lipid pada penderita diabetes melitus. Patogenesis kelainan pada sel hati ini muncul karena adanya resistensi insulin yang dihasilkan oleh lipolisis. Lipolisis ini akan meningkatkan sirkulasi asam lemak bebas yang kemudian diambil oleh hati. Asam lemak yang melebihi kadar atau batas ini dapat menimbulkan akumulasi (penumpukan) asam lemak di hati. Hal ini akhirnya menyebabkan pembentukan radikal bebas yang menyebabkan peroksidasi lipid (Mufidah 2010).

Hepar merupakan organ tubuh memiliki berbagai fungsi. Menurut Price dan Lorraine (2006) fungsi hepar adalah sebagai berikut : 1) Sekresi, hepar memproduksi empedu yang berguna dalam emulsifikasi dan absorpsi lemak. 2) Metabolisme, hepar memiliki peranan penting dalam metabolisme protein, lemak dan karbohidrat. Hepar berperan utama dalam mengatur keseimbangan gula darah. Hepar menyimpan glukosa menjadi glikogen dan mengubahnya kembali menjadi glukosa ketika diperlukan oleh tubuh. Hepar memecah protein yang sudah tidak diperlukan tubuh. Hepar membentuk urea sebagai hasil akhir metabolisme protein. Hepar menyintesis lemak dari karbohidrat dan protein, dan terlibat dalam proses penyimpanan dan pemakaian lemak. Hepar mensintesis protein plasma dan faktor penggumpal darah. Hepar juga menyintesis bilirubin dari perombakan hemoglobin dan mengeluarkannya bersama empedu. Hepar menyintesis materi penyusun membran sel seperti lipoprotein, kolesterol, dan fosfolipid. 3) Penyimpanan, hepar menyimpan beberapa mineral, seperti besi dan tembaga, serta vitamin yang larut dalam lemak, yaitu vitamin A,D,E, dan K. Hepar juga menyimpan toksin dan obat-obatan yang tidak dapat dipecahkan atau diekskresi oleh tubuh. 4) Detoksifikasi, hepar dapat mendetoksifikasi toksin dan berbagai obat- obatan. Proses ini dilakukan melalui oksidasi, metilasi, dan konjugasi. Produksi panas, banyaknya aktivitas kimiawi dalam hepar membuatnya berperan sebagai sumber utama panas tubuh, terutama ketika tubuh dalam keadaan istirahat atau tidur. 5) Penyimpanan darah, hepar adalah reservoir darah yang dihasilkan dari jantung dan limpa serta volume darah yang diperlukan oleh tubuh.

Menurut Sukandar *et al.* (2008), terapi farmakologi yang digunakan untuk pengobatan antidiabetes bisa diberikan obat-obat dari beberapa golongan sebagai berikut; seperti golongan biaguanida, golongan sulfonilurea, golongan, meglitinid, golongan thiazolidin, dan golongan inhibitor α -glukosidase. Penggunaan obat kimia secara berkelanjutan dapat memicu kerusakan organ yaitu timbulnya efek samping obat, memiliki harga yang masih relatif mahal, sehingga perlu dilakukan cara pengobatan alternatif lain misalnya dengan menggunakan terapi herbal (Widowati 2008).

Berdasarkan hasil penelitian sebelumnya yang dilakukan Ghate *et al.* (2014), bunga pinang memiliki efek sebagai antihiperlipemik. Hal ini

ditunjukkan dengan ditemukannya beberapa senyawa yang memiliki aktivitas untuk menurunkan kadar glukosa darah, seperti senyawa flavonoid dan senyawa sterol dari hasil ekstraksi menggunakan pelarut etanol sedangkan dosis yang terbukti efektif menurunkan kadar glukosa darah pada tikus putih jantan adalah dosis 500 mg/kg BB, tetapi hanya menggunakan 1 variasi dosis saja.

I. Hipotesis

Berdasarkan uraian sebelumnya, dapat disusun hipotesis sebagai berikut :

Pertama, ekstrak etanol bunga pinang memiliki aktivitas antihiperglikemia terhadap tikus yang diinduksi oleh aloksan.

Kedua, ekstrak etanol bunga pinang mampu memberikan gambaran tentang pengaruhnya terhadap histopatologi hati tikus yang diinduksi oleh aloksan.

Ketiga, pemberian dosis tertentu ekstrak etanol bunga pinang dapat menurunkan keadaan hiperglikemia pada tikus yang diinduksi oleh aloksan.

