

BAB I

TINJAUAN PUSTAKA

1.1 Tanaman Alpukat (*Persea americana* Mill)

1.1.1 Deskripsi Tanaman Alpukat (*Persea americana* Mill)

Klasifikasi tanaman alpukat (*Persea americana* Mill) menurut Departemen Kesehatan Republik Indonesia adalah sebagai berikut :



Gambar 1.1 Tanaman Alpukat (*Persea americana* Mill) (Sumber: Setyati Hardjadi, 1995)

Divisi : Spermatophyta

Subdivisi : Angiospermae

Kelas : Dicotyledoneae

Bangsa : Ranunculales

Suku : Lauraceae

Marga : *Persea*

Jenis : *Persea americana* Mill

Sinonim : *Persea gratissima* Gaertn (Depkes RI, 2001)

Dibeberapa daerah tanaman Alpukat (*Persea americana* Mill) dikenal dengan berbagai sebutan, di Sumatera dikenal dengan nama alpokat, di Sunda dikenal dengan nama apuket ; alpuket, di Jawa dikenal dengan nama apokat ; avokat, di Belanda dikenal dengan nama advocaat, di Perancis dikenal dengan nama avokat, di Spanyol dikenal dengan nama ahuaca-te ; aguacate, dan di Inggris dikenal dengan avocado (Rukmana, 2000)

Tanaman alpukat berasal dari Amerika Tengah. Tumbuh di daerah tropis dan subtropik dengan curah hujan antara 1.800 mm sampai 4.500 mm tiap tahun. Pada umumnya tumbuhan ini cocok dengan iklim sejuk dan basah. Tumbuhan ini tidak tahan terhadap suhu rendah maupun tinggi, kelembaban rendah pada saat berbunga dan angin yang keras pada saat pembentukan buah. Di Indonesia, tanaman alpukat tumbuh pada ketinggian tempat antara 1 m sampai 1.000 m diatas permukaan laut (Departemen Kesehatan, 1978).

Pohon alpukat memiliki ketinggian 3-10 m, berakar tunggang, batang berkayu, bulat, warnanya coklat kotor, bercabang banyak, serta ranting berambut halus. Daun tunggal, dengan tangkai yang panjangnya 1,5-5 cm, kotor, letaknya berdesakan di ujung ranting, bentuknya jorong sampai bundar telur memanjang, tebal seperti kulit, ujung dan pangkal runcing, namun terkadang agak menggulung ke atas, bertulang menyirip, panjang 10-20 cm, lebar 3-10 cm, daun muda berwarna kemerahan dan berambut rapat, serta daun tua berwarna hijau dan gundul. Pohon ini berbunga majemuk, berkelamin dua, tersusun dalam malai yang keluar dekat ujung ranting, warnanya kuning kehijauan. Buah alpukat adalah buni, bentuk bola, atau bulat telur, panjang 5-20 cm, warnanya hijau atau hijau

kekuningan, berbintik,- bintik ungu atau ungu sama sekali, berbiji satu, daging buah masak memiliki konsistensi lunak, warnanya hijau, kekuningan. Biji bulat seperti bola, diameter 2,5 – 5 cm, keping biji putih kemerahan (Yuniarti, 2008).

1.1.2 Kandungan Kimia dan Kegunaan

Kandungan kimia dari daging buah dan daun mengandung saponin, alkaloida, dan flavonoid, selain itu juga buah mengandung tanin dan daunnya mengandung polifenol, quersetin dan gula alkohol persiit (Yuniarti, 2008). Pada ekstrak air daun alpukat (*Persea americana* Mill) mengandung saponin, tanin, phlobatanin, flavonoid, alkaloid, polisakarida (Antia *et al*, 2005). Biji alpukat mengandung 13,6 % tannin, 13,25 % amilum. Tannin atau asam tanik atau gallotani, biasa disebut juga coritagen, yang terkandung dalam biji alpukat mempunyai kemampuan sebagai astringen yang dapat mengendapkan atau mempresipitasikan protein selaput lendir di permukaan usus halus dan membentuk suatu lapisan yang melindungi usus, sehingga menghambat absorpsi glukosa dan laju peningkatan glukosa darah tidak terlalu tinggi (Anggraeni, 2006).

Penelitian sebelumnya dilakukan oleh Larasati (2012) menunjukkan bahwa pada ekstrak etanol daun alpukat (*Persea americana* Mill) pada dosis 50 mg/kgBB secara signifikan dapat menurunkan kadar glukosa darah setelah 30 menit pemberian glukosa dan 100 mg/kgBB dapat menurunkan kadar glukosa darah setelah satu jam pemberian glukosa (Larasati, 2012) dan penelitian lain yang dilakukan oleh Anggraeni (2006) menunjukkan infusa biji alpukat mampu menurunkan kadar glukosa darah tikus wistar yang diberi beban glukosa dengan pemberian dosis 0,315 g/kgBB dan 1,26 g/kgBB tetapi pada dosis 0,315 g/kgBB

dapat menurunkan kadar glukosa lebih besar dari pada pemberian dengan dosis 1,26 g/kgBB (Anggraeni, 2006) dan penelitian lainnya yang dilakukan oleh Monica (2006) air seduhan biji alpukat dengan dosis 0,315 g/kgBB, 0,63 g/kgBB, dan 1,26 g/kgBB dapat menurunkan kadar glukosa darah pada tikus yang diberi beban glukosa walaupun tidak bermakna (Monica, 2006).

1.2 Diabetes Melitus

Diabetes berasal dari bahasa Yunani yang berarti "mengalirkan atau mengalihkan". Melitus dari bahasa latin yang bermakna manis atau madu. Penyakit diabetes melitus dapat diartikan individu yang mengalirkan volume urin yang banyak dengan kadar glukosa tinggi. Diabetes melitus (DM) adalah gangguan metabolisme yang ditandai dengan hiperglikemia yang berhubungan dengan abnormalitas metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein yang disebabkan oleh penurunan sekresi insulin atau penurunan sensitivitas insulin, atau keduanya dan menyebabkan komplikasi kronis mikrovaskular dan makrovaskular (DiPiro *et al*, 2005)

1.2.1 Patofisiologi Diabetes Melitus

a) Diabetes melitus Tipe 1

Diabetes ini merupakan diabetes yang jarang atau sedikit populasinya, diperkirakan kurang dari 5-10 % dari keseluruhan populasi penderita diabetes. Diabetes tipe ini disebabkan kerusakan sel-sel β pulau Langerhans yang disebabkan oleh reaksi otoimun. Pada pulau Langerhans kelenjar pankreas terdapat beberapa tipe sel, yaitu sel β , sel α dan sel σ . Sel-sel β memproduksi insulin, sel-sel α memproduksi glukagon, sedangkan sel-sel σ memproduksi

hormon somastatin. Namun demikian serangan autoimun secara selektif menghancurkan sel-sel β . Destruksi otoimun dari sel-sel β pulau Langerhans kelenjar pankreas langsung mengakibatkan defisiensi sekresi insulin. Defisiensi insulin inilah yang menyebabkan gangguan metabolisme yang menyertai DM Tipe 1. Selain defisiensi insulin, fungsi sel-sel α kelenjar pankreas pada penderita DM tipe 1 juga menjadi tidak normal. Pada penderita DM tipe 1 ditemukan sekresi glukagon yang berlebihan oleh sel-sel α pulau Langerhans. Secara normal, hiperglikemia akan menurunkan sekresi glukagon, tapi hal ini tidak terjadi pada penderita DM tipe 1, sekresi glukagon akan tetap tinggi walaupun dalam keadaan hiperglikemia, hal ini memperparah kondisi hiperglikemia. Salah satu manifestasi dari keadaan ini adalah cepatnya penderita DM tipe 1 mengalami ketoasidosis diabetik apabila tidak mendapatkan terapi insulin (Ditjen Bina Farmasi dan Alkes, 2005).

b) Diabetes melitus tipe 2

Diabetes Mellitus tipe 2 merupakan tipe diabetes yang lebih umum, lebih banyak penderitanya dibandingkan dengan DM tipe 1, terutama terjadi pada orang dewasa tetapi kadang-kadang juga terjadi pada remaja. Penyebab dari DM tipe 2 karena sel-sel sasaran insulin gagal atau tak mampu merespon insulin secara normal, keadaan ini disebut resistensi insulin. Disamping resistensi insulin, pada penderita DM tipe 2 dapat juga timbul gangguan sekresi insulin dan produksi glukosa hepatic yang berlebihan. Namun demikian, tidak terjadi pengrusakan sel - sel β langerhans secara autoimun sebagaimana terjadi pada DM tipe 1. Dengan demikian defisiensi fungsi insulin pada penderita DM tipe 2 hanya

bersifat relatif, tidak absolut. Obesitas yang pada umumnya menyebabkan gangguan pada kerja insulin, merupakan faktor risiko yang biasa terjadi pada diabetes tipe ini, dan sebagian besar pasien dengan diabetes tipe 2 bertubuh gemuk. Selain terjadi penurunan kepekaan jaringan pada insulin, yang telah terbukti terjadi pada sebagian besar dengan pasien diabetes tipe 2 terlepas pada berat badan, terjadi pula suatu defisiensi jaringan terhadap insulin maupun kerusakan respon sel α terhadap glukosa dapat lebih diperparah dengan meningkatnya hiperglikemia, dan kedua kerusakan tersebut dapat diperbaiki melalui manuve - manuver teurapetik yang mengurangi hiperglikemia tersebut (Ditjen Bina Farmasi dan Alkes, 2005). Beberapa penyebab utama diabetes tipe 2 dapat diringkaskan sebagai berikut:

- a. Faktor keturunan, apabila orang tua atau adanya saudara sekandung yang mengalaminya.
 - b. Pola makan atau gaya hidup yang tidak sehat. Banyaknya gerai makanan cepat saji (fastfood) yang menyajikan makanan berlemak dan tidak sehat.
 - c. Kadar kolesterol yang tinggi.
 - d. Jarang berolahraga.
 - e. Obesitas atau kelebihan berat badan (Tandra, 2008).
- c) Diabetes melitus tipe 3

Diabetes mellitus gestasional adalah keadaan diabetes yang timbul selama masa kehamilan, dan biasanya berlangsung hanya sementara. Keadaan ini terjadi karena pembentukan hormon pada ibu hamil yang menyebabkan resistensi insulin (Tandra, 2008).

Penyakit Diabetes Melitus ditandai dengan beberapa gejala klinis, diantaranya :

Gejala diabetes mellitus yaitu banyak makan (polyfagia) diakibatkan oleh glukosa tidak dirubah menjadi energi sehingga proses pencernaan makanan cepat agar tubuh mendapat asupan glukosa kembali. Banyak kencing (polyuria) dan banyak minum (polydipsia) akibat adanya keton di dalam tubuh dalam jumlah berlebihan. Tubuh lemas karena glukosa tidak dirubah menjadi energi oleh tubuh. Dan berat badan menurun akibat adanya proses pemecahan lipid (lipolisis) menjadi energi karena ketidakmampuan tubuh merubah glukosa menjadi energi. Jika tidak dikendalikan diabetes akan menjadi komplikasi menjadi retinopati, neuropati, gangren, kelainan makrovaskular, ketoasidosis, jantung koroner, gangguan fungsi ginjal dan hiperlipidemia (Noer,1996)

1.2.2 Diagnosis

Apabila penderita telah menunjukkan gejala DM yang khas, hasil pemeriksaan kadar glukosa darah sewaktu > 200 mg/dl telah cukup untuk menegakkan diagnosis DM. Hasil pemeriksaan kadar glukosa darah puasa > 126 mg/dl juga dapat digunakan sebagai patokan diagnosis DM (Departemen Kesehatan RI, 2005; Price, 2000)

Tabel I.1 Kadar glukosa darah pada pasien normal, pradiabetes, dan diabetes melitus
(Sumber DiPiro, *et al*, 2005)

Kelompok	Glukosa darah puasa		Glukosa darah postprandial	
	mg/dl	mmol/l	mg/dl	mmol/l
Normal	< 100	$< 5,6$	< 140	$< 7,8$
Pradiabetes	100 - 125	5,6-6,9	140-199	7,8 – 11,1
Diabetes Melitus	≥ 126	$\geq 7,0$	≥ 200	$\geq 11,1$

Pemeriksaan yang dapat dilakukan untuk mendiagnosis diabetes melitus antara lain adalah pemeriksaan urin untuk mendeteksi adanya glukosuria,

pemeriksaan darah yang meliputi glukosa darah puasa, glukosa darah sewaktu, tes toleransi glukosa oral (TTGO), glukosa darah kapiler, dan tes glikohemoglobin (HbA1c) (Porth and Matfin, 2009).

1.2.3 Terapi Diabetes Melitus

Terapi pada Diabetes Melitus terdiri dari terapi non Farmakologi dan terapi Farmakologi.

1) Terapi Non Farmakologi

a) Diet

Diet yang dianjurkan adalah makanan dengan komposisi yang seimbang. Asupan serat sangat penting bagi penderita diabetes, disamping akan menolong menghambat penyerapan lemak, makanan berserat yang tidak dapat dicerna oleh tubuh juga dapat membantu mengatasi rasa lapar yang sering dirasakan penderita DM (Departemen Kesehatan RI, 2005).

b) Olahraga

Olahraga secara teratur dapat menurunkan dan menjaga kadar glukosa darah tetap normal karena dapat memperbanyak jumlah dan meningkatkan aktivitas reseptor insulin dalam tubuh, serta meningkatkan penggunaan glukosa (Departemen Kesehatan RI, 2005). Selain itu dapat menurunkan lemak tubuh, mengontrol berat badan (Porth and Matfin, 2009).

c) Terapi farmakologis

Insulin : Mekanisme kerja insulin dalam menurunkan kadar glukosa darah dengan menstimulasi pengambilan glukosa perifer dan menghambat produksi glukosa hepatic (Sukandar *et al*, 2008). Terapi insulin mutlak bagi penderita DM

tipe 1 karena sel β Langerhans pankreas penderita rusak, sehingga tidak lagi dapat memproduksi insulin. Sebagai penggantinya, maka penderita DM tipe 1 harus mendapat insulin eksogen untuk membantu agar metabolisme karbohidrat di dalam tubuhnya dapat berjalan normal. Insulin juga diberikan pada penderita DM tipe 2 yang kadar glukosa darahnya tidak dapat dikendalikan dengan diet dan antidiabetik oral, DM pascapankreatektomi, DM gestasional, DM dengan berat badan yang menurun cepat, DM dengan komplikasi akut, DM dengan ketoasidosis, atau komplikasi lain sebelum tindakan operasi (DM tipe 1 dan 2). Penderita DM yang mendapat nutrisi parenteral untuk memenuhi kebutuhan energinya yang meningkat, juga memerlukan insulin eksogen secara bertahap untuk mempertahankan kadar glukosa darah mendekati normal (Departemen Kesehatan RI, 2005 ; Suherman, 2007). Insulin tersedia dalam bentuk injeksi melalui rute intravena, intramuskular, dan subkutan. Rute subkutan paling banyak digunakan untuk jangka panjang. Pemberian insulin tidak dapat diberikan melalui oral karena dapat dipecah oleh enzim pencernaan. Kebutuhan insulin pada pasien DM umumnya berkisar antara 5-150 U sehari bergantung pada keadaan pasien (Suherman, 2007).

1.3 Obat-obat Antidiabetes

Obat – obat antidiabetes yang digunakan untuk diabetes melitus diantaranya

a) Sulfonilurea

Contoh golongan obat sulfonilurea diantaranya adalah tolbutamid, klorpropamida, glibenklpamida, gliklazida, glipizida, glikidon dan glimepirida.

Mekanisme kerja sulfonilurea dengan menstimulasi insulin dari sel beta-pankreas. Sulfonilurea berikatan dengan reseptor sulfonilurea yang memiliki afinitas tinggi yang berkaitan dengan saluran K-ATP pada sel β -pankreas, akan menghambat effluks kalium sehingga terjadi depolarisasi kemudian membuka saluran Ca dan menyebabkan influks Ca sehingga meningkatkan pelepasan insulin. Di samping itu, sulfonilurea juga dapat meningkatkan kepekaan reseptor terhadap insulin di hati dan di perifer (Tan dan Rahardja, 2007).

b) Biguanida

Contoh golongan obat ini adalah biguanida, berbeda dengan sulfonilurea obat ini tidak menstimulasi pelepasan insulin dan tidak menurunkan gula-darah pada orang sehat. Zat ini juga menekan nafsu makan sehingga berat badan tidak meningkat, maka dapat diberikan pada penderita yang kegemukan. Penderita ini biasanya mengalami resistensi insulin, sehingga sulfonilurea kurang efektif. Mekanisme kerjanya yaitu dengan meningkatkan kemampuan insulin untuk memindahkan glukosa ke dalam sel (insulin sensitizers) (Tan dan Rahardja, 2007).

c) Glukosidase-inhibitors

Contoh golongan obat ini adalah akarbose dan miglitol. Obat golongan ini bekerja dengan merintangi enzim alfa-glukosidase di mukosa duodenum, sehingga reaksi penguraian polisakarida menjadi monosakarida terhambat. Dengan demikian glukosa dilepaskan lebih lambat dan absorpsinya ke dalam darah juga kurang cepat, lebih rendah dan merata, sehingga puncak kadar gula darah dapat dihindarkan (Tan dan Rahardja, 2007).

d) Thiazolidindion

Contoh golongan obat ini adalah rosiglitazon dan pioglitazon. Obat golongan ini bekerja dengan mengurangi resistensi insulin dan meningkatkan sensitivitas jaringan perifer untuk insulin (insulin sensitizers) (Tan dan Rahardja, 2007).

e) Penghambat DPP-4 (dipeptidylpeptidase-4blockers)

Contoh golongan obat ini adalah sitagliptin (januvia), vildagliptin (Galvus). Obat golongan baru ini bekerja dengan menghambat enzim DPP-4 sehingga produksi hormon incretin tidak menurun. Adanya hormon incretin berperan utama dalam produksi insulin di pankreas dan pembentukan hormon GLP-1 (glukagon-like peptide-1) dan GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide) di saluran cerna yang juga berperan dalam produksi insulin. Dengan penghambatan enzim DPP-4 akan mengurangi penguraian dan inaktivasi incretin, GLP-1 dan GIP, sehingga kadar insulin akan meningkat (Tan dan Rahardja, 2007).

1.4 Model Pengujian Antidiabetes

1.4.1 Metode Uji Diabetes Aloksan

Aloksan merupakan senyawa hidrofilik yang tidak stabil dan selektif toksik terhadap hati dan ginjal, tetapi dalam dosis tertentu menyebabkan destruktif selektif pada sel beta pankreas. Aloksan bersifat toksik dan selektif terhadap sel beta pankreas yang memproduksi insulin karena terakumulasinya aloksan secara khusus melalui transporter glukosa yaitu GLUT2. Kondisi diabetes melitus pada hewan uji dapat diperoleh dengan cara menginduksi hewan uji dengan induktor aloksan. Aloksan digunakan untuk membuat diabetes pada hewan uji seperti

kelinci, tikus, anjing. Prinsip metode ini yaitu pemberian aloksan secara parenteral. Hewan uji yang berbeda dengan kondisi yang berbeda akan menghasilkan dosis yang berbeda. Aloksan diberikan dalam larutan konsentrasi 5% b/v dan injeksikan secara intravena melalui vena telinga kelinci atau secara intraperitoneal untuk tikus dan mencit (Etuk, 2010).

1.4.2 Metode Tes Toleransi Glukosa Peroral (TTGO)

Toleransi glukosa adalah kemampuan tubuh untuk menggunakan glukosa. Pengujian dilakukan dengan memberikan beban glukosa untuk melihat pengaruh terhadap toleransi glukosa. Pada pengujian ini, hiperglikemia hanya berlangsung beberapa jam setelah pemberian glukosa sebagai diabe tagon. Prinsip metode ini adalah hewan uji dipuasakan selama 16-20 jam tetapi tetap diberi minum, kemudian diambil cuplikan darah vena lalu diberikan sediaan obat yang diuji secara oral. Setengah hingga 1 jam setelah pemberian sediaan obat, hewan uji diberikan larutan glukosa secara oral. Pengambilan cuplikan darah vena diulangi setelah perlakuan pada waktu-waktu tertentu (Etuk, 2010).

1.4.3 Prinsip Pengukuran Kadar Glukosa Darah

Prinsip pemeriksaan kadar gula darah adalah berdasarkan reaksi oksidasi enzimatis yaitu sampel darah vena dalam reagen strip yang mengandung glukosa oksidase (GOD) dan potassium ferrisianida. Gula darah didalam reagen strip bereaksi dengan potassium ferisianida sehingga terbentuk potassium ferosianida. Banyaknya potassium ferosianida akan menghasilkan arus listrik yang dapat dideteksi oleh alat dan kemudian diubah menjadi angka yang ditampilkan pada layar (Etuk, 2010).