

**UJI EFEK HIPOGLIKEMIK
KOMBINASI EKSTRAK ETANOL PROPOLIS
DAN EKSTRAK ETANOL SARANG SEMUT (*Myrmecodia pendens* Merr & Perry)
PADA MENCIT (*Mus musculus*)**

ELISABET ANITA RANDALINGGI

N111 07 611



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2012**

**UJI EFEK HIPOGLIKEMIK
KOMBINASI EKSTRAK ETANOL PROPOLIS
DAN EKSTRAK ETANOL SARANG SEMUT (*Myrmecodia pendens* Merr & Perry)
PADA MENCIT (*Mus musculus*)**

SKRIPSI

**Untuk melengkapi tugas-tugas dan memenuhi syarat-syarat
untuk memperoleh gelar sarjana**

**ELISABET ANITA RANDALINGGI
N111 07 611**

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2012**

PENGESAHAN

**UJI EFEK HIPOGLIKEMIK
KOMBINASI EKSTRAK ETANOL PROPOLIS
DAN EKSTRAK ETANOL SARANG SEMUT (*Myrmecodia pendens* Merr &
Perry)
PADA MENCIT (*Mus musculus*)**

Oleh :
Elisabet Anita Randalinggi
N111 07 611

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin
Pada Tanggal, 4 Desember 2012

Panitia Penguji Skripsi

- 
1. Ketua
Prof. Dr. H. M. Natsir Djide, MS., Apt. :
 2. Sekretaris
Dr. Mufidah, S.Si., M.Si., Apt. :
 3. Anggota
Prof. Dr. H. Faisal Attamimi, MS. :
 4. Ex Officio
Prof. Dr. rer-nat. Hj. Marianti A. Manggau, Apt. :
 5. Ex Officio
Drs. H. Burhanuddin Taebe, M.Si., Apt. :
 6. Ex Officio
Usmar, S.Si., 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, 4 Desember 2012

Penyusun,

Elisabet Anita Randalinggi

UCAPAN TERIMA KASIH

Segala puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat TUHAN Yang Maha Esa dan Maha Pengasih, atas segala perkenaan-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Uji Efek Hipoglikemik Kombinasi Ekstrak Etanol Propolis dan Ekstrak Etanol Sarang Semut (*Myrmecodia pendens* Merr & Perry) pada Mencit (*Mus musculus*)”.

Penyusunan skripsi ini tidak dapat terlaksana dengan baik tanpa dukungan, bantuan dan motivasi dari berbagai pihak. Pada kesempatan ini penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada :

1. Ayahanda tercinta Frans Upa dan Ibunda tercinta Martha Ruru, yang telah membesarkan ananda, dan dengan penuh kesabaran serta ketulusan hati senantiasa mendoakan ananda sehingga ananda bisa menyelesaikan kuliah sampai saat ini. Terimakasih kepada kakak-kakakku tersayang Urpa Randalinggi, dan Niko Randalinggi yang selalu memberikan dukungan, dan mendoakan penulis.
2. Ibu Prof. Dr.rer-nat. Hj. Marianti A. Manggau, Apt., sebagai pembimbing utama, Bapak Drs. H. Burhanuddin Taebe, M.Si., Apt., sebagai pembimbing pertama, dan Bapak Usmar, S.Si., M.Si., Apt., sebagai pembimbing kedua yang telah meluangkan waktu dalam memberi petunjuk, dan menyumbangkan pikiran, dan tenaganya dalam membimbing mulai saat perencanaan penelitian sampai selesainya penulisan skripsi ini.
3. Bapak Prof. Dr. H. M. Natsir Djide, MS., Apt., Ibu Dr. Mufidah, S.Si., M.Si., Apt., dan Bapak Prof. Dr. H. Faisal Attamimi, MS., selaku tim penguji yang

sudah menyediakan waktu untuk menguji dan memberikan saran untuk penyempurnaan skripsi ini.

4. Ibu Prof. Dr. Hj. Asnah Marzuki, M.Si., Apt., sebagai penasehat akademik atas segala perhatian dan nasehatnya selama perkuliahan.
5. Dekan Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin Prof. Dr. Elly Wahyudin, DEA, Apt., Wakil Dekan I Prof. Dr. Gemini Alam, M.Si., Apt., Wakil Dekan II Prof. Dr. rer-nat. Hj. Marianti A. Manggau Apt., dan Wakil Dekan III Drs. Abd. Muzakkir Rewa, M.Si., Apt.
6. Segenap Dosen, Asisten Dosen, Staf Laboratorium, dan Staf pegawai Fakultas Farmasi atas bantuannya selama ini.
7. Penulis juga mengucapkan terima kasih atas semua dukungan, bantuan dan doanya selama ini kepada Bapak Andi sekeluarga, Bapak Rian sekeluarga, Ibu Sari sekeluarga, Bapak Arfan sekeluarga dan semua keluarga yang tidak sempat penulis sebutkan.
8. Ucapan terimakasih juga kepada sahabat-sahabatku yang selalu setia memberikan bantuan, doa, semangat, kasih sayang, teguran, dan motivasi yang besar kepada penulis: Zainab Jumira Saimima, Nur Nazmi Selan, Zusy Fatma Lulun, Christina Lumamuly, Ferawati Silehu, Vera Amelia, Milka Tonapa, Musnaeni T., Mersy Wattimena, Nunung, Niken, dan Sumena.
9. Teman-teman seperjuanganku Irene Tanlain, Nita Elle, Suhartina Hamzah, Mastin, Grisye, Friska, Akmal, Aksan, Husban, Masdar dan seluruh teman-teman angkatan 2007 Farmasi Unhas, serta rekan-rekan dan semua pihak yang tidak sempat penulis sebutkan terima kasih atas bantuan dan doanya.

Penulis menyadari bahwa penulisan skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan, meskipun penulis telah berusaha semaksimal mungkin dalam menyajikannya. Oleh karena itu penulis mengharapkan saran dan kritik yang membangun dari semua pihak untuk skripsi ini sehingga bisa bermanfaat untuk pengembangan ilmu pengetahuan dan penyusunan skripsi berikutnya.

Makassar, 4 Desember 2012

Elisabet Anita Randalinggi

ABSTRAK

Telah dilakukan penelitian tentang uji efek hipoglikemik kombinasi ekstrak etanol propolis dan ekstrak etanol sarang semut (*Myrmecodia pendens* Merr & Perry) pada mencit (*Mus musculus*). Penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui pengaruh dari kombinasi ekstrak etanol propolis dan ekstrak etanol sarang semut (*Myrmecodia pendens* Merr & Perry) terhadap penurunan kadar glukosa darah. Penelitian ini menggunakan 25 ekor mencit jantan yang dibagi dalam 5 kelompok, tiap kelompok terdiri atas 5 ekor, sebelum perlakuan hewan uji dipuasakan 8-16 jam lalu kadar glukosa darah diukur sebagai glukosa darah puasa. Setelah 1 jam, kemudian diberikan suspensi glukosa 15% b/v. Kelompok I sebagai kontrol negatif yang diberikan suspensi NaCMC 1% b/v, kelompok II yang diberikan ekstrak etanol propolis 1,26% b/v, kelompok III yang diberikan ekstrak etanol sarang semut 8,4% b/v, kelompok IV yang diberikan kombinasi ekstrak etanol propolis 0,63% dan ekstrak etanol sarang semut 4,2% b/v, dan kelompok V sebagai kontrol positif yang diberikan suspensi glibenklamid 0,00195% b/v. Pemberian dilakukan secara oral dengan volume pemberian 1 ml /30 g BB. Berdasarkan analisis statistik dengan Rancangan Acak Lengkap (RAL), dan dilanjutkan dengan uji Beda Jarak Nyata Duncan (BJND), hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol propolis dan ekstrak etanol sarang semut maupun kombinasi ekstrak etanol propolis dengan ekstrak etanol sarang semut memiliki efek yang sangat signifikan bila dibandingkan dengan kontrol negatif (NaCMC) namun belum memberikan perbedaan efek yang signifikan bila dibandingkan dengan kontrol positif (glibenklamid) dalam menurunkan kadar gula darah, sehingga untuk mendapatkan efek hipoglikemik tidak perlu dikombinasikan.

ABSTRACT

The research about the hypoglycemic effect of the combination of ethanol extract of propolis with the ant-plants (*Myrmecodia pendens* Merr & Perry) of ethanol extract in mice (*Mus musculus*) has been conducted. The research was aimed to observe the effect of the combination ethanol extract of propolis with the ant-plants (*Myrmecodia pendans* Merr & Perry) of ethanol extract on lowering blood glucose levels. This research used 25 male mice which were divided into 5 groups, each group consisted of 5 animals, the animals test was fasted 8-16 hours prior treatment then blood glucose levels was measured as fasting blood glucose. An hour later was given 15% w/v glucose suspension. Group I as negative control group was given 1% w/v NaCMC suspension, group II was given 1,26% w/v the ethanol extract of propolis, group III was given 8,4% w/v the ethanol extract of the ant-plants, group IV as the combination group was given 0,63% the ethanol extract of propolis with 4,2% w/v the ethanol extract of the ant-plants, and group V as positive control group was given 0,00195% w/v glibenclamide suspension. The treatment was given with volume of 1 ml/30g BW by orally. From the result of the statistical analysis with Completely Randomized Design (CRD), and followed by Duncan's Multiple Range Test (DMRT), the result showed that a treatment of extract ethanol of propolis and extract ethanol of the ant-plants or a combination of ethanol extract of propolis with the ant-plants of ethanol extract had effect significantly if compared with NaCMC as negative control but had not effect significantly if compared with glibenclamide as positive control to decrease blood glucose levels, so as to obtain hypoglycemic effect not have to combined.

DAFTAR ISI

Halaman

PERSETUJUAN	iii
PENGESAHAN	iv
PERNYATAAN	v
UCAPAN TERIMA KASIH	vi
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
II.1 Uraian Lebah <i>Trigona</i> sp. Dan Propolis	4
II.1.1 Lebah <i>Trigona</i> sp.	4
II.1.2 Propolis	6
II.1.2.1 Uraian Propolis	6
II.1.2.2 Morfologi Propolis	7
II.1.2.3 Kandungan Kimia	7
II.1.2.4 Kegunaan Propolis	8
II.2 Sarang Semut (<i>Myrmecodia pendens</i> Merr. & Perry)	8
II.2.1 Taksonomi Sarang Semut	8
II.2.2 Nama Daerah	9
II.2.3 Morfologi Tanaman	9
II.2.4 Tempat Tumbuh	10
II.2.5 Kandungan Kimia	11
II.2.6 Kegunaan	11
II.3 Diabetes Melitus	12
II.3.1 Pengertian Diabetes Melitus	12
II.3.2 Penyebab Diabetes Melitus	12
II.3.3 Gejala Diabetes Melitus	14
II.3.4 Komplikasi Diabetes Melitus	17
II.3.5 Klasifikasi Diabetes Melitus	18
II.3.6 Pankreas, insulin dan mekanisme	22
II.4 Pengobatan Diabetes Melitus	25
II.4.1 Obat Antidiabetik Oral	25
II.4.2 Terapi Kombinasi Insulin dan Agen Antidiabetika Oral	32
II.4.3 Metode Analisis Glukosa	32
II.5 Ekstraksi dan Metode Ekstraksi	33
II.5.1 Ekstraksi	33
II.5.2 Metode Maserasi	34
BAB III PELAKSANAAN PENELITIAN	35

III.1 Alat dan Bahan	35
III.2 Pengambilan dan Penyiapan Sampel	35
III.2.1 Pengambilan Sampel	35
III.2.2 Penyiapan Sampel	35
III.3 Penyiapan Ekstrak Etanol Sampel	36
III.4 Pembuatan Sediaan Uji	37
III.4.1 Pembuatan Larutan Koloidal NaCMC	37
III.4.2 Pembuatan Suspensi Glukosa	37
III.4.3 Pembuatan Suspensi Glibenklamid	37
III.4.4 Pembuatan Suspensi Ekstrak Etanol Propolis	38
III.4.5 Pembuatan Suspensi Ekstrak Etanol Sarang Semut.	38
III.4.6 Pembuatan Suspensi Kombinasi Ekstrak Etanol Propolis dan Ekstrak Etanol Sarang Semut	38
III.5 Pemilihan dan penyiapan Hewan Uji	39
III.6 Perlakuan Terhadap Hewan uji	39
III.7 Pengukuran Kadar Glukosa Darah Hewan Uji	40
III.8 Pengambilan Data Analisis	40
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	41
IV.1 Hasil Penelitian	41
IV.2 Pembahasan	42
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	47
V.1 Kesimpulan	47
V.2 Saran	47
DAFTAR PUSTAKA	
LAMPIRAN	

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Perubahan rata-rata kadar glukosa darah mencit jantan sebagai efek kombinasi ekstrak etanol propolis dan ekstrak etanol sarang semut (<i>Myrmecodia pendens</i> Merr & Perry) dengan kontrol negatif (NaCMC) dan kontrol positif (glibenklamid)	41

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Gambar anatomi pankreas	23
2. Grafik laju penurunan kadar glukosa darah pada masing-masing kelompok tiap jam setelah perlakuan	42
3. Penurunan rata-rata kadar glukosa darah mencit dengan perlakuan Na.CMC 1% b/v	58
4. Penurunan rata-rata kadar glukosa darah mencit dengan perlakuan ekstrak etanol propolis 1,26% b/v	58
5. Penurunan rata-rata kadar glukosa darah mencit dengan perlakuan ekstrak etanol sarang semut (<i>Myrmecodia pendens</i> merr. & perry) 8,4% b/v	59
6. Penurunan rata-rata kadar glukosa darah mencit dengan perlakuan kombinasi ekstrak etanol propolis dan ekstrak etanol sarang semut (<i>Myrmecodia pendens</i> Merr & Perry) 0,63 dan 4,2% b/v	59
7. Penurunan rata-rata kadar glukosa darah mencit dengan perlakuan glibenklamid 0,00195% b/v	60
8. Sampel propolis	63
9. Sampel sarang semut (<i>Myrmecodia pendens</i> Merr & Perry)	63
10. Foto alat glukometer dengan contoh strip	64

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Skema Kerja	52
2. Perhitungan Dosis	53
3. Volume Maksimum Larutan Obat yang Diberikan Pada Hewan Coba	55
4. Perbandingan Luas Permukaan Tubuh Hewan Percobaan (Konversi Dosis)	56
5. Hasil Lengkap Pengukuran Kadar Glukosa Darah Sebagai Efek Pemberian Kombinasi Ekstrak Etanol Propolis dan Ekstrak Etanol Sarang Semut (<i>Myrmecodia pendens</i> Merr & Perry) Pada Mencit (<i>Mus musculus</i>) Dengan Kontrol Negatif (NaCMC), dan Kontrol Positif (Glibenklamid)	57
6. Profil Penurunan Kadar Glukosa Darah Sebagai Efek Pemberian Masing-Masing Perlakuan	58
7. Analisis Statistika Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Propolis dan Ekstrak Etanol Sarang Semut Serta Kombinasinya, Dibandingkan dengan Kontrol Negatif (NaCMC), dan Kontrol Positif (Glibenklamid)	61
8. Gambar Sampel dan Alat	63

BAB I

PENDAHULUAN

Diabetes melitus biasa disebut juga diabetes, DM atau kencing manis adalah suatu sindroma klinik, disertai peningkatan glukosa darah atau hiperglikemia yang disebabkan oleh defisiensi insulin relatif atau absolut dan apabila tidak segera di atasi akan terjadi gangguan metabolisme lemak dan protein (1).

Selama ini pengobatan diabetes melitus biasanya dilakukan dengan pemberian obat-obat Antidiabetik oral, atau dengan suntikan insulin. Disamping itu banyak pula di antara penderita diabetes berusaha mengendalikan kadar glukosa darahnya dengan cara tradisional yaitu menggunakan bahan alam. Penggunaan bahan alam sebagai obat tradisional di Indonesia telah dilakukan oleh nenek moyang kita sejak berabad-abad lalu dan kembalinya perhatian masyarakat pada pengobatan menggunakan bahan alam yang dikenal dengan istilah "*kembali ke alam*" disebabkan karena obat tradisional memiliki efek samping yang relatif lebih sedikit dibandingkan dengan obat sintesis (2).

Propolis adalah bahan perekat yang bersifat resin yang dikumpulkan oleh lebah pekerja dari kuncup (cabang atau daun), kulit tumbuhan atau bagian-bagian lain dari tanaman, dikelola dengan saliva dan enzim yang ada di lebah dan mencampurnya dengan lilin yang ada dalam sarangnya untuk digunakan menambal dan mensterilkan sarangnya (3).

Propolis memiliki efek antihiperglikemik, dimana kandungan propolis seperti flavonoid, asam klorogenat, asam sinamat, asam ferulik, dan ester asam

kafeik fenetil merupakan antioksidan kuat, dan dapat digunakan untuk menurunkan kadar glukosa darah. Telah dilaporkan bahwa ekstrak etanol propolis pada konsentrasi 1,26% b/v dapat menurunkan kadar glukosa darah pada mencit jantan (4,5,6).

Sarang semut (*Myrmecodia pendens* Merr & Perry) merupakan suku Rubiaceae yang berasal dari Papua dan Papua Nugini adalah tumbuhan epifit yang menempel di pohon-pohon besar, yang batang bagian bawahnya menggelembung berisi rongga-rongga yang disediakan sebagai sarang semut jenis tertentu (7).

Sarang semut dimanfaatkan oleh masyarakat untuk mengobati penyakit diabetes, kandungan senyawa seperti kuersetin, luteolin, rutin, apigenin, kaempferol, alfa-tokoferol, tannin dan stigmasterol dapat digunakan untuk mengontrol kadar glukosa darah, dan meningkatkan produksi insulin, serta menghambat kerja enzim alfa-glukosidase di usus. Telah dilaporkan bahwa konsentrasi ekstrak etanol sarang semut pada konsentrasi 8,4% b/v dapat menurunkan kadar kolesterol total darah pada mencit jantan (8,9,10).

Berdasarkan penelitian farmakologi propolis dan sarang semut di masyarakat pada umumnya, permasalahan yang timbul adalah apakah ekstrak etanol propolis dan ekstrak etanol sarang semut lebih baik di-kombinasikan atau digunakan sendiri-sendiri dalam menurunkan kadar glukosa darah pada mencit. Untuk memecahkan masalah tersebut, maka telah dilakukan penelitian uji efek hipoglikemik kombinasi ekstrak etanol propolis dan ekstrak etanol sarang semut pada mencit.

Maksud dilakukan penelitian ini adalah untuk menguji efek masing-masing ekstrak dan kombinasi ekstrak etanol propolis dan ekstrak etanol sarang semut terhadap penurunan kadar glukosa darah pada mencit. Sedangkan tujuan penelitiannya adalah untuk mengetahui pengaruh dari kombinasi ekstrak etanol propolis dan ekstrak etanol sarang semut dalam menurunkan kadar glukosa darah pada mencit, sehingga diharapkan mampu memberikan informasi dan melengkapi data tumbuhan khususnya propolis dan sarang semut dalam pengembangan obat tradisional.

BAB I

PENDAHULUAN

Diabetes melitus biasa disebut juga diabetes, DM atau kencing manis adalah suatu sindroma klinik, disertai peningkatan glukosa darah atau hiperglikemia yang disebabkan oleh defisiensi insulin relatif atau absolut dan apabila tidak segera di atasi akan terjadi gangguan metabolisme lemak dan protein (1).

Selama ini pengobatan diabetes melitus biasanya dilakukan dengan pemberian obat-obat Antidiabetik oral, atau dengan suntikan insulin. Disamping itu banyak pula di antara penderita diabetes berusaha mengendalikan kadar glukosa darahnya dengan cara tradisional yaitu menggunakan bahan alam. Penggunaan bahan alam sebagai obat tradisional di Indonesia telah dilakukan oleh nenek moyang kita sejak berabad-abad lalu dan kembalinya perhatian masyarakat pada pengobatan menggunakan bahan alam yang dikenal dengan

istilah “*kembali ke alam*” disebabkan karena obat tradisional memiliki efek samping yang relatif lebih sedikit dibandingkan dengan obat sintesis (2).

Propolis adalah bahan perekat yang bersifat resin yang dikumpulkan oleh lebah pekerja dari kuncup (cabang atau daun), kulit tumbuhan atau bagian-bagian lain dari tanaman, dikelola dengan saliva dan enzim yang ada di lebah dan mencampurnya dengan lilin yang ada dalam sarangnya untuk digunakan menambal dan mensterilkan sarangnya (3).

Propolis memiliki efek antihiperlipidemik, dimana kandungan propolis seperti flavonoid, asam klorogenat, asam sinamat, asam ferulik, dan ester asam kafeik fenetil merupakan antioksidan kuat, dan dapat digunakan untuk menurunkan kadar glukosa darah. Telah dilaporkan bahwa ekstrak etanol propolis pada konsentrasi 1,26% b/v dapat menurunkan kadar glukosa darah pada mencit jantan (4,5,6).

Sarang semut (*Myrmecodia pendens* Merr & Perry) merupakan suku Rubiaceae yang berasal dari Papua dan Papua Nugini adalah tumbuhan epifit yang menempel di pohon-pohon besar, yang batang bagian bawahnya menggelembung berisi rongga-rongga yang disediakan sebagai sarang semut jenis tertentu (7).

Sarang semut dimanfaatkan oleh masyarakat untuk mengobati penyakit diabetes, kandungan senyawa seperti kuersetin, luteolin, rutin, apigenin, kaempferol, alfa-tokoferol, tannin dan stigmasterol dapat digunakan untuk mengontrol kadar glukosa darah, dan meningkatkan produksi insulin, serta menghambat kerja enzim alfa-glukosidase di usus. Telah dilaporkan bahwa

konsentrasi ekstrak etanol sarang semut pada konsentrasi 8,4% b/v dapat menurunkan kadar kolestrol total darah pada mencit jantan (8,9,10).

Berdasarkan penelitian farmakologi propolis dan sarang semut di masyarakat pada umumnya, permasalahan yang timbul adalah apakah ekstrak etanol propolis dan ekstrak etanol sarang semut lebih baik di-kombinasikan atau digunakan sendiri-sendiri dalam menurunkan kadar glukosa darah pada mencit. Untuk memecahkan masalah tersebut, maka telah dilakukan penelitian uji efek hipoglikemik kombinasi ekstrak etanol propolis dan ekstrak etanol sarang semut pada mencit.

Maksud dilakukan penelitian ini adalah untuk menguji efek masing-masing ekstrak dan kombinasi ekstrak etanol propolis dan ekstrak etanol sarang semut terhadap penurunan kadar glukosa darah pada mencit. Sedangkan tujuan penelitiannya adalah untuk mengetahui pengaruh dari kombinasi ekstrak etanol propolis dan ekstrak etanol sarang semut dalam menurunkan kadar glukosa darah pada mencit, sehingga diharapkan mampu memberikan informasi dan melengkapi data tumbuhan khususnya propolis dan sarang semut dalam pengembangan obat tradisional.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

Bangsa Indonesia telah lama mengenal dan menggunakan tanaman berkhasiat obat sebagai salah satu upaya dalam menanggulangi masalah kesehatan. Pengetahuan tentang tanaman berkhasiat obat berdasar pada pengalaman dan ketrampilan yang secara turun temurun telah diwariskan dari satu generasi ke generasi berikutnya. WHO merekomendasi penggunaan obat tradisional termasuk herbal dalam pemeliharaan kesehatan masyarakat, pencegahan dan pengobatan penyakit, terutama untuk penyakit kronis, penyakit degeneratif dan kanker (11).

Salah satu penggunaan obat tradisional yang digunakan oleh masyarakat adalah Propolis dan Sarang semut (*Myrmecodia pendens* Merr & Perry).

II.1 Uraian Lebah *Trigona sp.* dan Propolis

II.1.1 Lebah *Trigona sp.*

Lebah madu *Trigona sp.* merupakan salah satu serangga sosial yang hidup berkelompok membentuk koloni. *Trigona sp.* banyak ditemukan hidup di daerah tropis dan sub tropis, ditemukan di Amerika Selatan dan Asia selatan (12).

Lebah *Trigona sp.* memiliki taksonomi sebagai berikut: (3,13,14)

Kerajaan	: Animalia
Divisi	: Arthropoda
Anak divisi	: Mandibulata
Kelas	: Insekta

Anak kelas : Pterygota
Bangsa : Hymenoptera
Anak bangsa : Clistogastra
Suku : Apidae
Anak suku : Apinae
Marga : Trigona
Jenis : *Trigona sp.*

Trigona sp. dalam bahasa daerah disebut klanceng (jawa), gala-gala (sumatra), dan teuweul (sunda), memiliki jumlah madu yang dihasilkan lebih sedikit dan lebih sulit diekstrak, namun jumlah propolis yang dihasilkan lebih banyak dibandingkan dengan lebah jenis lain (12).

Trigona sp. merupakan salah satu lebah tanpa sengat. Mereka tidak memiliki sengat yang dapat digunakan untuk mempertahankan diri. Namun beberapa spesies *Trigona* mempertahankan dirinya dengan gigitan (12).

Di alam bebas lebah tinggal di gua-gua dalam hutan termasuk di tebing-tebingnya. Selain itu lebah membuat sarang di dalam lubang-lubang pohon, celah-celah dinding atau lubang bambu di dalam rumah, dan tidak suka berpindah rumah karena lebah ratunya sangat gemuk dan tidak bisa terbang (3,15).

Sarang *Trigona sp.* dibangun dari campuran lilin dan resin propolis tanaman. Didalam sarang terdapat sel-sel anakan yang dilindungi oleh selubung yang lembut yang disebut *involucrum* dan sel-sel ini dikelilingi tempat penyimpanan makanan (12).

Salah satu sifat lebah madu yang memungkinkannya bertahan hidup pada kondisi lingkungan yang berbeda-beda adalah kemampuannya mengatur temperatur didalam sarang. Oleh karena itu lebah membuat sarang yang terlindung, volume ruang yang cukup, arah pintu dan pemanfaatan ruang yang baik. Koloni lebah lebih suka memilih ruangan dengan pintu masuk mengarah keselatan dan terletak didasar ruangan dan lubang-lubang kecil pada sarang akan ditutup dengan propolis (15).

II.1.2 Propolis

II.1.2.1 Uraian Propolis

Propolis adalah bahan perekat atau dempul yang bersifat resin yang dikumpulkan oleh lebah pekerja dari kuncup (cabang atau daun), kulit tumbuhan atau bagian-bagian lain dari tanaman yang kemudian dihisap lebah, selanjutnya dicampur dengan saliva dan berbagai enzim dalam lebah dan mencampurkannya dengan lilin yang ada dalam sarangnya dan digunakan untuk menutup celah-celah, mendempul retakan-retakan, dan mensterilkan sarangnya (15,16).

Resin-resin yang dikumpulkan dari bermacam-macam tumbuhan ini dicampur dengan saliva dan enzim dalam lebah sehingga menghasilkan resin baru yang berbeda dari resin asalnya. Baunya yang spesifik, segar, di-sebabkan kandungan resin dan minyak esterisnya (16).

Propolis berwarna kuning sampai coklat tua, bahkan ada yang transparan, yang dipengaruhi oleh kandungan flavonoidnya. Hal ini di-pengaruhi oleh temperaturnya. Pada temperatur dibawah 15°C, propolis keras dan rapuh tapi kembali lebih lengket pada temperatur yang lebih tinggi (24-45°C). Propolis

umumnya meleleh pada temperatur 60-70°C dan beberapa sampel mempunyai titik leleh diatas 100°C (17).

II.1.2.2 Morfologi Propolis

Propolis yang bersifat lengket menyerupai lem, digunakan oleh lebah sebagai perlindungan bagi telur-telur agar tetap dalam kondisi yang suci hama. Cairan kental itu dioles-oleskan merata dalam lubang sarang. Selain itu, propolis juga digunakan sebagai bahan penambal sarang yang mengalami kerusakan. Umumnya berwarna kuning sampai coklat tua bahkan ada pula yang transparan (18).

II.1.2.3 Kandungan Kimia

Kandungan utama propolis, yaitu 45-55% resin (flavonoid, asam kafeat dan esternya), 25-35% lilin lebah alias wax dan asam lemak (asam lemak dan esternya), 10% minyak essensial (volatil), 5 % polen atau serbuk sari (protein dan asam amino bebas), dan 5% senyawa organik dan mineral (nutrisi, seng, magnesium, besi, tembaga, keton, lakton, quinon, steroid, dan gula). Propolis juga mengandung segudang senyawa bermanfaat bagi kesehatan tubuh diantaranya, yaitu asam klorogenat, asam kafeat, asam quinik, asam sinamat, asam kafeat fenetil ester, asam ferulat, asam benzoat dan esternya, asam fenolat dan esternya, senyawa alkaloid, khususnya bioflavanoid yang meliputi 50% dari propolis. (4,17,19).

II.1.2.4 Kegunaan Propolis

Propolis digunakan sebagai antifungi, antivirus, antibiotik, antimikroba, antikanker, antitumor, antibakteri, antiinflamasi, hepatoprotektif, menangani

penyakit kardiovaskuler atau penyakit jantung, anemia, memperbaiki serta meningkatkan sistem kekebalan tubuh (imunostimulasi), melindungi hati, menyembuhkan gangguan pencernaan, dan antioksidan yang dapat menghambat terakumulasinya radikal bebas penyebab penyakit kronis, seperti kerusakan ginjal (15,18).

II.2 Uraian Sarang Semut (*Myrmecodia pendens* Merr & Perry)

II.2.1 Taksonomi Sarang semut

Kerajaan	: Plantae
Divisi	: Tracheophyta
Anak divisi	: Angiospermae
Kelas	: Magnoliopsida
Anak kelas	: Sympetalae
Bangsa	: Rubiales
Suku	: Rubiaceae
Marga	: Myrmecodia
Jenis	: <i>Myrmecodia pendens</i> Merr & Perry (7,20)

II.2.2 Nama Daerah

Sumatera: rumah semut, Jawa: ulek-ulek polo, Papua: lokon, suhendep atau nongon, nama lain: periok hantu, peruntak, dan sembuku (peninsular) (Malaysia) (7).

II.2.3 Morfologi Tanaman

1. Umbi

Umbi pada tumbuhan sarang semut umumnya berbentuk bulat saat muda, kemudian menjadi lonjong memendek atau memanjang setelah tua. Umbinya hampir selalu berduri. Umbi selalu nampak pada semua jenis dari 5 genus sarang semut, kecuali sebagian kecil dari spesies *Hydnophytum*. Tumbuhan hanya dihuni oleh satu jenis semut (7).

2. Batang

Tumbuhan sarang semut biasanya hanya memiliki satu atau beberapa cabang. Batangnya jarang ada yang bercabang. Bahkan, pada beberapa spesies tidak bercabang sama sekali. Batangnya tebal dan internodalnya sangat dekat, kecuali pada pangkal dari sarang semut dari beberapa spesies (7).

3. Duri

Keistimewaan yang menarik dari sarang semut adalah durinya yang tumbuh atau muncul pada umbi dan batang. Duri tersebut merupakan modifikasi akar yang terlihat atau hadir pada tingkat menengah, struktur vaskular, dan kemunculan dari akar besar. Duri nampak pada *Mymecordia* dengan bentuk yang bervariasi (7).

4. Daun

Daun sarang semut tebal seperti kulit. Pada beberapa species memiliki daun yang sempit dan panjang. Stipula (penumpu) besar, persisten, terbelah dan berlawanan dengan tangkai daun (petiol), serta membentuk "telinga" pada klipeli. Kadang-kadang terus berkembang menjadi sayap disekitar bagian

atas klipeolus. Daun dari *Myrmecordia* bentuknya normal yaitu lebar dan tipis (7).

5. Bunga

Pembungaan mulai sejak beberapa ruas (internodal) terbentuk dan ada pada tiap nodus (buku). Dua bagian pada setiap bunga berkembang pada suatu kantong udara (alveolus) yang berbeda. Alveoli tersebut mungkin ukurannya tidak sama dan terletak pada tempat yang berbeda dibatang. Kuntum bunga muncul pada dasar alveoli. Setiap bunga berlawanan oleh suatu brakteola. Kelopak biasanya terpotong (7).

II.2.4 Tempat Tumbuh

Sarang semut merupakan tumbuhan epifit, artinya tumbuhan yang menempel pada tumbuhan lain, tetapi tidak hidup secara parasit pada inangnya, hanya sebagai tempat menempel. Penyebaran tumbuhan sarang semut banyak ditemukan mulai dari semenanjung Malaysia hingga Filipina, Kamboja, Sumatera, Kalimantan, Jawa, Papua, Papua Nugini, Cape York hingga kepulauan Solomon (7).

Secara ekologi, tumbuhan sarang semut tersebar dar hutan bakau dan pohon-pohon di pinggir pantai hingga ketinggian 2.400 m di atas permukaan laut (dpl). (gempur). Sarang semut banyak ditemukan menempel pada pohon dari jenis kayu putih, cemara gunung, kaha dan pohon beach. Sarang semut selain bersimbiosis dengan semut, juga ditemukan menempel pada pohon Perepat Laut (*Sonneratia alba* Smith) (7,21).

II.2.5 Kandungan Kimia

Kandungan zat-zat bermanfaat yang telah diuji penapisan kimia dari tumbuhan sarang semut menunjukkan bahwa tumbuhan ini mengandung senyawa-senyawa kimia seperti quercetin, kaempferol, luteolin, rutin, apigenin, tanin, alfa-tokoferol, polifenol, senyawa aktif lain (klasium, natrium, kalium, seng, besi, fosfor, dan magnesium), mineral, dan stigmasterol. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian yang telah dilakukan oleh para peneliti sebelumnya yang mempelajari golongan senyawa ini dalam kaitannya dengan sistem pertahanan diri semut (7,8).

II.1.2.6 Kegunaan

Penggunaan sarang semut sebagai bahan obat yang diperoleh dari beberapa penduduk lokal di Papua, seperti ekstrak rebusan air (dekoktum) dari tumbuhan sarang semut tersebut dapat menyembuhkan beragam penyakit berat seperti tumor, kanker, jantung, wasir, TBC, rematik, gangguan asam urat, stroke, maag, diabetes, gangguan fungsi ginjal dan prostat. Selain itu, ekstrak rebusan air tumbuhan sarang semut juga terbukti dapat memperlancar air susu ibu (ASI), meningkatkan gairah seksual bagi pria maupun wanita dan berguna untuk memperlancar haid, serta mengatasi keputihan. Dari hasil penelitian ekstrak sarang semut dapat digunakan sebagai antioksidan, dan menurunkan kadar kolestrol (7,9,10)

II.3 Diabetes Melitus

II.3.1 Pengertian Diabetes Melitus

Diabetes mellitus biasa disebut juga diabetes, DM atau kencing manis adalah suatu sindroma klinik, disertai peningkatan glukosa darah atau

hiperglikemia yang disebabkan oleh defisiensi insulin relatif atau absolut dan apabila tidak segera diatasi maka akan terjadi gangguan metabolisme lemak dan protein (1).

Diabetes melitus atau 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. Penyakit ini disebabkan karena terjadi destruksi sel β pulau Langerhans akibat proses autoimun sehingga pankreas tidak dapat memproduksi insulin dan adanya kegagalan relatif sel β serta resistensi kerja insulin karena interaksi kerja insulin dengan reseptor berkurang sehingga glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel (22).

II.3.2 Penyebab Diabetes Melitus

Terdapat banyak kondisi yang dapat menyebabkan penyakit diabetes melitus yaitu karena pengaruh produksi insulin atau insulin yang tersedia tidak bekerja dengan semestinya dalam proses perubahan glukosa menjadi energi serta sintesis lemak. Beberapa faktor yang dapat berperan dalam timbulnya diabetes mellitus yaitu: (23,24)

1. Gen insulin abnormal. Kadang-kadang gen insulin menghasilkan insulin yang sedikit berbeda dimana insulin 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. Kerja insulin 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. Segan olahraga dan kemalasan karena pekerjaan 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 dan memiliki riwayat diabetes mempunyai resiko terserang diabetes mellitus.

II.3.3 Gejala Diabetes Melitus

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

1. Gejala akut

Gejala penyakit diabetes melitus dari suatu penderita ke penderita lainnya tidaklah selalu sama. Pada permulaan gejala yang ditunjukkan meliputi: (25)

a. 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 (24).

b. Poliuria (banyak kencing)

Peningkatan konsentrasi glukosa darah dan osmolalitas darah menimbulkan dehidrasi. Apabila konsentrasi gula darah melebihi ambang batas ginjal maka terjadi diuresis osmotik. Diuresis osmotik inilah yang menimbulkan peningkatan pengeluaran urin (24).

c. Polidipsia (banyak minum)

Polidipsia terjadi akibat volume urin yang sangat banyak dan keluarnya air yang menyebabkan dehidrasi eksternal. Dehidrasi internal mengikuti dehidrasi eksternal karena air intrasel akan berdifusi keluar sel mengikuti penurunan gradien konsentrasi ke plasma yang hipertonic. Dehidrasi intrasel merangsang

pengeluaran Anti Diuretik Hormon dan menimbulkan rasa haus. Makin banyak urin yang dikeluarkan, tubuh makin kekurangan air, akibatnya timbul rasa haus dan ingin minum terus (26).

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; (25)

- (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 melitus akibat kadar glukosa darah terlalu tinggi, biasanya melebihi 600 mg/dl.

2. Gejala kronik

Kadang-kadang penderita penyakit diabetes melitus tidak menunjukkan gejala akut, tetapi penderita tersebut baru menunjukkan gejala sesudah beberapa bulan atau beberapa tahun mengidap penyakit diabetes melitus. Gejala ini disebut gejala kronik atau menahun. Gejala kronik yang sering timbul adalah: (25)

- a. kesemutan.

- b. kulit terasa panas atau seperti tertusuk-tusuk jarum.
- c. rasa tebal di kulit, sehingga kalau berjalan seperti di atas bantal atau kasur.
- d. kram, capek, mudah mengantuk.
- e. mata kabur, biasanya sering ganti kaca mata.
- f. gatal di sekitar kemaluan, terutama wanita.
- g. gigi mudah goyah dan mudah lepas.
- h. kemampuan seksual menurun, bahkan impotent.
- i. Para ibu hamil sering mengalami keguguran atau kematian janin dalam kandungan, atau dengan bayi berat lahir lebih dari 4 kg.

II.3.4 Komplikasi Diabetes Melitus

Sebelum insulin ditemukan, setiap orang yang menderita diabetes yang tergantung pada insulin (tipe 1) meninggal setelah dua tahun. Namun, dengan ditemukannya insulin ada sebuah perubahan dramatis. Orang yang menderita diabetes melitus masih memiliki harapan untuk hidup lebih lama lagi. Namun, setelah bertahun-tahun, diabetes melitus kronis dapat merusak sejumlah jaringan tubuh yang berdampak pada timbulnya penyakit komplikasi. Berikut penyakit yang disebabkan oleh diabetes mellitus kronik (25,26).

1. Gangguan Pada Mata

a. Katarak

Katarak adalah kekaburan pada lensa mata, sering dialami oleh penderita.

Untuk memulihkan penglihatan, diperlukan operasi kecil.

b. Diabetik Retinopati

Retina merupakan bagian dibelakang mata yang terlibat dalam mengirim obyek yang dilihat ke otak. Diabetes dapat menyebabkan kelainan pada retina (diabetik retinopati). Pada diabetik retinopati, terbentuk gelembung-gelembung kecil pada pembuluh darah yang disebabkan oleh terjadinya pendarahan kecil pada pembuluh darah. Perubahan pada retina dapat menjadi parah dan memerlukan perawatan. Dalam kondisi parah dan tidak terawat, dapat menyebabkan kebutaan.

c. Glaukoma

Pada glaukoma, pengeluaran cairan dari mata terganggu dan timbul tekanan dalam bola mata yang dapat menyebabkan pembuluh darah kecil yang mensuplai makanan ke saraf optik rusak. Hal ini menyebabkan terganggunya penglihatan.

2. Diabetik Neuropati

Diabetik neuropati adalah gangguan pada bagian saraf sensorik yang dapat menyebabkan sering kehilangan rasa nyeri. Jika ada luka atau tertusuk benda tajam, penderita diabetes tidak menyadarinya. Penderita juga sering merasa kesemutan dan kram betis.

3. Gangguan Pada Kaki

Penderita diabetes berisiko tinggi infeksi dan luka pada kaki. Luka kecil pada kaki dapat menyebabkan luka yang lebih besar, bahkan jika tidak dirawat dapat menimbulkan ganggren (pembusukan akibat luka).

4. Gangguan Kulit

Biasanya, daya tahan tubuh penderita menurun sehingga sering terkena infeksi yang disebabkan oleh jamur dan bakteri. Infeksi pada kulit menimbulkan rasa gatal dan bisul.

II.3.5 Klasifikasi Diabetes Melitus

Terdapat bermacam-macam usulan tentang klasifikasi untuk penyakit diabetes melitus. Salah satunya disusun oleh *WHO study group* tahun 1985 dan telah dipakai di seluruh dunia.

A. Diabetes Melitus (DM)

1. DM tipe I: *Insulin Dependent Diabetes melitus* (IDDM) = Diabetes Melitus Tergantung Insulin

Pada tipe ini terdapat destruksi pada sel-sel beta pankreas, sehingga tidak memproduksi insulin lagi dengan akibat sel-sel tidak dapat menyerap glukosa dari darah. Karena itu kadar glukosa me-ningkat diatas 10 mmol/l, yakni nilai ambang ginjal, sehingga glukosa berlebihan dikeluarkan lewat urin bersama banyak air (*glycosuria*). Dibawah kadar tersebut, glukosa ditahan oleh tubuli ginjal (27).

Diabetes mellitus tipe 1 merupakan bentuk diabetes parah yang berhubungan dengan terjadinya ketosis apabila tidak diobati. Keadaan tersebut merupakan suatu gangguan katabolisme yang disebabkan karena hampir tidak terdapat insulin dalam sirkulasi, glukagon plasma meningkat, dan sel-sel beta pankreas gagal merespon semua stimulus insulinogenik. Oleh karena itu, diperlukan pemberian insulin eksogen untuk memperbaiki

katabolisme, mencegah ketosis, dan menurunkan hiperglukagonemia, serta peningkatan kadar glukosa darah (28).

Tipe 1 menghinggap orang-orang dibawah usia 30 tahun dan paling sering dimulai pada usia 10-13 tahun. Karena penderita senantiasa membutuhkan insulin, maka tipe 1 juga disebut Insulin Dependent Diabetes Melitus (IDDM). Penyebabnya belum begitu jelas, tetapi terdapat indikasi kuat bahwa jenis ini disebabkan oleh suatu infeksi virus yang menimbulkan reaksi autoimun berlebihan untuk me-nanggulangi virus. Akibatnya sel-sel pertahanan tubuh tidak hanya membasmi virus, melainkan juga turut merusak atau memusnahkan sel-sel langerhans. Virus yang dicurigai adalah virus Cocksackie-B, Epstein-Barr, morbilli (meales) dan virus protitis (27).

2. DM tipe II: Non Insulin Dependent Diabetes Melitus (NIDDM) = Diabetes Melitus Tidak Tergantung Insulin.

DM tipe II dibagi lagi menjadi penderita tidak gemuk, dan penderita gemuk. Tipe 2 merupakan jenis dewasa (mature onset) atau tipe non insulin dependent diabetes melitus lazimnya mulai diatas 40 tahun dengan insidensi lebih besar pada orang gemuk dan pada usia lebih lanjut, tetapi akhir-akhir ini penderita diabetes meitus tipe 2 juga terdapat dikalangan remaja dan anak-anak. Etiologi diabetes melitus tipe 2 merupakan multifaktor yang belum sepenuhnya terungkap dengan jelas. Faktor genetik dan pengaruh lingkungan cukup besar dalam menyebabkan terjadinya diabetes melitus tipe 2, antara lain obesitas, diet tinggi lemak dan rendah serat, proses penuaan serta kurang gerak badan lebih besar lagi resikonya (22).

Kegemukan merupakan salah satu faktor predisposisi utama. Penelitian terhadap mencit dan tikus menunjukkan bahwa ada hubungan antara gen-gen yang bertanggung jawab terhadap obesitas dengan gen-gen yang merupakan faktor predisposisi untuk diabetes melitus tipe 2. Akibat proses penuaan, banyak pasien tipe ini mengalami penyusutan sel-sel beta yang progresif serta penumpukkan amiloid disekitar sel-sel beta. Sel-sel beta yang tersisa pada umumnya masih aktif, tetapi sekresi insulinnya semakin berkurang. Selain itu kepekaan reseptornya menurun. Hipofungsi sel-sel beta ini bersama resistensi insulin yang meningkat mengakibatkan gula darah meningkat (hiperglikemia). Mungkin juga sebabnya berkaitan dengan suatu infeksi virus pada masa muda (27).

3. Diabetes Melitus tipe lain yang berhubungan dengan keadaan atau sindrom tertentu seperti: (24)
 - a. Kelainan genetik dalam sel beta.
 - b. Kelainan genetik pada kerja insulin, menyebabkan sindrom resistensi insulin berat dan akantosis nekrotik.
 - c. Penyakit pada eksokrin pankreas menyebabkan pankreas kronik.
 - d. Penyakit endokrin seperti sindrom Cushing dan akromegali
 - e. Obat-obatan / bahan kimia lain yang bersifat toksik terhadap sel-sel beta
 - f. infeksi

4. Diabetes gestasional (Diabetes kehamilan)

Diabetes Gestasional (GDM) dikenal pertama kali selama kehamilan dan mempengaruhi 4% dari semua kehamilan. Faktor resiko terjadinya GDM

adalah usia tua, etnik, obesitas, multiparitas, riwayat keluarga, dan riwayat diabetes gestasional terdahulu. Karena terjadi peningkatan sekresi berbagai hormon yang mempunyai efek metabolik terhadap toleransi glukosa, maka kehamilan adalah suatu keadaan diabetogenik. Pasien-pasien yang mempunyai predeposisi diabetes secara genetik mungkin akan memperlihatkan intoleransi glukosa atau manifestasi klinik diabetes pada kehamilan. Pengenalan diabetes seperti ini penting karena penderita beresiko tinggi terhadap morbiditas dan mortalitas perinatal dan mempunyai frekuensi kematian janin viabel yang lebih tinggi. Kebanyakan wanita hamil harus menjalani penapisan untuk diabetes selama usia kehamilan 24 hingga 28 minggu (29).

B. Gangguan Toleransi Glukosa

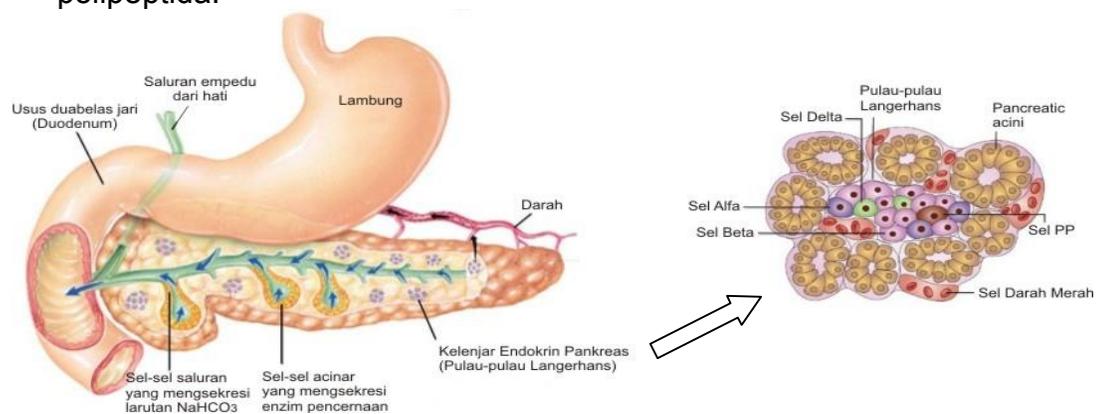
Gangguan Toleransi Glukosa yaitu keadaan dimana kadar glukosa darah seseorang pada uji toleransi glukosa berada di atas normal tetapi tidak cukup tinggi dikategorikan ke dalam kondisi diabetes. Pada pasien dengan Gangguan Toleransi Glukosa menunjukkan kadar glukosa darah puasa ≥ 110 dan < 126 mg/100 ml (kadar glukosa normal < 100 mg/dl dan kadar glukosa diabetes > 126 mg/dl), namun nilai Tes Toleransi Glukosa Oral (OGTT) adalah 140-200 mg/dl 2 jam setelah makan (kadar glukosa normal < 140 mg/dl dan kadar glukosa diabetes ≥ 200 mg/dl) (29).

II.3.6 Pankreas, Insulin dan Mekanisme

Sebagai organ pancreas, 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: (26,28)

- a. Sel alfa (lebih kurang 20% dari sel pulau) yang menghasilkan glukagon, dan proglukagon.
- b. Sel beta (lebih kurang 75 % dari sel pulau) yang menghasilkan hormon insulin dari proinsulin, C-peptida, dan pulau polipeptida amilod.
- c. Sel delta (lebih kurang 3-5% dari sel pulau) yang menghasilkan somatostatin.
- d. Sel PP (lebih kurang 2% dari sel pulau) yang menghasilkan pankreatik polipeptida.



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

Insulin adalah peptida dengan berat molekul kira-kira 5700 pada manusia. 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 (1).

Pada awalnya, diduga bahwa sekresi insulin seluruhnya diatur oleh konsentrasi gula darah tetapi diatur juga oleh hormon lain dan mediator otomatis. Sekresi insulin umumnya dipacu oleh asupan glukosa dan disfosforisasi dalam sel beta pankreas. Karena insulin adalah protein, insulin akan didegradasi pada saluran cerna jika diberikan peroral. Karena itu perparat 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 (27).

Peran dari insulin antara lain: (30)

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 (31).

II. 4 Pengobatan Diabetes Melitus

II.4.1 Obat antidiabetik

Obat-obat antidiabetik dibagi dalam 2 jenis, yaitu obat antidiabetik suntikan dan obat antidiabetik oral. Penggunaan kedua jenis obat tersebut tergantung pada status diabetes melitus yang diderita dan strategi terapi yang diterapkan disesuaikan dengan kondisi pasien.

1. Antidiabetik Suntikan

Jenis ini hanya terdiri dari suatu bahan aktif yaitu insulin. Hormon ini dihasilkan oleh sel β Langerhans pankreas. Merupakan protein yang terdiri dari sederet asam amino tertentu, dan melalui teknik rekombinan asam deoksiribonukleat (DNA) akan diperoleh insulin yang analog dengan insulin manusia. Terdapat beberapa preparat insulin dengan sifat yang berbeda-beda, yaitu: (29)

- a. Insulin kerja cepat, contohnya insulin seng kristalin yang masa kerjanya 0,5 sampai 8 jam.
- b. Insulin kerja sedang, contohnya insulin semilente, insulin isofan (NPH), insulin lente dan kombinasi insulin manusia yang masa kerjanya 2 sampai 13 jam.
- c. Insulin kerja lama, contohnya insulin ultralente yang masa kerjanya 6 sampai 24 jam.

Mekanisme kerja insulin dalam menurunkan kadar glukosa darah yaitu dengan meningkatkan penggunaan karbohidrat dan lemak dalam jaringan perifer.

Insulin digunakan pada pasien dengan indikasi sebagai berikut: (22)

- a. Ketoasidosis diabetik.
- b. Diabetes melitus dengan berat badan kurang.
- c. Diabetes melitus stress berat (infeksi, operasi dan lain-lain).
- d. Diabetes melitus dalam keadaan hamil.
- e. Kegagalan antidiabetik oral.
- f. Kontra indikasi atau alergi terhadap obat-obat antidiabetik oral.
- g. Diabetes mellitus tipe 1.
- h. Diabetes mellitus tipe 2 tertentu.

2. Antidiabetik Oral

Syarat-syarat obat oral untuk penderita diabetes mellitus, yaitu: (22)

- a. Berat badan normal (Sulfonilurea)
- b. Berat badan gemuk (Biguanid)
- c. Diet dan olahraga gagal
- d. Tidak tergantung insulin
- e. Bila pernah memakai insulin jumlah kebutuhan 40 UI/sehari.

Obat antidiabetik oral dibagi dalam 5 golongan, yaitu:

1) Golongan Sulfonilurea

Obat antidiabetik oral golongan sulfonilurea merupakan obat pilihan untuk penderita diabetes tipe 2, dan tidak pernah mengalami ketoasidosis sebelumnya.

Senyawa-senyawa sulfonilurea sebaiknya tidak diberikan pada penderita gangguan hati, ginjal dan tiroid (22).

Penurunan kadar glukosa darah yang terjadi setelah pemberian sulfonilurea disebabkan oleh perangsangan sekresi insulin dari sel β pankreas. Sifat perangsangan sulfonilurea berbeda dengan perangsangan oleh glukosa, karena ternyata pada saat glukosa gagal merangsang sekresi insulin dalam jumlah yang mencukupi, sebaliknya obat-obat tersebut masih mampu meningkatkan sekresi insulin. Itulah sebabnya mengapa obat-obat ini sangat bermanfaat pada penderita diabetes yang pankreasnya masih mampu memproduksi insulin. Pada penderita dengan kerusakan sel pulau langerhans, pemberian obat derivat sulfonilurea tidak bermanfaat (22).

Absorpsi derivat sulfonilurea melalui usus baik, sehingga dapat diberikan per oral, setelah diabsorpsi obat ini tersebar ke seluruh cairan ekstrasel dalam plasma, dan sebagian terikat pada protein plasma terutama albumin (70-90%) (22).

Golongan Sulfonilurea dibagi dalam 2 golongan yaitu:

Sulfonilurea Generasi Pertama

a) Tolbutamid

Tolbutamid diabsorpsi dengan baik tetapi cepat dimetabolisme dalam hati. Sediaan ini yang paling aman digunakan untuk pasien diabetes berusia lanjut. Dalam obat ini diubah menjadi karboksitolbutamid untuk diekskresi melalui ginjal. Tolbutamid paling baik diberikan dalam dosis terbagi (misalnya 500 mg sebelum makan dan sebelum tidur), namun beberapa pasien hanya

memerlukan satu atau dua tablet sehari. Contoh sediaannya adalah rastinon (28).

b) Klorpropamid

Klorpropamid dimetabolisme di hati dengan lambat dan 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. Contoh sediaan yang sekarang banyak digunakan adalah diabinese (28).

Golongan sulfonilurea generasi pertama lainnya adalah tolazamid, asetoheksamid (28).

Sulfonilurea Generasi Kedua

a) Gliburid (Glibenklamid)

Obat ini memiliki efek hipoglikemik 200 kali lebih kuat daripada tolbutamid, dan memiliki mekanisme kerja yang beda dengan sulfonilurea lainnya yaitu dengan dosis tunggal mampu merangsang sel β pankreas untuk melepaskan insulin. Rata-rata dosis pemeliharaannya adalah 5 sampai 10 mg sehari yang diberikan dalam dosis tunggal pada pagi hari, dan apabila pemberian dihentikan maka obat akan bersih dari serum sesudah 36 jam. Glibenklamid dimetabolisme di hati pada pemberian dosis tunggal, dan hanya 25% metabolitnya diekskresi melalui urin, dan sisanya diekskresi melalui empedu, dan tinja. Glibenklamid mempunyai sedikit efek samping, selain potensinya menyebabkan hipoglikemia. Contoh sediaan yang sekarang

banyak digunakan adalah glibenklamid (1,28).

b) Glipizid

Obat ini memiliki efek hipoglikemik 100 kali lebih kuat daripada tolbutamid, dan memiliki mekanisme kerja yang mirip dengan glibenklamid, dimana mempunyai masa kerja yang hampir sama dengan glibenklamid tetapi memiliki waktu paruh yang lebih pendek dibandingkan dengan glibenklamid, sehingga glipizid kurang menyebabkan hipoglikemia dibandingkan dengan glibenklamid. Contoh sediaanya adalah glyzid (1,28).

Golongan sulfonilurea generasi kedua lainnya adalah Glimepirid dengan khasiat dan penggunaan yang sama dengan sulfonilurea lainnya. Contoh sediaanya adalah amaryl (28).

Efek samping golongan sulfonilurea, yaitu: (1)

- a. Mual, muntah, sakit kepala, demam.
- b. Kelainan susunan saraf: vertiligo, ataksia, kebingungan.
- c. Kelainan-kelainan pada kulit, dermatitis, pruritus.
- d. Kelainan hematologik : lekopeni, trombositopeni, anemia

2. Golongan Biguanid

Derivat Biguanid mempunyai mekanisme kerja yang berlainan dengan derivat sulfonilurea, obat-obat tersebut kerjanya tidak melalui perangsangan sekresi insulin, tetapi langsung menurunkan kadar glukosa darah menjadi normal dan istimewanya tidak pernah menyebabkan hipoglikemia. Biguanid tidak merangsang ataupun menghambat perubahan glukosa menjadi lemak. Pada penderita diabetes yang gemuk ternyata pemberian biguanid menurunkan

berat badan dengan mekanisme yang belum jelas, karena pada orang non diabetik yang gemuk tidak timbul penurunan berat badan dan kadar glukosa darah. Sebagai besar penderita diabetes yang gagal diobati dengan sulfonilurea dan dapat ditolong dengan biguanid (1).

Efek samping biguanid yang sering terjadi adalah mual, muntah-muntah, dan kadang-kadang diare. Pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal atau system kardiovaskular, pemberian biguanid dapat meningkatkan kadar asam laktat dalam darah. Contohnya yang sekarang banyak digunakan adalah metformin (1).

3. Thiazolidindion

Senyawa thiazolidindion ini bekerja meningkatkan kepekaan tubuh terhadap insulin dengan jalan berikatan dengan PPAR γ (peroxisome proliferator activated receptor-gamma) di otot, jaringan lemak, dan hati untuk menurunkan resistensi insulin (22).

Sebagai efeknya penyerapan glukosa ke dalam jaringan lemak dan otot meningkat. Begitupula asam lemak bebas dan mengurangi glukoneogenesis dalam hati. Zat ini tidak mendorong pankreas untuk meningkatkan pelepasan insulin seperti pelepasan insulin seperti sulfonilurea. Efek samping yang dapat terjadi adalah peningkatan berat badan, edema, menambah volume plasma, dan memperburuk gagal jantung kongesif. Dua anggota dari golongan tersebut tersedia secara komersial yaitu Rosiglitazon dan Pioglitazon (27,28).

4. Penghambat alfa-glukosidase

Obat-obat ini termasuk kelompok obat baru, yang berdasarkan persaingan inhibisi enzim alfa-glukosidase di mukosa duodenum, sehingga reaksi penguraian disakarida atau polisakarida menjadi monosakarida di-hambat. Dengan demikian glukosa dilepaskan lebih lambat dan absorpsi-nya kedalam darah juga kurang cepat, lebih rendah dan merata, sehingga memuncaknya kadar gula darah dihindarkan. Kerja ini mirip dengan efek dari makanan yang kaya akan serat gizi (28).

Obat-obat inhibitor alfa-glukosidase dapat diberikan sebagai obat tunggal atau dalam bentuk kombinasi dengan obat hipoglikemik lainnya efek samping obat ini adalah rasa perut yang tidak enak, dan kadang-kadang diare. Contohnya adalah akarbose (22).

5. Miglitinida dan turunan fenilalanin

Obat-obat hipoglikemik oral golongan glinida ini merupakan obat hipoglikemik generasi baru yang cara kerjanya mirip dengan golongan sulfonilurea. Kedua golongan senyawa hipoglikemik oral ini bekerja meningkatkan sintesis dan sekresi insulin oleh kelenjar pankreas. Umumnya senyawa obat hipoglikemik golongan meglitinida dan turunan fenilalanin ini dipakai dalam bentuk kombinasi dengan obat-obat antidiabetik oral lainnya. Contohnya adalah repaglinid, dan nateglinid (22).

II.4.2 Terapi Kombinasi Insulin dan Agen Antidiabetika Oral

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 mendapat-kan 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) (22,28).

II.4.3 Metode Analisis Glukosa

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. Strip uji mengandung bahan kimia glukosa oksidase 29,1% b/b, Kalium ferisianida 32,0% b/b, dan bahan-bahan tidak aktif 38,9% b/b (32).

Prinsip kerja alat glukometer adalah sampel darah diserap masuk ke dalam ujung strip berdasarkan reaksi kapiler. Apabila darah mengisi ruang reaksi pada strip uji, kalium ferisianida diuraikan dan glukosa sampel dioksidasi oleh enzim glukosa oksidase menyebabkan penurunan bilangan oksidasi menjadi kalium ferosianida. Aplikasi jumlah voltase yang konstan dari meteran, mengoksidase kalium ferosianida kembali menjadi kalium ferisianida, dan memberikan elektron. Elektron yang dihasilkan untuk menimbulkan arus sebanding dengan kadar glukosa pada sampel. Setelah waktu 60 detik, konsentrasi glukosa pada sampel darah ditayangkan pada layar monitor dengan satuan mg/dl (32).

II.5 Ekstraksi dan Metode Ekstraksi

II.5.1 Ekstraksi

Ekstrak adalah sediaan kering, kental, atau cair dibuat dengan mengekstraksi simplisia nabati atau hewani menurut cara yang cocok, diluar pengaruh cahaya matahari langsung. Ekstrak kering harus mudah digerus menjadi serbuk (33).

Ekstraksi adalah penyarian komponen kimia atau zat-zat aktif dari bagian tanaman 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 (34).

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 (34).

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 ke-seimbangan konsentrasi zat aktif di dalam dan di luar sel (34).

II.5.2 Metode Maserasi

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 (35).