

**UJI EFEK HIPOGLIKEMIK  
INFUSA DAUN KETAPANG (*Terminalia catappa* Linn.)  
PADA MENCIT (*Mus musculus*)**

**NUR FADHILAH BAKRI  
N111 06 032**



**PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2010**

**PERSETUJUAN**  
**UJI EFEK HIPOGLIKEMIK**  
**INFUSA DAUN KETAPANG (*Terminalia catappa* Linn.)**  
**PADA MENCIT (*Mus musculus*)**



**NUR FADHILAH BAKRI**

**N111 06 032**

**Disetujui oleh :**

**Pembimbing Utama,**

**Usmar, S.Si., M.Si., Apt.**  
**NIP. 19710109 199702 1 001**

**Pembimbing Pertama,**

**Prof. Dr. H. Faisal Attamimi, MS.**  
**NIP. 19440428 0971101 1 001**

**Pembimbing Kedua,**

**Dra. Rahmawati Syukur, M.Si., Apt.**  
**NIP. 19730309 199903 2 002**

**Pada tanggal      November 2010**

**PENGESAHAN**  
**UJI EFEK HIPOGLIKEMIK**  
**INFUSA DAUN KETAPANG (*Terminalia catappa* Linn.)**  
**PADA MENCIT (*Mus musculus*)**

Oleh

**Nur Fadhilah Bakri**  
**N111 06 032**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi  
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin  
Pada tanggal : 9 November 2010

**Panitia Penguji Skripsi :**

- |                         |  |         |
|-------------------------|--|---------|
| 1. Ketua                | : Drs. H. Kus Haryono, M.S., Apt.            | (.....) |
| 2. Sekretaris           | : Subehan, S.Si., M.Pharm., Sc., Ph.D., Apt. | (.....) |
| 3. Anggota              | : Dr. Hj. Latifah Rahman, DESS., Apt.        | (.....) |
| 4. Anggota (Ex Officio) | : Usmar, S.Si., M.Si., Apt.                  | (.....) |
| 5. Anggota (Ex Officio) | : Prof. Dr. H. Faisal Attamimi, MS.          | (.....) |
| 6. Anggota (Ex Officio) | : Dra. Rahmawaty Syukur, M.Si., Apt.         | (.....) |



**Mengetahui :**  
**Dekan Fakultas Farmasi**  
**Universitas Hasanuddin**



**Prof. Dr. Elly Wahyudin, DEA, Apt.**  
**NIP. 19560114 198601 2 001**

## PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah karya saya sendiri, tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila di kemudian hari terbukti bahwa pernyataan saya ini tidak benar, maka skripsi dan gelar yang diperoleh, batal demi hukum.

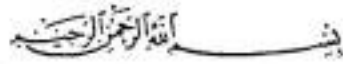
Makassar, 9 November 2010

Penyusun,



Nur Fadhilah Bakri

## UCAPAN TERIMA KASIH



Alhamdulillah, puji dan syukur penulis ucapkan kepada Allah Azza wa Jalla, karena atas rahmat dan karunia-Nya lah sehingga skripsi ini dapat penulis selesaikan. Semoga shalawat dan salam terlimpahkan kepada Rasulullah SAW, sanak keluarga beliau, dan para sahabat beliau seluruhnya.

Banyak kendala yang penulis hadapi selama penyusunan skripsi ini. Namun berkat dukungan dan bantuan berbagai pihak, akhirnya penulis dapat melewati kendala-kendala tersebut. Oleh karena itu, penulis dengan tulus menghaturkan banyak terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. Pembimbing utama Usmar, S.Si., M.Si., Apt., pembimbing pertama Prof. Dr. H. Faisal Attamimi, MS., pembimbing kedua Dra. Rahmawati Syukur, S.Si., M.Si., Apt., yang telah meluangkan waktu dalam memberi petunjuk, perhatian, tenaga dan pikiran dalam membimbing dan mengarahkan penulis mulai saat perencanaan penelitian hingga selesainya skripsi ini.
2. Dekan Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin Prof. Dr. Elly Wahyudin, DEA., Apt., Pembantu Dekan I Prof. Dr.rer.nat Marianti A. Manggau, Apt., Pembantu Dekan II Drs. Syaharuddin Kasim, M.Si., Apt. dan Pembantu Dekan III Drs. Abd. Muzakkir Rewa, M.Si., Apt.

3. Ketua Program Studi Farmasi Fakultas Farmasi UNHAS Prof. Dr. Gemini Alam, M.Si., Apt. beserta seluruh staf atas segala fasilitas yang diberikan dalam menyelesaikan penelitian ini.
4. Mufidah, S.Si., M.Si., Apt. selaku Penasehat Akademik yang telah meluangkan waktu dalam memberi bimbingan, nasehat dan pengertiannya selama penulis menjalani pendidikan.
5. Seluruh dosen dan staf Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.
6. Ayahanda Drs. Bakri, Ibunda Dra. A. Mahbubah Kadir Daud, Terima kasih telah membesarkan serta mendidik Ananda dengan penuh kasih sayang dan tanggung jawab, juga kepada saudara-saudara ku Muh Adzan Nur, Nur Hijrah, Muh. Abdillah, dan Nurul Amirah.

Terkhusus lagi kepada rekan-rekan seperjuanganku Andi Nurwinda, Welmi zulfiani, Nurhilal, Sugiarti, Nur Thayyibah, Andi Irma Suryani, Alfianti, kepada rekan-rekan Elixir 2006, kepada seluruh Muslimah Hizbut Tahrir Indonesia di Universitas Hasanuddin, dan semua pihak yang tidak sempat disebutkan namanya atas bantuan dan kerja samanya serta pengertiannya kepada penulis selama penelitian dan menjalani pendidikan.

Akhirnya dengan segala keterbatasan yang ada, penulis menyadari bahwa skripsi ini jauh dari sempurna, namun penulis berharap semoga skripsi ini dapat memberi manfaat bagi pembaca dan masyarakat pada umumnya.

Makassar, 2010

Penulis

## ABSTRAK

Telah dilakukan penelitian uji efek hipoglikemik dari infus daun ketapang (*Terminalia catappa* Linn.) pada mencit (*Mus musculus*). Penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk membuktikan efek farmakologi dari daun ketapang (*Terminalia catappa* Linn.) sebagai obat yang dapat mengatasi keadaan diabetes. Penelitian ini menggunakan 25 ekor mencit jantan yang dibagi dalam 5 kelompok, tiap kelompok terdiri atas 5 ekor. Kelompok I adalah kelompok kontrol yang diberi suspensi Na CMC 1% b/v, kelompok II adalah kelompok pembanding yang diberi suspensi glibenklamid 0,0195 mg/ml, kelompok III, IV dan V adalah kelompok perlakuan yang diberi infus daun ketapang dengan konsentrasi berturut-turut 5% b/v, 10% b/v, dan 12,5% b/v. Pemberian dilakukan secara peroral dengan volume pemberian 1 ml /30 gram BB. Hasil penelitian menunjukkan bahwa infus 5% b/v, 10% b/v dan 12,5% b/v memiliki efek hipoglikemik pada mencit (*Mus musculus*) jantan. Berdasarkan analisis statistik dengan Rancangan Acak Lengkap (RAL) terdapat perbedaan antara masing-masing perlakuan dan efek terbesar ditunjukkan oleh infus 12,5% b/v namun masih lebih kecil dari efek yang ditunjukkan oleh glibenklamid 0,0195 mg/ml.

## ABSTRACT

The research about hipoglycemic effect of infusion of tropical almond (*Terminalia catappa* Linn.) in mice has been conducted. This research was aimed to prove the pharmacological effect of tropical almond (*Terminalia catappa* Linn.) as a drug that can cure a diabetic condition. This research utilized 25 male mice divided into 5 groups, each group consisted of 5 male mice. The first group as control that given 1 % w/v Sodium CMC suspension, the second group as comparator that was administered 0,0195 mg/ml glybenclamide suspension, the third, fourth and fifth group as treatment group that given infusion of tropical almond in concentration of 5% w/v, 10% w/v, and 12.5% w/v respectively. Administrations were orally in a dose of 1 ml/ 30 gram of body weight. The result of the research indicated that 5% w/v, 10% w/v and 12.5% w/v infusion elicit hipoglycemic effect in male mice. Based on the statistical analysis with Completely Randomized Design showed that there is a difference between each treatment and the greatest effect shown by the infusion of 12.5% w/v but still smaller than effects shown by glibenclamide 0.0195 mg/ml



## DAFTAR ISI

	Halaman
LEMBAR PERSETUJUAN.....	iii
LEMBAR PENGESAHAN .....	iv
LEMBAR PERNYATAAN.....	v
UCAPAN TERIMA KASIH.....	vi
ABSTRAK.....	viii
ABSTRACT.....	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....	4
II.1 Uraian Tanaman.....	4
II.1.1 Klasifikasi .....	4
II.1.2 Nama Daerah .....	4
II.1.3 Morfologi Tumbuhan .....	4
II.1.4 Pemanfaatan dan Kegunaan.....	5
II.1.5 Kandungan Kimia .....	6
II.2 Diabetes Mellitus .....	6
II.2.1 Pengertian Diabetes Mellitus.....	6

II.2.2 Penyebab Diabetes Mellitus .....	7
II.2.3 Gejala Diabetes Mellitus.....	8
II.2.4 Komplikasi Diabetes Mellitus.....	11
II.2.5 Klasifikasi Diabetes Mellitus .....	13
II.2.6 Pankreas, Insulin dan Mekanisme.....	16
II.2.7 Penatalaksanaan Diabetes Mellitus .....	19
II.2.7.1 Terapi Tanpa Obat .....	20
II.2.7.2 Terapi Obat .....	22
II.2.8 Antidiabetik yang berasal dari tumbuhan .....	27
II.2.8 Metode Analisis Glukosa.....	28
II.3 Ekstraksi dan Metode Ekstraksi .....	29
II.3.1 Ekstraksi.....	29
II.3.2 Metode Ekstraksi.....	30
II.3.2.1 Metode Maserasi.....	30
II.3.2.2 Metode Infudasi.....	30
II.3.2.3 Metode Perkolasi.....	31
II.3.2.4 Metode Penyarian Berkesinambungan .....	31
<b>BAB III PELAKSANAAN PENELITIAN .....</b>	<b>32</b>
III.1 Alat dan Bahan.....	32
III.2 Pengambilan dan Penyiapan Sampel .....	32
III.3 Pemilihan dan Penyiapan Hewan Uji .....	32
III.4 Pembuatan Bahan Obat.....	33
III.4.1 Pembuatan Larutan Natrium CMC 1 % b/v .....	33

III.4.2 Pembuatan Infus Daun Ketapang ( <i>Terminalia catappa</i> Linn.).....	33
III.4.3 Pembuatan Suspensi Glibenklamid 0,0195 mg/ml ...	33
III.4.4 Pembuatan Larutan Glukosa 9,0 % b/v .....	34
III.5 Perlakuan Terhadap Hewan Uji .....	34
III.5.1 Kelompok Kontrol dan Kelompok Pembanding.....	35
III.5.2 Kelompok Perlakuan.....	35
III.6 Pengukuran Glukosa Darah Hewan Uji .....	36
III.7 Pengumpulan dan Analisis Data .....	37
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN .....	38
BAB IV.1 Hasil Penelitian.....	38
BAB IV.2 Pembahasan .....	38
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	42
BAB V.1 Kesimpulan .....	42
BAB V.2 Saran.....	42
DAFTAR PUSTAKA .....	43
LAMPIRAN .....	46

## DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Kadar Glukosa Darah Rata-rata Mencit Akibat Pemberian Infus Daun Ketapang ( <i>Terminalia catappa</i> Linn.) dengan Kontrol dan Pembeding .....	38
2. Hasil pengukuran kadar glukosa darah pada mencit jantan sebagai efek pemberian sediaan uji infus daun ketapang ( <i>Terminalia catappa</i> Linn.) dengan pembeding glibenklamid dan kontrol negatif Na-CMC .....	47
3. Analisis statistika secara gabungan dengan metode Rancangan Acak Lengkap (RAL) penurunan kadar glukosa darah pada hewan coba mencit ( <i>Mus musculus</i> ) jantan akibat pemberian larutan Na.CMC, infus daun ketapang ( <i>Terminalia catappa</i> Linn.) 5% b/v, 10% b/v, dan 12,5% b/v dan suspensi glibenklamid .....	48

## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Gambar Anatomi Pankreas.....	17
2. Foto Pohon Ketapang ( <i>Terminalia catappa</i> Linn.).....	53
3. Foto alat glukometer dengan contoh strip.....	53

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Skema kerja.....	46
2. Analisis Hasil Penelitian.....	47
3. Perhitungan dosis.....	51
4. Foto dan gambar .....	53

# BAB I

## PENDAHULUAN

Seiring perubahan pola hidup masyarakat, penyakit diabetes mellitus menjadi ancaman serius dan mengalami peningkatan yang signifikan. Menurut Federasi Diabetes International, diabetes mellitus merupakan penyebab kematian ketujuh di dunia. Sekitar 8 – 14 juta orang meninggal karena penyakit ini, dan 6 orang meninggal setiap detik. (1) Menurut WHO (*World Health Organization*), di Indonesia pada tahun 2000 penderita diabetes sekitar 8,4 juta orang dan diperkirakan pada tahun 2030 akan meningkat sekitar 21,3 juta orang. (2)

Diabetes mellitus (DM) didefinisikan sebagai suatu penyakit atau gangguan metabolisme kronis dengan multi etiologi yang ditandai dengan tingginya kadar gula darah disertai dengan gangguan metabolisme karbohidrat, lipid dan protein sebagai akibat insufisiensi fungsi insulin. Insufisiensi fungsi insulin dapat disebabkan oleh gangguan atau defisiensi produksi insulin oleh sel-sel  $\beta$  Langerhans kelenjar pankreas, atau disebabkan oleh kurang responsifnya sel-sel tubuh terhadap insulin. (3) Insulin diproduksi dalam pankreas yang dikenal dengan sel  $\beta$  Langerhans pankreas. Sekitar 70 % - 90 % sel  $\beta$  ini menghasilkan insulin. Fungsi utama insulin adalah menurunkan kadar glukosa darah, sehingga kadar glukosa dalam darah normal. (4)

Olah raga, diet dan pengontrolan berat badan yang dilakukan secara kontinyu merupakan hal penting dan utama serta efektif dalam mem-

perbaiki homeostatis dan glukosa. Namun pengelolaan pola hidup tersebut boleh jadi tidak cukup dan kesulitan konsistensi penderita lebih memilih terapi minum obat antidiabetes oral atau insulin. Adanya efek samping pada obat antidiabetes oral yaitu hipoglikemia dan komplikasi diabetes menyebabkan penderita diabetes kurang puas dalam menggunakan obat tersebut. Oleh karena itu sebagai alternatif pengobatan dipergunakan obat-obatan tradisional. (5)

Tumbuhan merupakan salah satu sumber bahan baku obat. Beberapa tumbuhan tersebut memiliki senyawa-senyawa yang berkhasiat sebagai antidiabetes mellitus. Di antara 250.000 spesies tumbuhan obat di seluruh dunia diperkirakan banyak yang mengandung senyawa anti diabetes mellitus yang belum ditemukan (6).

Tanaman obat yang berkhasiat mengatasi beberapa penyakit sudah banyak dibuktikan walaupun baru pada tahap empiris. Salah satu contoh tanaman yang dapat digunakan sebagai obat antidiabetes adalah daun ketapang (*Terminalia catappa* Linn). Namun demikian, penggunaan daun ketapang sebagai obat antidiabetes masih berdasarkan pengalaman saja. Masyarakat di Kabupaten Luwu khususnya di Kota Palopo telah menggunakan daun dari tanaman ini sebagai obat antidiabetes. Telah dilaporkan juga adanya aktivitas antidiabetes ekstrak metanol dan air dari buah ketapang. (7)



Permasalahannya adalah apakah infus dari daun ketapang ini memiliki efek hipoglikemik atau tidak. Oleh karena itu, maka akan dilakukan penelitian untuk mengetahui efek tersebut.

Metode yang digunakan pada penelitian ini adalah metode eksperimental berupa pemberian infus sampel dengan tiga konsentrasi yang berbeda pada hewan uji mencit jantan dengan hipotesis bahwa pemberian infus daun ketapang (*T. catappa* Linn.) pada konsentrasi tertentu akan memberikan efek optimum penurunan kadar glukosa darah pada mencit jantan.

Maksud dari penelitian ini adalah untuk mengetahui efek pemberian infus daun ketapang pada mencit jantan melalui pengujian toleransi glukosa. Tujuannya untuk membuktikan efek farmakologi infus daun ketapang (*T. catappa* Linn.) sebagai obat yang dapat mengobati keadaan diabetes. Hasil dari penelitian ini diharapkan mampu memberikan informasi dan melengkapi data tumbuhan khususnya daun ketapang (*T. catappa* Linn.) dalam pemanfaatannya sebagai obat tradisional sehingga menunjang pengembangan obat-obat tradisional.

## BAB II TINJAUAN PUSTAKA

### II.1 Uraian Tanaman

#### II.1.1 Klasifikasi Tanaman (8,9)

Kerajaan	: Plantae
Divisi	: Spermatophyta
Anak Divisi	: Angiospermae
Kelas	: Dicotyledoneae
Anak Kelas	: Rosidae
Bangsa	: Myrtales
Suku	: Combretaceae
Marga	: Terminalia
Jenis	: <i>Terminalia catappa</i> Linn.

#### II.1.2 Nama Daerah (10)

Jawa	: Ketapang
Sunda	: Ketapang

#### II.1.3 Morfologi Tumbuhan (9)

Ketapang merupakan tanaman yang tumbuh di daerah iklim subtropis dan tropis maritim, yang mempunyai ketinggian 25 - 40 m. Pohonnya menampilkan bentuk pagoda yang khas, batang tunggal dan berbentuk horizontal monopodial yang teratur 4 - 5 cabang. Pada setiap bagian lateralnya terdapat cabang baru yang membentuk suatu pola. Cabangnya tersusun dalam deretan bertingkat dan melintang. Batangnya

lurus dan ber-bentuk silinder. Daun berseling, bertangkai pendek, mengumpul pada ujung cabang, biasanya membundar telur sungsang, kadang-kadang agak menjorong, mengertass sampai menjangat tipis, mengkilap. Daun muda bertekstur lembut, sedangkan daun tuanya bertekstur kasar, hijau dan lebih gelap daripada daun muda. Pohon secara singkat berganti daun selama musim kemarau. Bunga berbulir tumbuh pada ketiak daun, berwarna putih atau krem, sebagian besar adalah bunga jantan, bunga biseksual terdapat ke arah pangkal. Pohon ini biasanya berbunga pada usia muda yaitu 2 - 3 tahun. Buah membulat telur atau menjorong, agak pipih, hijau ke kuning dan merah saat matang. Buah batu dikelilingi lapisan daging berair setebal 3 - 6 mm, buah berbiji berkulit halus. Selama proses pe-matangan buahnya berubah warna dari berwarna hijau kemudian kuning dan terakhir berwarna ungu-merah gelap.

#### **II.1.4 Pemanfaatan dan Kegunaan (7,9,11,12)**

Pemanfaatan ketapang sebagai obat tradisional telah banyak digunakan. Biji yang mengandung minyak digunakan untuk menyembuhkan radang rongga perut dan biji yang dimasak dengan daun dapat digunakan untuk menyembuhkan penyakit kulit seperti lepra dan kudis. Daunnya digunakan sebagai obat rematik pada sendi, diuretik dan kardiotonik. Di Filipina rebusan daunnya digunakan sebagai *vermifuge*. Berbagai penelitian juga telah dilakukan tentang efek farmakologi dari daun ketapang yaitu berefek antioksidan dan hepatoprotektif, antiinflamasi. Selain digunakan sebagai obat tradisional, daunnya kadang-kadang juga

akar dan buah mudanya dipakai secara lokal untuk penyamakan kulit dan memberi warna hitam, dipakai untuk mencelup kapas dan rotan dan sebagai tinta.

### **II.1.5 Kandungan Kimia (13,14,15)**

Daun ketapang (*T. catappa* Linn.) mengandung flavonoid, tannin, steroid/triterpenoid, saponin. Bijinya paling banyak mengandung minyak atsiri.

## **II.2 Diabetes Mellitus**

### **II.2.1 Pengertian Diabetes Mellitus (3,4,16,17,18,19)**

Diabetes mellitus (DM) didefinisikan sebagai suatu penyakit atau gangguan metabolisme kronis dengan multi etiologi yang ditandai dengan tingginya kadar gula darah (hiperglikemia) disertai dengan gangguan metabolisme karbohidrat, lipid dan protein sebagai akibat gangguan sekresi insulin atau insufisiensi fungsi insulin serta dapat menghasilkan komplikasi kronik seperti makrovaskular, mikrovaskular dan gangguan neuropati. Insufisiensi fungsi Insulin dapat disebabkan oleh gangguan atau defisiensi produksi insulin oleh sel-sel  $\beta$  pulau Langerhans kelenjar pankreas, atau di-sebabkan oleh kurang responsifnya sel-sel tubuh terhadap insulin.

Penyakit ini berhubungan dengan suatu kekurangan insulin absolut atau relatif. Kekurangan insulin absolut terjadi jika pankreas tidak berfungsi lagi untuk mensekresi insulin karena terjadi dekstruksi sel  $\beta$  pulau Langerhans akibat proses autoimun. Sedangkan kekurangan insulin relatif terjadi jika produksi insulin tidak sesuai dengan kebutuhannya, kerja insu-

lin pada sel yang dituju diperlemah oleh antibodi insulin, atau jumlah reseptor insulin pada organ yang dituju berkurang atau cacat reseptor insulin.

### **II.2.2 Penyebab Diabetes Mellitus (20,21,22)**

Terdapat banyak kondisi yang dapat menyebabkan penyakit diabetes mellitus karena pengaruh produksi insulin atau insulin yang tersedia tidak bekerja dengan semestinya yaitu dalam proses perubahan glukosa menjadi energi serta sintesis lemak. Beberapa faktor yang dapat berperan dalam timbulnya diabetes mellitus yaitu:

1. **Gen insulin abnormal.** Kadang-kadang gen insulin menghasilkan insulin yang sedikit berbeda yang tidak bekerja dengan seharusnya.
2. **Produksi insulin tidak mencukupi.** Sel-sel yang menghasilkan insulin dapat dirusak oleh peradangan pankreas (pankreatitis) atau endapan-endapan besi dalam pankreas (hemokromatosis atau hemosiderosis).
3. **Kerja insulin terganggu.** Bagaimana insulin bekerja dapat dipengaruhi oleh beberapa obat seperti steroid, kontrasepsi oral, dan diuretik atau oleh penyakit seperti gangguan hati, dan gangguan hormon (misalnya penyakit tiroid). Kadang-kadang syok dapat menyebabkan perubahan hormonal pada penderita diabetes yang tidak terdiagnosis hingga menyebabkan timbulnya gejala. Tapi, syok itu sendiri tidak dapat menyebabkan diabetes.

4. **Darah.** Adanya antibodi insulin, meningkatkan ikatan insulin oleh protein plasma, meningkatnya hormon-hormon kontra insulin seperti kortison, hormon plasma, meningkatnya hormon pertumbuhan, katekolamin dan lain-lain. Juga karena meningkatnya lemak darah.
5. **Virus.** Beberapa virus yang diduga dapat menimbulkan diabetes mellitus seperti virus *Encephalomyocarditis* (EMC), virus *mumps* dan virus *pye hepatitis*.
6. **Keturunan.** Keluarga penderita diabetes mellitus mempunyai resiko menderita diabetes mellitus.
7. **Kurang gerak.** Kemalasan, segan olahraga dan bekerja dapat menjadi penyebab diabetes mellitus.
8. **Kegemukan.** Penderita diabetes mellitus sekitar 50 - 60 % biasanya mempunyai tubuh yang gemuk.
9. **Usia.** Penyakit diabetes mellitus biasa menyerang pada usia 40 tahun ke atas.
10. **Ketegangan.** Ketegangan jiwa dapat merupakan pencetus terjadi diabetes mellitus yang lebih berat.
11. **Kehamilan.** Wanita yang sering melahirkan mempunyai resiko terse-  
rang diabetes mellitus.

### **II.2.3 Gejala Diabetes Mellitus (22,23,24)**

Gejala-gejala yang terjadi pada penderita diabetes mellitus dapat digolongkan menjadi 2 yaitu:

## 1. Gejala akut

Gejala penyakit diabetes mellitus dari suatu penderita ke penderita lainnya tidaklah selalu sama. Gejala yang disebutkan di bawah ini adalah gejala yang umumnya timbul dengan tidak mengurangi kemungkinan adanya variasi gejala lain. Bahkan, ada penderita diabetes mellitus yang tidak menunjukkan gejala apa pun sampai pada saat tertentu.

a. Pada permulaan gejala yang ditunjukkan meliputi :

### (1) Polifagia (banyak makan)

Kadar glukosa darah yang tidak masuk ke dalam sel, menyebabkan timbulnya rangsangan ke otak untuk mengirim pesan rasa lapar. Akibatnya penderita semakin sering makan. Kadar glukosa pun makin tinggi, tetapi tidak seluruhnya dapat dimanfaatkan tubuh karena tidak bisa masuk ke sel tubuh.

### (2) Polidipsia (banyak minum)

Makin banyak urin yang dikeluarkan, tubuh makin kekurangan air, Akibatnya timbul rasa haus dan ingin minum terus.

### (3) Poliuria (banyak kencing)

Kadar glukosa darah yang berlebihan akan dikeluarkan melalui urin. Akibat tingginya kadar glukosa darah, penderita merasa ingin buang air terus, dan dalam volume urin yang banyak

Bila keadaan tersebut tidak cepat diobati, lama kelamaan mulai timbul gejala yang disebabkan oleh kurangnya insulin dan bukan "3P" lagi, melainkan hanya "2P" saja (polidipsia dan poliuria) dan beberapa keluhan

lain : nafsu makan berkurang (tidak polifagia lagi), bahkan kadang-kadang disusul dengan mual jika kadar glukosa darah melebihi 500 mg/dl. gejala yang ditimbulkan yaitu

- (1) banyak minum
- (2) banyak kencing
- (3) berat badan turun dengan cepat (dapat turun 5 - 10 kg dalam waktu 2 - 4 minggu)
- (4) mudah lelah
- (5) bila tidak lekas diobati, akan timbul rasa mual, bahkan penderita akan mengalami koma (tidak sadarkan diri) dan disebut koma diabetik. Koma diabetik adalah koma pada penderita diabetes mellitus akibat kadar glukosa darah terlalu tinggi, biasanya melebihi 600 mg/dl. Dalam praktek, gejala dan penurunan berat badan inilah yang paling sering menjadi keluhan utama penderita untuk pergi berobat ke dokter.

## 2. Gejala kronik

Kadang-kadang penderita penyakit diabetes mellitus tidak menunjukkan gejala akut, tetapi penderita tersebut baru menunjukkan gejala sesudah beberapa bulan atau beberapa tahun mengidap penyakit diabetes mellitus. Gejala ini disebut gejala kronik atau menahun.

Gejala kronik yang sering timbul adalah

- (1) kesemutan
- (2) kulit terasa panas atau seperti tertusuk-tusuk jarum



- (3) rasa tebal di kulit, sehingga kalau berjalan seperti di atas bantal atau kasur
- (4) kram, capek, mudah mengantuk
- (5) mata kabur, biasanya sering ganti kaca mata
- (6) gatal disekitar kemaluan, terutama wanita
- (7) gigi mudah goyah dan mudah lepas
- (8) kemampuan seksual menurun, bahkan impotent
- (9) Para ibu hamil sering mengalami keguguran atau kematian janin dalam kandungan, atau dengan bayi berat lahir lebih dari 4 kg.

#### **II.2.4 Komplikasi Diabetes Mellitus (3,16,25)**

Diabetes yang tidak terkontrol dengan baik dapat menimbulkan komplikasi akut dan kronis. Berikut ini akan diuraikan beberapa komplikasi yang sering terjadi dan harus diwaspadai.

##### **a. Makrovaskular**

Tiga jenis komplikasi makrovaskular yang umum berkembang pada penderita diabetes adalah penyakit jantung koroner (*coronary heart disease* = CAD), penyakit pembuluh darah otak, dan penyakit pembuluh darah perifer (*peripheral vascular disease* = PVD). Walaupun komplikasi makrovaskular dapat juga terjadi pada DM tipe 1, namun yang lebih sering merasakan komplikasi makrovaskular ini adalah penderita DM tipe 2 yang umumnya menderita hipertensi, dislipidemia dan atau kegemukan. Kombinasi dari penyakit-penyakit komplikasi makrovaskular dikenal dengan ber-

bagai nama, antara lain *Syndrome X*, *Cardiac Dysmetabolic Syndrome*, *Hyperinsulinemic Syndrome*, atau *Insulin Resistance Syndrome*.

#### b. Mikrovaskular

Komplikasi mikrovaskular terutama terjadi pada penderita diabetes tipe 1. Hiperglikemia yang persisten dan pembentukan protein yang ter-glikasi (termasuk HbA1c) menyebabkan dinding pembuluh darah menjadi makin lemah dan rapuh dan terjadi penyumbatan pada pembuluh-pembuluh darah kecil. Hal inilah yang mendorong timbulnya komplikasi-komplikasi mikrovaskuler, yaitu lesi spesifik diabetes yang menyerang kapiler dan arteriola retina (retinopati diabetik), glomerulus ginjal (nefropati diabetik), dan saraf-saraf perifer (neuropati diabetik).

#### II.2.5 Klasifikasi Diabetes Mellitus (3,4,25,26,27)

Beberapa klasifikasi diabetes mellitus telah diperkenalkan, berdasarkan metode presentasi klinis, umur, dan riwayat penyakit. Salah satunya diperkenalkan oleh *American Diabetes Association (ADA)* berdasarkan pengetahuan mutakhir mengenai patogenesis sindrom diabetes dan gangguan toleransi glukosa yang telah disahkan oleh *World Health Organization (WHO)* dan telah dipakai diseluruh dunia.

##### a. Diabetes Mellitus (DM) tipe : *Insulin Dependent Diabetes mellitus (IDDM)*

Diabetes tipe ini merupakan diabetes yang jarang atau sedikit populasinya, diperkirakan kurang dari 5-10% dari keseluruhan populasi penderita diabetes. Diabetes mellitus tipe 1 dicirikan dengan rusaknya sel  $\beta$

selektif sehingga disebut juga defisiensi insulin absolut, dengan akibat sel-sel tidak dapat menyerap glukosa dari darah. Karena itu kadar glukosa meningkat diatas 10 mmol/l, yakni nilai ambang ginjal, sehingga glukosa berlebihan dikeluarkan lewat urin bersama banyak air (*glycosuria*). Di bawah kadar tersebut, glukosa ditahan oleh tubuli ginjal. Pada Diabetes mellitus tipe 1 ini kekurangan insulin dan pravelensi hormon *counter-regulatory* terutama glukagon yang mengaktifkan glikogenolisis dan glukoneogenesis di hati sehingga meningkatkan sekresi glukosa hepatic.

Diabetes mellitus tipe 1 ini kemudian dibagi berdasarkan faktor penyebabnya yaitu autoimun, akibat disfungsi autoimun dengan kerusakan sel-sel  $\beta$ , dan idiopatik, tanpa bukti adanya autoimun dan tidak diketahui penyebabnya. DM tipe 1 ini terutama terjadi pada anak sehat non obesitas atau dewasa muda. Karena penderita senantiasa membutuhkan insulin, maka tipe 1 juga disebut IDDM (Insulin Dependent Diabetes Mellitus).

b. Diabetes Mellitus (DM) tipe 2 : *Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus (NIDDM)*

Diabetes Tipe 2 merupakan tipe diabetes yang lebih umum, lebih banyak penderitanya dibandingkan dengan DM Tipe 1. Penderita DM Tipe 2 mencapai 90-95% dari keseluruhan populasi penderita diabetes, umumnya berusia di atas 45 tahun. DM tipe 2 ini disebabkan karena terjadinya resistensi insulin atau sekresi insulin yang tidak mencukupi kebutuhan. Resistensi insulin ditunjukkan oleh peningkatan lipolisis dan produksi asam lemak bebas. Disfungsi sel bersifat progresif dan berkontribusi ter-

hadap memburuknya kontrol glukosa darah dari waktu ke waktu. DM tipe 2 terjadi ketika gaya hidup diabetogenik (kalori yang berlebihan, latihan yang tidak memadai, dan obesitas) ditekankan pada genotipe rentan.

Individu dengan diabetes tipe 2 mungkin tidak membutuhkan insulin untuk bertahan hidup, tetapi 30% atau lebih akan mendapatkan keuntungan dari terapi insulin untuk mengontrol glukosa darah. Ketoasidosis pada DM tipe 2 dapat terjadi sebagai akibat dari stres seperti infeksi atau penggunaan obat yang meningkatkan ketahanan, misalnya, kortikosteroid. Dehidrasi yang terjadi pada individu yang tidak diobati dan kurang terkontrol dapat menyebabkan kondisi yang mengancam jiwa yang disebut koma hiperosmolar nonketotik. Dalam kondisi ini, kadar glukosa darah akan naik menjadi 60-20 kali normal.

#### c. Diabetes Mellitus Gestasional (DMG)

Diabetes mellitus gestasional (DMG) dikenal pertama kali selama kehamilan dan mempengaruhi 4% dari semua kehamilan. Diabetes mellitus gestasional merupakan keadaan intoleransi glukosa, yang mulanya atau ditemukan pertama kali pada saat kehamilan tanpa mengeksklusi kemungkinan sudah adanya diabetes yang menyertai kehamilan. Juga mengabaikan, apakah intoleransi glukosa itu nantinya menetap atau membaik setelah kehamilan. Komponen sentral patofisiologi DMG adalah resistensi insulin yang kronik. Resistensi insulin yang telah ada sebelum kehamilan, pada wanita dengan riwayat DMG dan memburuk selama kehamilan. Sekresi insulin yang ada tak mencukupi, dalam upaya kompensasi re-

sistensi yang ada sehingga akan berujung pada hiperglikemia. Kehamilan pada manusia ditandai sejumlah perubahan metabolik, yang akan memicu perkembangan jaringan lemak pada awal kehamilan.

Pada awal kehamilan, sekresi insulin meningkat diikuti resistensi insulin yang memfasilitasi lipolisis pada akhir kehamilan. Sementara meningkat. Pada akhir kehamilan depot jaringan lemak maternal menurun disertai peningkatan postprandial asam lemak bebas, dan pemburukan ambilan glukosa oleh insulin. Kemampuan insulin mensupresi lipolisis menurun selama akhir kehamilan. Lebih lanjut postprandial asam lemak bebas semakin meningkat. Juga terjadi peningkatan produksi glukosa hepar dan memberatnya resistensi insulin.

d. Tipe khusus lain

- 1) Kelainan genetik dalam sel  $\beta$  seperti yang dikenali pada MODY. Diabetes subtype ini memiliki prevalensi familial yang tinggi dan bermanifestasi sebelum usia 14 tahun. Pasien sering kali obesitas dan resisten terhadap insulin. Kelainan genetik telah dikenali dengan baik dalam empat bentuk mutasi dan fenotip yang berbeda yaitu MODY 1 (kromosom 12, HNF-1  $\alpha$ ), MODY 2 (kromosom 7, glukokinase), MODY 3 (kromosom 20, HNF-4  $\alpha$ ), dan MODY 4.
- 2) Kelainan genetik pada kerja insulin menyebabkan sindrom resistensi insulin berat dan akantosis nekrotikans (sindrom resistensi insulin tipe A dan tipe B), merupakan sindrom yang jarang terjadi. Tipe A terjadi akibat penyimpangan genetik reseptor insulin Tipe B terjadi akibat ada-

nya antibodi sirkulasi terhadap reseptor insulin dan mungkin disertai dengan adanya tanda lain yaitu adanya penyakit autoimun.

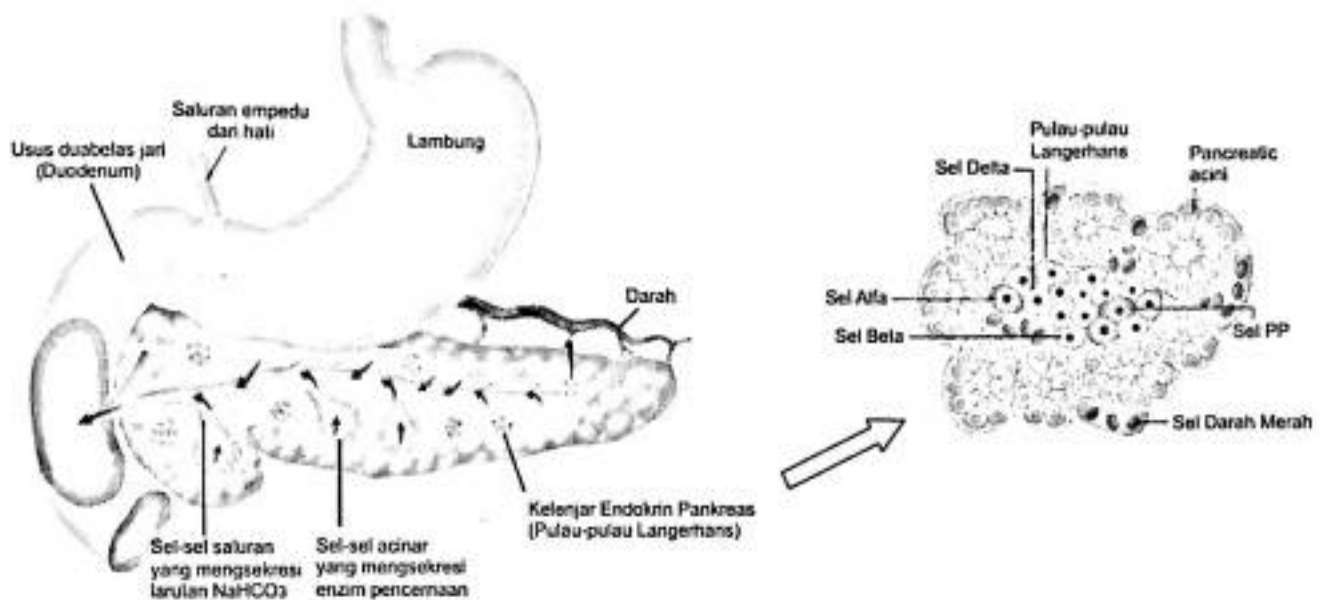
- 3) Penyakit pada eksokrin pankreas menyebabkan pankreatitis kronik.
- 4) Penyakit endokrin seperti sindrom Cushing dan akromegali.
- 5) Obat-obat yang bersifat toksik terhadap sel-sel  $\beta$ .
- 6) Adanya infeksi.

### **II.2.6 Pankreas, Insulin, dan Mekanisme (18,20,25,28)**

Sebagai organ, pankreas memiliki dua fungsi yang penting, yaitu fungsi eksokrin yang memegang peranan penting dalam fungsi pencernaan, dan fungsi endokrin yang menghasilkan hormon insulin, glukagon, somastatin dan pankreatik polipeptida. Fungsi endokrin adalah untuk mengatur berbagai aspek metabolisme bahan makanan yang terdiri dari karbohidrat, lemak dan protein. Komponen endokrin pankreas terdiri dari kurang lebih 0,7 sampai 1 juta sel endokrin yang dikenal sebagai pulau-pulau Langerhans. Sel pulau dapat dibedakan sebagai :

- a. Sel alfa (lebih kurang 20% dari sel pulau) yang menghasilkan glukagon
- b. Sel beta (lebih kurang 80 % dari sel pulau) yang menghasilkan hormon insulin dari proinsulin. Proinsulin berupa polipeptida yang berbentuk rantai tunggal dengan 86 asam amino. Proinsulin berubah menjadi insulin dengan kehilangan 4 asam amino dan dengan rantai asam amino dari ke-33 sampai ke-63 yang menjadi peptida penghubung (*connecting peptide*)

- c. Sel D (lebih kurang 3-5% dari sel pulau ) yang menghasilkan somatostatin.
- d. Sel PP yang menghasilkan pankreatik polipeptida.



Gambar 1. Gambar Anatomi Pankreas (Sumber : Agur, Anne M.R. & Arthur FD. *Grant's Atlas Anatomy* 12<sup>th</sup> ed. Wolters Kluwer. Canada. 2009. Hal. 135).

Pada awalnya, diduga bahwa sekresi insulin seluruhnya diatur oleh konsentrasi gula darah tetapi juga oleh hormon lain dan mediator otomatis.

Insulin adalah peptida dengan BM kira-kira 6000. polipeptida ini terdiri dari 51 asam amino tersusun dalam 2 rantai, rantai A terdiri dari 21 asam amino dan rantai B terdiri dari 30 asam amino. Antara rantai A dan B terdapat 2 jembatan disulfida yaitu antara A-7 dengan B-7 dan A-20 dengan B-19. Selain itu masih terdapat jembatan disulfida antara asam amino ke-6 dan ke-11 pada rantai A.

Sekresi insulin umumnya dipacu oleh asupan glukosa dan difosforisasi dalam sel beta pankreas. Karena insulin adalah protein, degradasi pada saluran cerna jika diberikan peroral. Karena itu diperparat insulin

umumnya diberikan secara suntikan subkutan. Gejala hipoglikemia merupakan reaksi samping insulin yang paling serius dan umum dari kelebihan dosis insulin, reaksi samping lainnya berupa lipodistrofi dan reaksi alergi. Manfaat insulin :

1. menaikkan pengambilan glukosa ke dalam sel-sel sebagian besar jaringan
2. menaikkan penguraian glukosa secara oksidatif
3. menaikkan pembentukan glikogen dalam hati dan juga dalam otot dan mencegah penguraian glikogen
4. menstimulasi pembentukan protein dan lemak dari glukosa

Insulin bekerja dengan jalan terikat dengan reseptor insulin yang terdapat pada membran sel target. Terdapat dua jenis mekanisme kerja insulin. Pertama, melibatkan proses fosforilase yang berasal dari aktifitas tirosin kinase yang menyebabkan beberapa protein intrasel seperti glucose transporter-4, transferin, reseptor low-density lipoprotein (LDL), dan reseptor insulin-like growth factor II (IGF-II), akan bergerak kepermukaan sel. Bergeraknya reseptor-reseptor ini kepermukaan sel akan memfasilitasi transport berbagai bahan nutrisi ke jaringan yang menjadi target dari hormon insulin. Kedua, melibatkan proses hidrolisis dari glikolipid membran oleh aktifitas fosfolipase C. Dalam proses ini dilibatkan *second messenger* seperti IP3, DAG atau glukosamin yang menyebabkan respon intrasel dengan jalan mengaktifkan protein kinase.



## **II.2.7 Penatalaksanaan Diabetes Mellitus (3,19,27)**

Penatalaksanaan diabetes mempunyai tujuan akhir untuk menurunkan morbiditas dan mortalitas DM, yang secara spesifik ditujukan untuk mencapai 2 target utama, yaitu:

- a. Menjaga agar kadar glukosa plasma berada pada kisaran normal,
- b. Mencegah atau meminimalkan terjadinya komplikasi diabetes.

Pada dasarnya ada dua pendekatan dalam penatalaksanaan diabetes, yang pertama pendekatan tanpa obat dan yang kedua adalah pendekatan dengan obat. Dalam penatalaksanaan DM, langkah pertama yang harus dilakukan adalah penatalaksanaan tanpa obat berupa pengaturan diet dan olah raga. Apabila dengan langkah pertama ini tujuan penatalaksanaan belum tercapai, dapat dikombinasikan dengan langkah farmakologis berupa terapi insulin atau terapi obat hipoglikemik oral, atau kombinasi keduanya.

### **II.2.7.1 Terapi Tanpa Obat**

#### **a) Pengaturan Diet**

Diet yang baik merupakan kunci keberhasilan penatalaksanaan diabetes. Diet yang dianjurkan adalah makanan dengan komposisi yang seimbang dalam hal karbohidrat, protein, dan lemak. Jumlah kalori disesuaikan dengan pertumbuhan, status gizi, umur, stres akut dan kegiatan fisik, yang pada dasarnya ditujukan untuk mencapai dan mempertahankan berat badan ideal. Selain jumlah kalori, pilihan jenis bahan makanan juga sebaiknya diperhatikan. Masukan kolesterol tetap diperlukan, namun jangan

melebihi 300 mg per hari. Sumber lemak diupayakan yang berasal dari bahan nabati, yang mengandung lebih banyak asam lemak tak jenuh dibandingkan asam lemak jenuh.

#### **b) Olah Raga secara teratur**

Berolah raga secara teratur dapat menurunkan dan menjaga kadar gula darah tetap normal. Saat ini ada dokter olah raga yang dapat dimintakan nasihatnya untuk mengatur jenis dan porsi olah raga yang sesuai untuk penderita diabetes. Prinsipnya, tidak perlu olah raga berat, olah raga ringan asal dilakukan secara teratur akan sangat bagus pengaruhnya bagi kesehatan.

### **II.2.7.2 Terapi Obat**

Apabila penatalaksanaan terapi tanpa obat (pengaturan diet dan olah raga) belum berhasil mengendalikan kadar glukosa darah penderita, maka perlu dilakukan langkah berikutnya berupa penatalaksanaan terapi obat, baik dalam bentuk terapi obat antidiabetik oral, terapi insulin, atau kombinasi keduanya.

#### **a) Obat antidiabetik oral**

Berdasarkan mekanisme kerjanya, obat-obat hipoglikemik oral dapat dibagi menjadi 3 golongan, yaitu:

1. Obat yang dapat meningkatkan sekresi insulin, meliputi obat antidiabetik oral golongan sulfonilurea, dan glinida.
2. Sensitiser insulin (obat-obat yang dapat meningkatkan sensitivitas sel terhadap insulin, meliputi obat golongan biguanida dan tiazolidindion,

yang dapat membantu tubuh untuk memanfaatkan insulin secara efektif.

3. Inhibitor katabolisme karbohidrat, antara lain inhibitor  $\alpha$ -glukosidase yang bekerja menghambat absorpsi glukosa.

## GOLONGAN SULFONILUREA

Golongan sulfonilurea merupakan obat antidiabetik oral yang paling dahulu ditemukan. Sampai beberapa tahun yang lalu, dapat dikatakan hampir semua obat antidiabetik oral merupakan golongan sulfonilurea. Obat antidiabetik oral golongan sulfonilurea merupakan obat pilihan (drug of choice) untuk penderita diabetes dewasa baru dengan berat badan normal dan kurang serta tidak pernah mengalami ketoasidosis sebelumnya. Senyawa-senyawa sulfonilurea sebaiknya tidak diberikan pada penderita gangguan hati, ginjal dan tiroid.

Kerja utama sulfonilurea adalah meningkatkan rilis insulin dari sel  $\beta$  pankreas dengan memblok kanal  $K^+$  yang sensitif terhadap ATP, sehingga menyebabkan depolarisasi dan influks  $Ca^{2+}$ , mengurangi produksi glukosa hepar. Golongan sulfonilurea dibagi menjadi dua golongan yaitu :

1. Golongan sulfonilurea generasi pertama

### a) Tolbutamid

Tolbutamid diabsorpsi dengan baik tetapi cepat dimetabolisme dalam hati. Sediaan ini bekerja singkat dengan kadar maksimal dicapai dalam 3-5 jam dengan waktu paruh eliminasi 4-5 jam, dan karena itu merupakan sulfonilurea yang paling aman digunakan untuk pasien diabetes

berusia lanjut. Utamanya diberikan pada penderita yang teratur jam makannya, atau puasa. Dalam darah, tolbutamid terikat protein plasma, di dalam hati obat ini diubah menjadi karboksitolbutamid untuk diekskresi melalui ginjal. Tolbutamid paling baik diberikan dalam dosis terbagi (misalnya 500 mg sebelum makan & sebelum tidur); namun beberapa pasien hanya memerlukan satu atau dua tablet sehari. Reaksi toksik yang akut jarang terjadi. Jarang dilaporkan terjadinya hipoglikemia yang berlangsung lama, terutama hanya terjadi pada pasien yang menerima obat tertentu (misalnya dicumarol, phenylbutazone, atau sulfonamid tertentu) yang menghambat metabolisme Tolbutamid.

#### b) Glibenklamid

Obat ini 200 kali lebih kuat daripada Tolbutamid, tetapi efek hipoglikemiknya maksimal mirip dengan Sulfonilurea lainnya. Dimetabolisme di hati hanya 25%, metabolit diekskresi melalui urin dan sisanya diekskresi melalui empedu dan tinja. Mekanisme kerja sediaan ini yaitu dengan merangsang sel  $\beta$  pankreas untuk melepaskan insulin. Glibenklamid efektif pada pemberian dosis tunggal, bila pemberian dihentikan, obat akan bersih dari serum sesudah 36 jam.

#### c) Klorpropamid

Klorpropamid memiliki waktu paruh 32 jam dan dimetabolisme dengan lambat menjadi produk yang masih mempertahankan beberapa aktivitas biologisnya. Sekitar 20-30 % diekskresi dalam bentuk tidak berubah di dalam urin. Rata-rata dosis pemeliharaannya adalah sebesar 250 mg

sehari yang diberikan dalam dosis tunggal pada pagi hari. Reaksi hipoglikemik yang berlangsung dalam waktu panjang lebih lazim terjadi dibandingkan dengan tolbutamid.

Golongan Sulfonilurea Generasi Pertama lainnya adalah asetoheksamid & Tolazamid.

## 2. Golongan sulfonilurea generasi kedua

Senyawa sulfonilurea yang tersebut yaitu :

- Gliburid
- Glipizid
- Glimepirid

Ketiga jenis obat ini seyogyanya digunakan dengan hati-hati pada pasien dengan penyakit kardiovaskular ataupun pada pasien usia lanjut karena hipoglikemia akan sangat berbahaya bagi mereka.

Efek samping golongan sulfonilurea yaitu mual, muntah, sakit kepala, vertigo, demam, kelainan-kelainan pada kulit, dermatitis, pruritus, kelainan hematologik seperti lekopeni, trombositopeni, anemia Ikterus kolestatik.

## GOLONGAN BIGUANIDA

Obat antidiabetik oral golongan biguanida bekerja langsung pada hati (hepar), menurunkan produksi glukosa hati. Senyawa-senyawa golongan biguanida tidak merangsang sekresi insulin, dan hampir tidak pernah menyebabkan hipoglikemia.

Biguanid paling sering diresepkan pada pasien dengan obesitas yang refrakter yang hiperglikemianya disebabkan oleh kerja insulin yang tidak efektif yaitu sindrom resistensi insulin. Oleh karena metformin suatu agen hemat insulin dan tidak meningkatkan berat badan atau menyebabkan hipoglikemia, maka metformin menawarkan keuntungan yang melebihi insulin dan sulfonilurea untuk mengobati hiperglikemia pada pasien tersebut. Indikasi lain penggunaannya dalam kombinasi dengan sulfonilurea adalah untuk pasien diabetes tipe 2 dengan hasil yang tidak memadai dengan hanya pemberian terapi sulfonilurea. Contoh obat golongan ini adalah metformin, penformin, buformin.

Efek samping dari obat-obat golongan ini adalah anoreksia, mual, muntah, keluhan abdominal, diare. Absorpsi vitamin B12 diduga menurun selama terapi metformin kronis.

#### GOLONGAN MEGLITINIDA

Obat-obat antidiabetik oral golongan glinida ini merupakan obat antidiabetik generasi baru yang cara kerjanya mirip dengan golongan sulfonilurea. Kedua golongan senyawa antidiabetik oral ini bekerja meningkatkan sintesis dan sekresi insulin oleh kelenjar pankreas. Umumnya senyawa obat antidiabetik golongan meglitinida ini dipakai dalam bentuk kombinasi dengan obat-obat antidiabetik oral lainnya. Contoh obat dari golongan ini adalah repaglinida dan nateglinida.

## GOLONGAN TIAZOLIDINDION

Tiazolidindion merupakan merupakan suatu golongan obat antidiabetes oral yang baru-baru ini dikenalkan yang meningkatkan sensitivitas insulin terhadap jaringan sasaran. Senyawa golongan tiazolidindion bekerja meningkatkan kepekaan tubuh terhadap insulin dengan jalan berikatan dengan PPAR $\gamma$  (peroxisome proliferasi aktivasi reseptor-gamma) di otot, jaringan lemak, dan hati untuk menurunkan resistensi insulin. Senyawa-senyawa tiazolidindion juga menurunkan kecepatan glikoneogenesis. Contoh obat golongan ini adalah troglitazon, rosiglitazon, dan pioglitazon.

## GOLONGAN INHIBITOR $\alpha$ -GLUKOSIDASE

Senyawa-senyawa inhibitor  $\alpha$ -glukosidase bekerja menghambat enzim alfa glukosidase yang terdapat pada dinding usus halus. Enzim-enzim  $\alpha$ -glukosidase (maltase, isomaltase, glukomaltase dan sukrase) berfungsi untuk menghidrolisis oligosakarida, pada dinding usus halus. Inhibisi kerja enzim ini secara efektif dapat mengurangi pencernaan karbohidrat kompleks dan absorpsinya, sehingga dapat mengurangi peningkatan kadar glukosa post prandial pada penderita diabetes yaitu 40-50 mg/dl. Obat ini efektif bagi penderita dengan diet tinggi karbohidrat dan kadar glukosa plasma puasa kurang dari 180 mg/dl. Obat ini hanya mempengaruhi kadar glukosa darah pada waktu makan dan tidak mempengaruhi kadar glukosa darah setelah itu. Contoh obat golongan ini adalah akarbose dan miglitol.

Efek yang tidak diinginkan yang menonjol termasuk flatulensi, diare, dan rasa nyeri abdominal dan akibat dari karbohidrat yang tidak diserap di dalam kolon yang kemudian yang difermentasi menjadi asam lemak rantai pendek, dengan merilis gas.

#### **b) Terapi dengan insulin**

Terapi insulin merupakan satu keharusan bagi penderita DM Tipe 1. Pada DM Tipe I, sel-sel  $\beta$  Langerhans kelenjar pankreas penderita rusak, sehingga tidak lagi dapat memproduksi insulin. Sebagai penggantinya, maka penderita DM Tipe I harus mendapat insulin eksogen untuk membantu agar metabolisme karbohidrat di dalam tubuhnya dapat berjalan normal. Walaupun sebagian besar penderita DM Tipe 2 tidak memerlukan terapi insulin, namun hampir 30% ternyata memerlukan terapi insulin disamping terapi hipoglikemik oral.

Untuk terapi, ada berbagai jenis sediaan insulin yang tersedia, yang terutama berbeda dalam hal mula kerja (onset) dan masa kerjanya (duration). Sediaan insulin untuk terapi dapat digolongkan menjadi 4 kelompok, yaitu:

1. Insulin masa kerja singkat (Short-acting/Insulin), disebut juga insulin reguler
2. Insulin masa kerja sedang (Intermediate-acting)
3. Insulin masa kerja sedang dengan mula kerja cepat
4. Insulin masa kerja panjang (Long-acting insulin)



### c) Terapi Kombinasi

Terapi kombinasi pada Diabetes Mellitus Tipe 2 dimana telah dianjurkan pemberian insulin sebelum tidur sebagai suatu tambahan terapi antidiabetes oral untuk untuk pasien diabetes tipe 2 yang gagal mendapatkan efek maksimal pada terapi oral. Regimen yang paling sering diuji adalah pemberian insulin NPH sebelum tidur yang dikombinasikan dengan terapi sulfonilurea yang diberikan pada siang hari yang dikenal dengan singkatan "BIDS" (*bedtime insulin daytime sulfonylurea*). Namun dengan tersedianya agen oral yang lain sekarang ini praktek klinis telah berubah dengan menyertakan semua yang ada (sulfonilurea, meglitinid, biguanid, thiazolidindion, serta penghambat glucosidase-alfa).

### II.2.8 Antidiabetik yang berasal dari tumbuhan (22)

Beberapa tanaman obat yang secara tradisional digunakan untuk pengobatan diabetes mellitus yaitu :

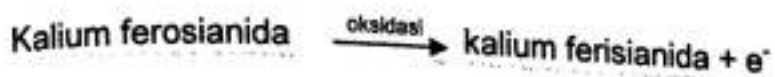
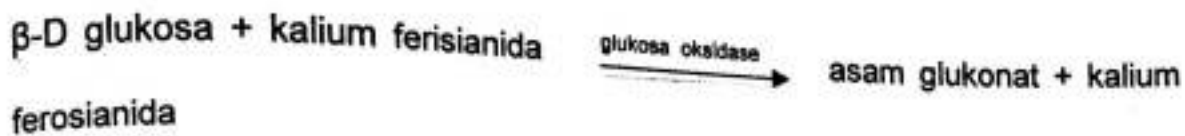
- Bambu Tali (*Asparagus cochinchinensis* (Lour.) Merr.)
- Avocad (*Persea gratissima* Gaetm.)
- Buncis (*Phaseolus vulgaris*)
- Jagung (*Zea mays* L.)
- Ceplukan (*Physalis angulata*)
- Brotowali (*Tinospora crisps*)
- Jambu Biji (*Psidium guajava* L.)
- Mengkudu (*Morinda citrifolia*)
- Sambiloto (*Andrographis paniculata*)

- Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*)
- Pare (*Momordiva charantia*L.), Buah dan biji
- Murbei (*Morus alba* Poir.)
- Tapak dara (*Vinca roses*)
- Kumis kucing (*Orthosiphon arstatus* L.)
- Salam (*Syzygium polyanthum* Wight)
- Ubi Jalar (*Ipomoea batatas* Poir.)
- Sambung nyawa (*Gynura procombens*)

### II.2.9 Metode Analisis Glukosa (29,30)

Pengukuran glukosa darah dengan glukometer menggunakan metode elektrokimia, yaitu berdasarkan pada pengukuran potensial (daya listrik) yang disebabkan oleh reaksi dari glukosa dengan bahan pereaksi glukosa pada elektroda strip.

Prinsip kerja alat glukometer adalah sampel darah diserap masuk ke dalam ujung strip berdasarkan reaksi kapiler. Glukosa yang ada dalam darah akan bereaksi dengan glukosa oksidase dan kalium ferisianida yang ada dalam strip dan akan dihasilkan kalium ferosianida. Kalium ferosianida yang dihasilkan sebanding dengan konsentrasi glukosa yang ada dalam sampel darah. Oksidasi kalium ferosianida akan menghasilkan muatan listrik yang akan diubah oleh glukometer untuk ditampilkan sebagai kadar glukosa pada layar.



## II.3 Ekstraksi dan Metode Ekstraksi

### II.3.1 Ekstraksi

Ekstraksi adalah penyarian zat-zat berkhasiat atau zat-zat aktif dari bagian tumbuhan obat, hewan dan beberapa jenis ikan dan termasuk biota laut. Zat-zat aktif tersebut berada di dalam sel, namun sel tumbuhan dan hewan berbeda demikian pula ketebalannya, sehingga diperlukan metode ekstraksi dan pelarut tertentu dalam mengekstraksinya.

Umumnya, zat aktif yang terkandung dalam tumbuhan maupun hewan lebih larut dalam pelarut organik. Proses terekstraksinya zat aktif dalam tumbuhan adalah pelarut organik akan menembus dinding sel dan masuk ke dalam rongga sel yang mengandung zat aktif, zat aktif akan terlarut sehingga terjadi perbedaan konsentrasi antara larutan zat aktif di dalam sel dan pelarut organik diluar sel. Maka larutan terpekat akan berdifusi ke luar sel, dan proses ini berulang terus sampai terjadi keseimbangan antara konsentrasi zat aktif di dalam sel dan di luar sel.

Tujuan ekstraksi adalah untuk menarik komponen kimia yang terdapat dalam bahan alam baik dari tumbuhan, hewan dan biota laut dengan pelarut organik tertentu. Proses ekstraksi ini berdasarkan pada kemampuan pelarut organik untuk menembus dinding sel dan masuk dalam rongga sel yang mengandung zat aktif. Zat aktif akan larut dalam pelarut

organik dan karena adanya perbedaan antara konsentrasi di dalam dan konsentrasi di luar sel, mengakibatkan terjadinya difusi pelarut organik yang mengandung zat aktif keluar sel. Proses ini berlangsung terus menerus sampai terjadi keseimbangan konsentrasi zat aktif di dalam dan di luar sel.

### **II.3.2 Metode Ekstraksi**

#### **II.3.2.1 Metode Maserasi (31)**

Maserasi merupakan cara penyarian yang sederhana, yang dilakukan dengan cara merendam serbuk simplisia dalam cairan penyari selama beberapa hari pada tempat yang terlindung oleh cahaya. Maserasi digunakan untuk penyarian simplisia yang mengandung zat aktif yang mudah larut dalam cairan penyari, tidak mengandung zat yang mudah mengembang dalam cairan penyari, tidak mengandung benzoin, stirak, dan lain-lain. Keuntungan cara penyarian dengan maserasi adalah cara pengerjaan dan peralatan yang digunakan sederhana dan mudah diusahakan.

#### **II.3.2.2 Metode Infudasi (31)**

Infus adalah sediaan cair yang dibuat dengan menyari simplisia dengan air pada suhu  $90^{\circ}\text{C}$  selama 15 menit. Infudasi adalah proses penyarian yang umumnya digunakan untuk menyari zat kandungan aktif yang larut dalam air dari bahan-bahan nabati. Penyarian dengan cara ini menghasilkan sari yang tidak stabil dan mudah tercemar oleh kuman dan

kapang. Oleh karena itu, sari yang diperoleh dengan cara ini tidak boleh disimpan lebih dari 24 jam.

### **II.3.2.3 Metode Perkolasi (31)**

Perkolasi adalah cara penyarian yang dilakukan dengan mengalirkan cairan penyari melalui serbuk simplisia yang telah dibasahi. Cairan penyari dialirkan dari atas ke bawah melalui serbuk tersebut, cairan penyari akan melarutkan zat aktif sel-sel yang dilalui sampai mencapai keadaan jenuh.

### **II.3.2.4 Metode Penyarian Berkesinambungan (31)**

Proses penyarian ini dimaksudkan untuk menghasilkan ekstrak cair yang akan dilanjutkan dengan proses penguapan. Cairan penyari dipanaskan hingga mendidih. Uap penyari akan naik ke atas melalui serbuk simplisia. Uap penyari mengembun karena didinginkan oleh pendingin balik. Embun turun melalui serbuk simplisia sambil melarutkan zat aktifnya dan kembali ke labu. Cairan akan menguap kembali berulang-ulang selama proses di atas berjalan.

## BAB III

### PELAKSANAAN PENELITIAN

#### III.1 Penyiapan Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan adalah glukometer (*On Call<sup>®</sup> Plus*), panci infus, spoit oral, termometer, timbangan gram (*O'hauss*), timbangan analitik (*Sartorius*), timbangan hewan (*Barkel*).

Bahan yang digunakan adalah air suling, alkohol 70%, daun ketapang (*T. catappa* Linn.), glukosa, Glibenklamid (generik), kain saring, suspensi Natrium Karboksi Metil Selulosa (Na-CMC).

#### III.2 Pengambilan dan Penyiapan Sampel Penelitian

Sampel penelitian yang digunakan berupa daun ketapang (*Terminalia catappa* Linn.) diperoleh dari Kelurahan Tamalanrea Indah, Kecamatan Tamalanrea, Kota Madya Makassar.

Sampel daun ketapang (*T. catappa* Linn.) yang telah dikumpulkan dibersihkan dari kotoran, lalu dicuci dengan air mengalir hingga bersih. Setelah itu sampel diangin-anginkan, dipotong kecil-kecil, kemudian ditimbang selanjutnya sampel siap diekstraksi.

#### III.3 Pemilihan dan Penyiapan Hewan Uji

Hewan uji yang digunakan adalah mencit (*Mus musculus*) jantan yang sehat dan aktivitas normal dengan bobot badan antara 20–25 gram sebanyak 25 ekor yang dibagi menjadi 5 kelompok, masing-masing terdiri dari 5 ekor.

### **III.4 Pembuatan Bahan Obat**

#### **III.4.1 Pembuatan Larutan Natrium CMC 1%**

Air suling sebanyak 200 ml dipanaskan hingga suhu 70°C, lalu Natrium CMC sebanyak 2 g dimasukkan sedikit demi sedikit dan diaduk dengan menggunakan pengaduk elektrik hingga terbentuk suspensi yang homogen, kemudian volumenya dicukupkan dengan air panas hingga volume 200 ml.

#### **III.4.2 Pembuatan Infus Daun Ketapang**

Infus daun ketapang (*Terminalia catappa* Linn.) dibuat dalam konsentrasi 5%, 10%, dan 12,5%. Untuk konsentrasi 5% dibuat dengan menimbang 5 g daun segar yang telah dipotong kecil-kecil. Untuk konsentrasi 10% dibuat dengan menimbang 10 g daun segar yang telah dipotong-potong kecil. Untuk konsentrasi 12,5% dibuat dengan menimbang 12,5 g daun segar yang telah dipotong-potong kecil. Kemudian masing-masing dimasukkan ke dalam panci infus lalu dibasahkan dengan air dingin masing-masing sebanyak 10 ml, 20 ml, dan 25 ml. Kemudian dicukupkan volumenya dengan air hingga 100 ml. Panci infus dipanaskan selama 15 menit dihitung pada saat suhu mulai mencapai 90°C sambil sesekali diaduk dan selanjutnya diserkai selagi panas, kemudian dicukupkan volumenya dengan menggunakan air panas hingga 100 ml.

#### **III.4.3 Pembuatan Suspensi Glibenklamid 0,0195 mg/ml**

Tablet glibenklamid ditimbang sebanyak 20 tablet, kemudian dihitung bobot rata-ratanya. Semua tablet dimasukkan ke dalam lumpang

setara dengan 1,95 mg glibenklamid dimasukkan ke dalam lumpang lalu ditambahkan sedikit demi sedikit suspensi Na-CMC 1% b/v sambil diaduk hingga homogen, lalu dimasukkan ke dalam labu tentukur 100 ml dan dicukupkan volumenya dengan suspensi Na-CMC 1% b/v.

#### **II.4.4 Pembuatan Larutan Glukosa 9%**

Sebanyak 9 gram glukosa dilarutkan dengan air suling sedikit demi sedikit dan dicukupkan volumenya hingga 100 ml.

### **II.5 Perlakuan Terhadap Hewan Uji**

Sebelum diberi perlakuan terlebih dahulu hewan uji ditimbang dan dipuasakan selama 18 jam, lalu sampel darah diambil pada bagian ekor dengan cara disayat. Pengukuran kadar glukosa dilakukan dengan menggunakan alat glukometer (*On Call<sup>®</sup> Plus*).

#### **II.5.1 Kelompok Kontrol Pada Mencit Jantan**

##### **Uji Toleransi Glukosa**

##### **Kontrol I (Kontrol Negatif)**

Mencit jantan terlebih dahulu diukur kadar glukosa darah awal, kemudian diberikan larutan glukosa 9% b/v sebanyak 1 ml/30 g bobot badan mencit secara oral sebagai penginduksi naiknya kadar glukosa darah. Setelah 1 jam diukur kembali kadar glukosa darah setelah diinduksi (hiperglikemik). Mencit diberi suspensi Na-CMC 1% b/v sebanyak 1 ml/30 g bobot badan mencit secara oral dan setiap 1 jam berikutnya selama 5 jam dilakukan pengukuran terhadap kadar glukosa darah mencit.



## Kontrol II (Kontrol Positif)

Mencit jantan terlebih dahulu diukur kadar glukosa darah awal, kemudian diberikan larutan glukosa 9% b/v sebanyak 1 ml/30 g bobot badan mencit secara oral sebagai penginduksi naiknya kadar glukosa darah. Setelah 1 jam diukur kembali kadar glukosa darah setelah diinduksi (hiperglikemik). Mencit diberi suspensi tablet Glibenklamid sebanyak 1 ml/30 g bobot badan mencit secara oral dan setiap 1 jam berikutnya selama 5 jam dilakukan pengukuran terhadap kadar glukosa darah mencit.

### II.5.2 Kelompok Perlakuan Pada Mencit Jantan

#### Uji Toleransi Glukosa

##### a. Kelompok I

Mencit jantan terlebih dahulu diukur kadar glukosa darah awal, kemudian diberikan larutan glukosa 9% b/v sebanyak 1 ml/30 g bobot badan mencit secara oral sebagai penginduksi naiknya kadar glukosa darah. Setelah 1 jam diukur kembali kadar glukosa darah setelah diinduksi (hiperglikemik). Mencit diberi infus daun ketapang 5% b/v sebanyak 1 ml/30 g bobot badan mencit secara oral dan setiap 1 jam berikutnya selama 5 jam dilakukan pengukuran terhadap kadar glukosa darah mencit.

##### b. Kelompok II

Mencit jantan terlebih dahulu diukur kadar glukosa darah awal, kemudian diberikan larutan glukosa 9% b/v sebanyak 1 ml / 30 g bobot badan

mencit secara oral sebagai penginduksi naiknya kadar glukosa darah. Setelah 1 jam diukur kembali kadar glukosa darah setelah diinduksi (hiperglikemik). Mencit diberi infus daun ketapang 10% b/v sebanyak 1 ml/30 g bobot badan mencit secara oral dan setiap 1 jam berikutnya selama 5 jam dilakukan pengukuran terhadap kadar glukosa darah mencit.

### c. Kelompok III

Mencit jantan terlebih dahulu diukur kadar glukosa darah awal, kemudian diberikan larutan glukosa 9% b/v sebanyak 1 ml / 30 g bobot badan mencit secara oral sebagai penginduksi naiknya kadar glukosa darah. Setelah 1 jam diukur kembali kadar glukosa darah setelah diinduksi (hiperglikemik). Mencit diberi infus daun ketapang 12,5% b/v sebanyak 1 ml/30 g bobot badan mencit secara oral dan setiap 1 jam berikutnya selama 5 jam dilakukan pengukuran terhadap kadar glukosa darah mencit.

## II.6 Pengukuran Glukosa Darah Hewan Uji

Sampel darah hewan uji diambil pada bagian ekor dengan cara menyayat bagian ujungnya menggunakan gunting dan darah siap diukur.

Darah hewan uji diteteskan pada strip glukometer dan diukur kadarnya dengan menggunakan Glukometer. Kadar glukosa akan terukur secara otomatis dimana hasilnya ditampilkan pada monitor.

## II.7 Pengumpulan dan Analisis Data

Data dikumpulkan dari hasil pengukuran Glukosa darah awal, setelah pemberian larutan Glukosa 9% b/v, setelah pemberian infus daun ketapang dan setelah pemberian suspensi Na-CMC 1% b/v. Data berupa tabulasi hubungan konsentrasi sampel dengan berbagai konsentrasi terhadap penurunan kadar glukosa darah tiap jam, lalu dilakukan analisis data secara statistik dengan menggunakan analisis varian satu arah.

## BAB IV

### HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

#### IV.1 Hasil Penelitian

Hasil pengukuran kadar glukosa darah mencit selama 5 jam diperoleh rata-rata penurunan kadar glukosa darah akibat pengaruh pemberian infus daun ketapang (*Terminalia catappa* Linn.) pada Mencit (*Mus musculus*) jantan yang dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Kadar Glukosa Darah Rata-rata Mencit Akibat Pemberian Infus Daun Ketapang (*Terminalia catappa* Linn.) dengan Kontrol dan Pembanding

Perlakuan	Kadar Glukosa Setelah induksi (mg/dl)	Kadar Glukosa Tiap Jam Setelah pemberian Perlakuan Sediaan Uji (mg/dl)					Penurunan kadar glukosa darah setelah 5 jam (mg.jam/dl)
		1	2	3	4	5	
Na-CMC 1 % b/v	106,60	102,40	98,00	96,00	93,40	91,80	14,80
Glibenklamid 0,0195 mg/ml	216,00	43,00	39,40	37,60	35,40	32,20	183,80
Infus Daun Ketapang 5% b/v	114,20	70,80	67,00	65,20	61,20	61,60	52,60
Infus Daun Ketapang 10% b/v	133,60	75,00	64,60	59,80	53,60	49,80	83,80
Infus Daun Ketapang 12,5%	174,80	78,80	60,60	58,60	53,40	49,80	125,00

#### IV.2 Pembahasan

Diabetes melitus, penyakit gula atau kencing manis adalah suatu gangguan kronis yang khusus menyangkut metabolisme hidrat arang (glukosa) di dalam tubuh, tetapi metabolisme lemak dan protein juga terganggu.

gu yang ditandai oleh hiperglikemia puasa atau respon glukosa plasma yang melebihi batas yang ditentukan selama uji toleransi glukosa oral.

Penelitian ini dilakukan bertujuan untuk membuktikan efek farmakologi daun ketapang (*T. catappa* Linn.) sebagai obat yang dapat mengobati keadaan diabetes. Penelitian ini menggunakan infus daun ketapang dengan konsentrasi 5%, 10%, dan 12,5% b/v. Suspensi Na CMC 1% b/v digunakan sebagai kontrol negatif dan sebagai kontrol positif digunakan glibenklamid yang merupakan obat antidiabetik oral golongan sulfonilurea generasi kedua dengan dosis 0,0195 mg/ml.

Efek hipoglikemik ditentukan dengan menggunakan metode toleransi glukosa dan kondisi perlakuan diusahakan agar tetap seragam dengan tujuan untuk mengurangi faktor-faktor yang mungkin dapat mempengaruhi hasil percobaan.

Hewan yang digunakan dalam penelitian ini adalah mencit (*Mus musculus*) yang berjenis kelamin jantan, dalam kondisi sehat, dan makanan yang diberikan pada saat adaptasi jenisnya harus sama. Mencit betina tidak digunakan karena sistem hormonalnya tidak stabil dibandingkan dengan mencit jantan. Ini disebabkan karena mencit betina memiliki siklus estrus dimana pada setiap siklus yang terjadi pada tubuh mencit terjadi perubahan perilaku yang dipengaruhi oleh hormon yang ada dalam tubuhnya sehingga akan mempengaruhi hasil penelitian, diantaranya hormon estrogen, laktogen plasenta, yang dapat menyebabkan resistensi in-

sulin. Walaupun demikian, faktor variasi biologis dari hewan uji tidak dapat dihilangkan sehingga dapat mempengaruhi hasil penelitian.

Sebelum perlakuan, mencit terlebih dahulu dipuaskan selama 18 jam untuk menghindari pengaruh makanan pada saat dilakukan pengukuran kadar glukosa darah dan untuk meningkatkan kecepatan absorpsi obat dan memudahkan pemberian sediaan secara oral. Selama dipuaskan, sekam dikeluarkan dari kandang, agar tidak termakan oleh hewan coba.

Sebagai penginduksi naiknya kadar glukosa darah digunakan larutan glukosa 9,0% b/v diberikan pada mencit 1 jam sebelum perlakuan dengan tujuan untuk menaikkan kadar glukosa darah (kondisi hiperglikemik) sehingga kemampuan menurunkan kadar glukosa dari sampel/sediaan uji dapat diamati secara jelas.

Pengukuran kadar glukosa darah pada mencit dilakukan selama 5 jam dengan interval waktu 1 jam. Hal ini berdasarkan literatur yang menyatakan bahwa absorpsi glukosa dalam tubuh memerlukan waktu sekitar 30 – 60 menit dan akan menurun setelah 2 – 3 jam, maka untuk melihat penurunan kadar glukosa yang lebih jelas digunakan jangka waktu selama 5 jam setelah pemberian sediaan uji.

Setelah dilakukan pengukuran kadar glukosa darah selama 5 jam, dari tabel terlihat bahwa semakin tinggi konsentrasi pemberian infus daun ketapang (*T. catappa* Linn.) maka laju penurunan kadar glukosa darah juga semakin besar. Pengaruh terbesar masih ditunjukkan oleh pemberian

pembandingan glibenklamid, melebihi efek dari dosis tertinggi dari pemberian infus daun ketapang 12,5% b/v.

Penurunan kadar glukosa darah yang terjadi pada kelompok kontrol negatif (NaCMC 1% b/v) disebabkan karena adanya penggunaan glukosa oleh mencit dalam pembentukan energi dan terjadinya absorpsi glukosa ke dalam sel yang disimpan sebagai gula cadangan.

Penurunan kadar glukosa darah setelah 5 jam pada setiap jenis perlakuan memperlihatkan hasil yang berbeda-beda. Pada kelompok kontrol (Na CMC 1 % b/v) penurunan kadar glukosa darahnya adalah 14,80 mg.jam/dl, kelompok pembandingan (glibenklamid 0,0195 mg/ml) laju penurunannya 183,80 mg.jam/dl dan kelompok perlakuan dengan pemberian infus daun ketapang 5%, 10%, dan 12,5% b/v laju penurunannya masing-masing adalah 52,60 mg.jam/dl, 83,80 mg.jam/dl, dan 125,00 mg.jam/dl. Data tersebut menunjukkan bahwa semakin tinggi konsentrasi infus maka semakin besar pula efek hipoglikemik yang ditimbulkan.

Kemudian dilakukan analisis dengan Rancangan Acak Lengkap (RAL) yang memperlihatkan perbedaan yang sangat nyata (sangat signifikan) antara perlakuan dengan kelompok kontrol negatif (Na CMC 1 % b/v). Hal ini dapat dilihat pada tabel ANAVA yaitu  $F_{hitung} > F_{tabel}$  pada taraf 5% dan 1%, dan pada konsentrasi 12,5% b/v menunjukkan efek tertinggi mendekati efek penurunan dari glibenklamid, meskipun efek penurunannya masih lebih kecil dari kontrol positif yaitu glibenklamid pada dosis 0,0195 mg/ml.

## BAB V

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### V.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan dapat disimpulkan bahwa :

1. Infus Daun Ketapang (*Terminalia catappa* Linn.) pada konsentrasi 5% b/v, 10% b/v, dan 12,5% b/v memiliki efek hipoglikemik meskipun efek penurunannya masih lebih kecil dari efek yang ditimbulkan oleh glibenklamid pada dosis 0,0195 mg/ml.
2. Semakin tinggi konsentrasi infus daun ketapang yang diberikan maka semakin besar pula efek hipoglikemik yang ditimbulkan.

#### V.2 Saran

Perlu dilakukan penelitian mengenai penentuan dosis optimum dari infus daun ketapang (*Terminalia catappa* Linn.), dan isolasi serta identifikasi komponen kimia dari infus daun ketapang (*Terminalia catappa* Linn.) yang berefek sebagai obat hipoglikemik.



## DAFTAR PUSTAKA

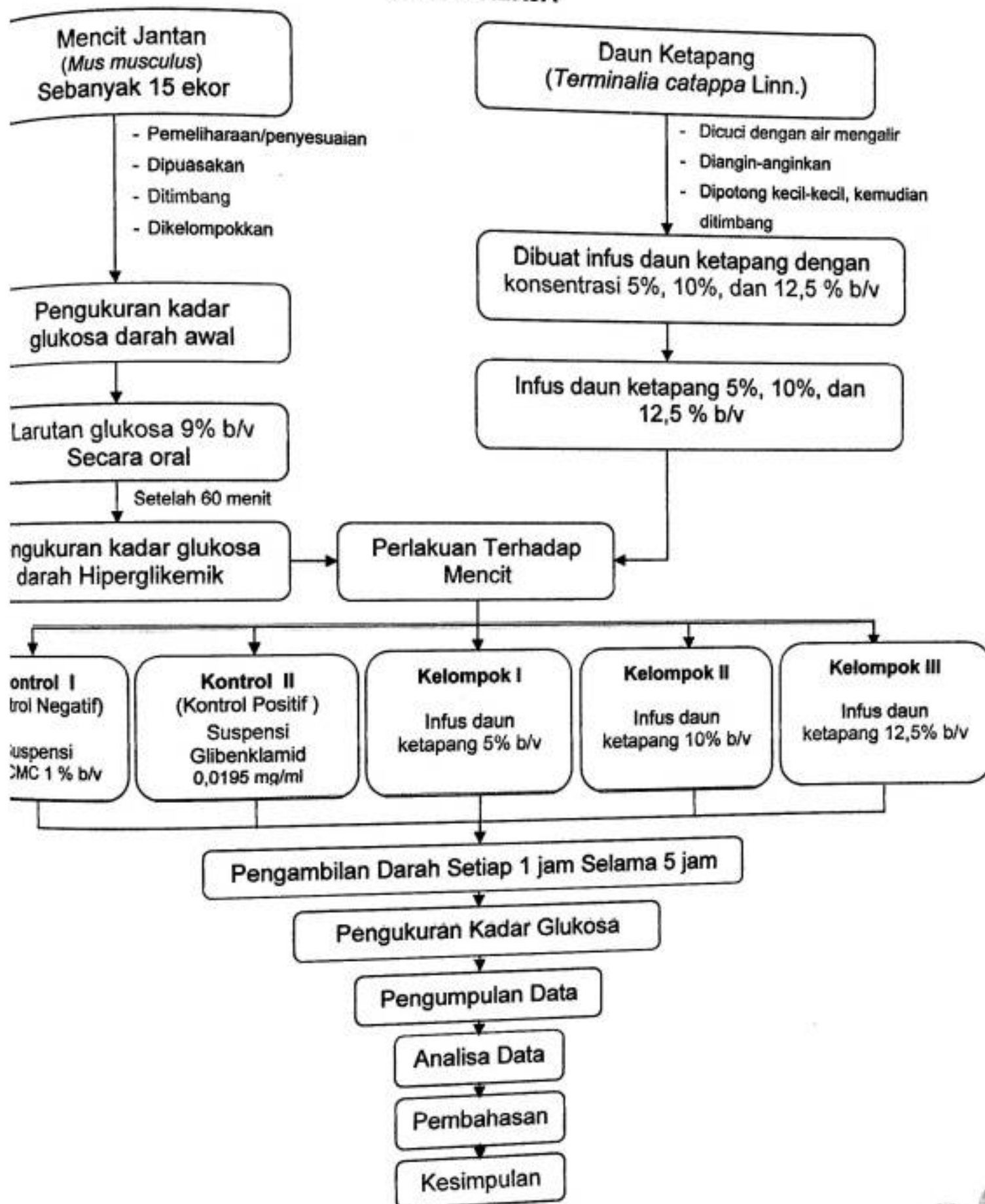
1. International Diabetes Federation. *Introduction of Diabetic*. Available from: [dikutip 5 Maret 2010]. <http://www.diabetesatlas.org/content/introduction-0>.
2. World Health Organization. *Global Strategy on Diet Physical Activity and Health*. [dikutip 5 Maret 2010]. Available from: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/facts/diabetes/en/>.
3. Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik. *Pharmaceutical Care Untuk Penyakit Diabetes*. Departemen Kesehatan RI. Jakarta. 2005. Hal. 7. Available as PDF file
4. Chisholm B, Marie A, Barbara GW, Terry L, Patrick MM, Jill MK, John C. Rotschafer *et al.*, Editors. *Pharmacotherapy Principles and Practice*. Mc Graw Hill Medical. United States of America. 2008. Hal. 645
5. Tulus SP. Uji Efek Penurunan Kadar Glukosa Darah Infusa Seledri (*Apium graveolens* L.) Terhadap Kelinci Putih Jantan Galur New Zealand Yang Dibebani Glukosa. Skripsi Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta. Surakarta. 2007. Hal. 1
6. Pusat Penelitian dan Pengembangan Pelayanan dan Teknologi Kesehatan. Pengujian Bioaktivitas Anti Diabetes Mellitus Tumbuhan Obat. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Surabaya. 2003. Hal. 8, 10
7. Nagappa, AN, Thakurdesai PA, Rao NV, Jiwan S. *Antidiabetic Activity of Terminalia catappa Linn Fruits*. S.C.S College of Pharmacy. Karnataka India. 2003. Hal. 49
8. Wulijarni SN. Situs Dunia Tumbuhan, Tumbuhan Obat. [dikutip 17 Mei 2010]. <http://www.plantamor.com>
9. Thomson, Lex AJ, Barry E. *Terminalia catappa (Tropical Almond)*. *Species Profiles for Pacific Island Agroforestry*. 2006. Hal. 2-4. Available as PDF file
10. Satiri NA. Pemanfaatan Ketapang. [dikutip 30 Mei 2010]. <http://www.proseanet.org/florakita/printer.php?photoid=750>

11. Chun CL, Yu FH, Ta CL, Hsue YH. *Antioxidant and Hepatoprotective Effect of Punicalagin and Punicalin on Acetaminophen Induced Liver Damage in Rats*. National Science Council of Republic of China. 1998. Hal. 206
12. Fan YM. *Phytochemical and Antiinflammatory Studies in Terminalia catappa*. Institute of Materia Medica Nanjing University School of Medicine China. 2004. Hal. 253
13. Dewi R, Gana AS, Ruslan KW. Pemeriksaan Kandungan Flavonoid dan Asam Fenolat Daun Gugur Ketapang (*Terminalia catappa* Linn.). 2004. [dikutip 21 mei 2010]. <http://www.bahan-alam-fa-itb.ac.id>
14. Amarila M, Soediro I, Padmawinata, Yulinah ES. Pemeriksaan Kandungan Kimia dan Aktivitas Daun *Terminalia catappa* Linn dan daun *Pluchea indica* Less. 1993. [dikutip 21 Mei 2010]. <http://www.bahan-alam.fa.itb.ac.id>
15. Putri M, Prospek Biji Ketapang (*Terminalia catappa* Linn.) Sebagai Suatu Alternatif Sumber Minyak Nabati. 2008. [dikutip 21 Mei 2010]. <http://fbaugm.wordpress.com>
16. Berkow RMD. *The Merck Manual 6<sup>th</sup> ed*. Terjemahan oleh Widjaya Kusuma. Jakarta; Binarupa Aksara; 1999. Hal. 564
17. Joseph T, Robert L, Gary C, Gary R, Barbara G, Posey M, Editors. *Pharmacotherapy, a Pathophysiologic Approach 6<sup>th</sup> ed*. Mc Graw Hill, Medical Publishing Division. 2005. Hal 1334
18. Mutschler E. *Dinamika Obat*, Ed. 5. Terjemahan oleh Mathilda W. Budianto dan Anna Setiadi Ranti. Bandung; Penerbit ITB; 1991. Hal. 341
19. Finkel R, Cubeddu LX, Clark MA, *Lippincot's Illustrated Review, Pharmacology 4<sup>th</sup> ed*. United State of America; Wolters Kluwer; 2005. Hal. 286
20. Tan HT & Rahardja K. *Obat-Obat Penting : Khasiat, Penggunaan, dan Efek-Efek Sampingnya*. PT. Elex Media Komputindo. Jakarta. 2002. Hal. 693 – 694
21. Leslie RDG. *Buku Pintar Kesehatan Diabetes*. Penerbit Arcan. Jakarta. 1991. Hal. 3, 70-72
22. Wijayakusuma H. *Bebas Diabetes Mellitus ala Hembing*. Puspa Swara. Jakarta. 2008. Hal. 7-8, 42-77

23. Handoko T & Suharto B. Insulin, Glukagon dan Anti Diabetik Oral. Didalam : Ganiswara SG, Editor. *Farmakologi dan Terapi*. Ed. 5. Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta. 2007. Hal. 471-476
24. Tjokroprawiro A. Diabetes Mellitus Klasifikasi. Diagnosis dan Terapi. Ed.3. PT. Gramedia Pustaka Utama. Jakarta. 2003. Hal. 1, 20-22
25. Price SA, & Wilson LM. Patofisiologi : Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit. Ed. 6. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta. 1995. Hal. 1267
26. Belfiore F & Mogensen CE. *New Concept in Diabetes and It's Treatment*. Basel Karger; 2000. Hal. 4-13
27. Katzung BG. Farmakologi Dasar dan Klinik. Ed. 8. Salemba Medika. Jakarta. 2002. Hal. 672-706
28. Mycek MJ, Harvey RA, & Champe PC. Farmakologi : Ulasan Bergambar. Ed.2. Widya Medika. Jakarta. 2001. Hal. 259-261
29. Lumban RL. Uji Efek Ekstrak Etanol Biji Mahoni (*Swietenia mahagoni* Jacq) Terhadap Penurunan Kadar Gula Darah Tikus Putih. Skripsi Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara. 2008. Hal. 22
30. Howell JO, Kissinger PT, Kaufman AD, Glucose test Strip and Electroanalytical Chemistry In The Undergraduate Laboratory. West lafayette; Department of Chemistry Purdue University; 2000. Hal. 5
31. Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan. *Sediaan Galenik*. Departemen Kesehatan RI. Jakarta. 1986. Hal. 8-17
32. Direktorat Jenderal Pangawasan Obat dan Makanan. Farmakope Indonesia, Ed.3. Departemen Kesehatan RI. Jakarta. 1979. Hal. 12-13
33. Agur, Anne MR & Arthur FD. *Grant's Atlas Anatomy*. 12<sup>th</sup> ed. Wolters Kluwer. Canada. 2009. Hal. 135
34. Malole MBM & Pramono CSU. *Penggunaan Hewan-Hewan Percobaan Di Laboratorium*. Departemen Pendidikan dan Kebudayaan. Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi Pusat Antar Universitas Bioteknologi. IPB. Bogor. 1989. Hal. 62

# LAMPIRAN I

## SKEMA KERJA



## LAMPIRAN II

### ANALISIS HASIL PENELITIAN

Tabel 2. Hasil pengukuran kadar glukosa darah pada mencit jantan sebagai efek pemberian sediaan uji infus daun ketapang (*Terminalia catappa* Linn.) dengan pembandingan glibenklamid dan kontrol negatif Na CMC

Perlakuan	Replikasi	BB (gram)	Glukosa Puasa (mg/dl)	Glukosa Induksi (mg/dl)	Penurunan Kadar Glukosa Darah Tiap Jam (Setelah Pemberian Sediaan) (mg/dL)					Penurunan Kadar glukosa, darah setelah 5 Jam mg./jam/dl
					1	2	3	4	5	
Na CMC 1% b/v	1	24	60	115	103	99	97	93	91	24
	2	20	59	103	101	99	98	95	92	11
	3	24	60	113	112	100	96	95	94	19
	4	20	45	102	99	97	95	93	93	9
	5	20	42	100	97	95	94	91	89	11
	Rata-rata	21,80	53,20	106,60	102,40	98,00	96,00	91,80	91,80	14,60
Infus Daun Ketapang 5% b/v	1	24	61	127	84	78	75	71	74	53
	2	22	43	115	69	67	65	61	67	48
	3	22	47	110	71	65	62	58	56	54
	4	22	44	107	57	55	54	53	50	57
	5	22	44	112	73	72	70	63	61	51
	Rata-rata	22,40	47,80	114,20	70,80	67,00	65,20	61,20	61,60	52,60
Infus Daun Ketapang 10% b/v	1	20	54	151	74	68	63	59	52	99
	2	22	66	133	83	69	66	67	64	78
	3	22	53	134	77	58	53	49	43	91
	4	24	49	125	61	60	54	44	43	82
	5	24	45	125	80	78	73	58	57	68
	Rata-rata	22,40	53,20	133,60	76,00	64,60	60,80	53,60	49,80	83,80
Infus Daun Ketapang 12,5% b/v	1	22	43	190	88	68	78	62	58	132
	2	22	45	178	86	55	54	50	49	129
	3	20	54	156	85	66	65	60	50	108
	4	24	64	185	76	59	46	48	47	138
	5	22	45	165	59	55	50	47	45	120
	Rata-rata	22,00	50,20	174,80	78,80	60,60	58,60	53,40	49,80	126,00
Glibenklamid 0,0195 mg/ml	1	22	59	220	41	39	38	36	34	186
	2	20	55	225	50	44	42	37	33	192
	3	20	38	210	35	33	32	31	29	181
	4	20	44	198	45	43	42	40	33	165
	5	24	50	227	44	38	34	33	32	195
	Rata-rata	21,20	48,20	216,00	43,00	39,40	37,60	35,40	32,20	183,80

Tabel 3. Analisis statistika dengan metode Rancangan Acak Lengkap (RAL) penurunan kadar glukosa darah pada hewan coba mencit (*Mus musculus*) jantan setelah 5 jam akibat pemberian larutan Na.CMC, infus daun ketapang (*Terminalia catappa* Linn.) 5% b/v, 105 b/v, 12,5% b/v dan suspensi glibenklamid

Kelompok / Perlakuan	Replikasi					Jumlah	Rata-rata
	1	2	3	4	5		
Kelompok I (Na CMC 1% b/v)	24	11	19	9	11	74	14,80
Kelompok II (Glibenklamid 0,0195 mg/ml)	186	192	181	165	195	919	183,80
Kelompok III (Infus 5% b/v)	53	48	54	57	51	263	52,60
Kelompok IV (Infus 10% b/v)	99	79	91	82	68	419	83,80
Kelompok V (Infus 12,5% b/v)	132	129	106	138	120	625	125,00
Jumlah	494	459	451	451	445	2300	92,00

### Analisis Sidik Ragam (ASR)

#### A. Sumber Keragaman

Sumber Keragaman adalah :

1. Perlakuan (P)
2. Kesalahan/Galat (G)
3. Total Percobaan (T)

#### B. Perhitungan Derajat Bebas (Db)

$$1. DbT = (r.t) - 1 = (5 \times 5) - 1 = 24$$

$$2. DbP = t - 1 = 5 - 1 = 4$$

$$3. DbG = DbT - DbP - DbK = 24 - 4 = 20$$

### C. Perhitungan Jumlah Kuadrat

#### 1. Faktor Koreksi (FK)

$$FK = \frac{T_{ij}^2}{r \cdot t} = \frac{(2300)^2}{5 \cdot 5} = 211.600$$

#### 2. Jumlah Kuadrat Total (JKT)

$$\begin{aligned} JKT &= T(Y_{ij})^2 - FK \\ &= (24^2 + 53^2 + 99^2 + 132^2 + \dots + 195^2) - FK \\ &= 299.026 - 211.600 \\ &= 87.426 \end{aligned}$$

#### 3. Jumlah Kuadrat Perlakuan (JKP)

$$\begin{aligned} JKP &= \frac{TP^2}{r} - FK \\ &= \frac{(74^2 + 263^2 + 419^2 + 625^2 + 919^2)}{5} - 211.600 \\ &= \frac{1.485.392}{5} - 211.600 \\ &= 297.078,4 - 211.600 \\ &= 85.478,4 \end{aligned}$$

#### 4. Jumlah Kuadrat Galat (JKG)

$$\begin{aligned} JKG &= JK \text{ Total} - JK \text{ Perlakuan} \\ &= 87.426 - 85.478,4 \\ &= 1947,6 \end{aligned}$$

#### D. Perhitungan Kuadrat Tengah

##### 1. Kuadrat Tengah Perlakuan (KTP)

$$KTP = \frac{JKP}{DbP} = \frac{85.478,4}{4} = 21.369,5$$

##### 2. Kuadrat Tengah Galat (KTG)

$$KTG = \frac{JKG}{DbG} = \frac{1947,6}{20} = 97,38$$

#### E. Perhitungan Distribusi F (Fh)

$$FhP = \frac{KTP}{KTG} = \frac{21.369,5}{97,38} = 219,45$$

Tabel 4. Tabel Anava

Sumber Keragaman	Derajat Bebas	Jumlah Kuadrat	Kuadrat Tengah	F Hitung	F Tabel		Ket.
					5 %	1 %	
Perlakuan	4	85.478,40	21.369,60	219,45	2,87	4,43	SS
Galat	20	1.947,60	97,38				
Total	24	87.426,00					

Ket : F Hitung > F Tabel = Sangat Signifikan



## LAMPIRAN III

### PERHITUNGAN DOSIS

#### A. Perhitungan Dosis dan Pemberian Glibenklamid

##### 1) Konversi dosis Glibenklamid mencit dan manusia

- a. Dosis Lazim untuk manusia = 5 mg
- b. Faktor konversi untuk mencit dengan bobot 20 g = 0,0026
- c. Dosis konversi untuk mencit 20 g =  $0,0026 \times 5 \text{ mg}$   
= 0,013 mg / 20 g BB Mencit

##### 2) Penyiapan Sediaan Glibenklamid

- a. Volume pemberian maksimal oral untuk mencit 30 g = 1 mL
- b. Dosis untuk mencit 30 g =  $\frac{30 \text{ g}}{20} \times 0,013 \text{ mg} = 0,0195 \text{ mg}$
- c. Konversi sediaan Glibenklamid = 0,0195 mg / ml
- a. Sediaan stok dibuat sebanyak = 100 ml
- b. Jumlah Glibenklamid yang dibuat =  $0,0195 \text{ mg} \times 100 \text{ ml}$   
= 1,95 mg

##### 3) Perhitungan serbuk tablet Glibenklamid yang setara dengan 1,95 mg

- a. Tablet Glibenklamid yang tersedia = tablet @ 5 mg
- b. Berat rata-rata tablet = 202 mg
- c. Berat serbuk tablet yang ditimbang =  $\frac{1,95 \text{ mg}}{5 \text{ mg}} \times 202 \text{ mg} = 78,8 \text{ mg}$

Dosis oral Glibenklamid 1,95 mg dibuat dengan cara menimbang serbuk tablet sebanyak 78,8 mg kemudian disuspensikan menggunakan Na-CMC 1 % b/v hingga 100 ml.

### B. Perhitungan Glukosa

Dosis untuk kelinci adalah 1 gram / kg BB

Faktor konversi dari kelinci (1,5 kg)  
ke mencit (20 g) = 0,04

Dosis untuk mencit 20 g = 1500 mg x 0,04 = 60 mg

Dosis untuk mencit 30 g = 60 g x 30/20 = 90 mg

Dibuat 100 mL glukosa = 90 mg/ml x 100 ml

= 9 g / 100 ml

= 9,0 % b / v

### C. Perhitungan Dosis Sampel

a. Berat 100 lembar daun = 450 g

b. Jadi, berat 5 lembar daun =  $5/100 \times 450 \text{ g} = 22,5 \text{ g} \approx 30 \text{ g}$

c. Dosis konversi mencit 20 g =  $0,0026 \times 30 \text{ g} = 0,078 \text{ g} = 78 \text{ mg}$

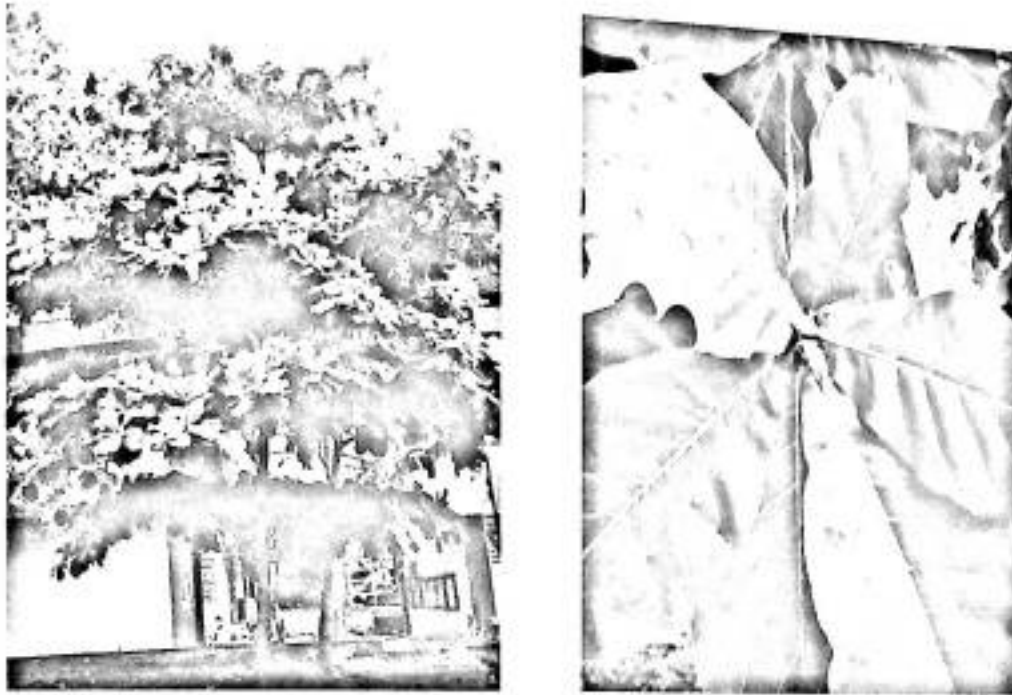
d. Dosis untuk mencit 30 g =  $30/20 \times 78 \text{ mg} = 117 \text{ mg/ml}$

e. Dibuat sediaan 100 ml =  $117 \text{ mg/ml} \times 100 \text{ ml} = 11700 \text{ mg}/100 \text{ ml}$

=  $11,7 \text{ g}/100 \text{ ml} \approx 10 \text{ g}/100 \text{ ml} = 10 \% \text{ b/v}$

## LAMPIRAN IV

### FOTO DAN GAMBAR



**Gambar 2. Foto pohon Ketapang (*Terminalia catappa* Linn.)**

Sumber: Hasil Foto Sampel di Kelurahan Tamalanrea Indah, Kecamatan Tamalanrea, Kota Madya Makassar



**Gambar 3. Foto alat glukometer (*On Call<sup>®</sup> Plus*) dan contoh strip**  
(Sumber : Hasil Foto Alat di Laboratorium Biofarmasi UNHAS)