BAB I

TINJAUAN PUSTAKA

1.1. Tinjauan Botani Salak

Tinjauan botani dari tanaman yang digunakan pada penelitian ini yaitu mengenai salak.

1.1.1. Deskripsi dan klasifikasi

Salak diduga berasal dari Pulau Jawa dan sudah dibudidayakan sejak ratusan tahun silam. Daerah sebarannya yang luas menyebabkan ragam varietas salak. Keragaman ini semakin meningkat sejalan dengan penggunaan biji sebagai sarana pembiakan (Lestari, 2012:526).

Varietas salak umumnya dikenal berdasarkan daerah tumbuhnya. Masyarakat Deli, Sunda, Jawa, Madura, Bali menyebutnya salak, masyarakat Minang, Makassar dan Bugis menamainya sala, masyarakat Kalimantan menyebutnya hakam atau tusum. Sedangkan nama asing bagi salak yaitu snake fruit, snake fruit palm (Amerika), rakum (Thailand), dan zalak (Jerman). Di Indonesia setidaknya terdapat 22 kultivar yang paling populer, yaitu diantaranya salak pondoh dan bongkok (Lestari, 2012:526). Adapun klasifikasi tanaman salak adalah sebagai berikut:

Kerajaan : Plantae
Divisi : Magnoliophyta
Kelas : Liliopsida (Monokotil)
Anak kelas : Arecidae

repository.unisba.ac.id

Bangsa : Arecales

Suku : Arecacae (Cronquist, 1981: xviii)

Marga : *Salacca*

Jenis : *Salacca zalacca* (Gaertner) Voss

Sinonim : *Salacca edulis* Reinw. (Backer, 1968:179)

Gambar I.1 Tanaman salak

Tanaman salak berbentuk perdu atau hampir tidak berbatang, berduri banyak yang tumbuh berumpun. Batang hampir tidak kelihatan karena tertutup pelepah daun yang sangat rapat. Daun tersusun roset, bersirip terputus, panjang 2,5-7 m. Anak daun tersusun majemuk, helai daun lanset, ujung meruncing, pangkal menyempit. Tanaman salak termasuk tumbuhan berumah dua, bunga kecil muncul di ketiak pelepah, mekar selama 1-3 hari. Ketika masih muda diselubungi seludang yang berbentuk perahu. Panjang seluruh bunga sekitar 15-35 cm, sedang panjang malai 7-15 cm. Selain bunga jantan dan betina terdapat pula bunga hermaprodit (Tjahjadi, 1989:14; dan Backer, 1968:179).

Buah umumnya berbentuk segitiga, bulat telur terbalik, bulat atau lonjong dengan ujung runcing, terangkai rapat dalam tandan buah di ketiak pelepah daun. Kulit buah tersusun seperti sisik-sisik/genteng berwarna cokelat kekuningan

repository.unisba.ac.id

sampai kehitaman. Daging buah tidak berserat, warna dan rasa tergantung varietasnya. Dalam satu buah terdapat 1-3 biji. Biji keras, berbentuk dua sisi, sisi dalam datar dan sisi luar cembung (Tjahjadi, 1989:15).

1.1.2. Kandungan kimia dan kegunaan

Kulit buahnya yang bersisik pada saat keadaan masak masih mempunyai sedikit asam tanat sehingga rasanya sepat. Kegunaan secara empiris bagian bijinya biasa diberikan kepada anak-anak untuk anak-anak yang duburnya sering keluar. Kulit batang biasa digunakan untuk anyaman. Bagian daun salak untuk menghilangkan penyakit ambeien yang belum parah dan bagian buahnya untuk obat diare (Heyne, 1988:392).

Kandungan kimia pada buah yang memberikan aroma khas salak disebabkan karena kandungan *2-metylbutanoic acid*, *3-metyl pentanoic*, dan satu senyawa penghasil aroma lainnya menghasilkan aroma lembab pada salak. Sedangkan aroma dari *3-metyl-2-butenoate* menghasilkan aroma buah terlalu matang (Lestari, 2013:526).

Kandungan kimia pada kulit buahnya adalah *ferulic acid* dan proline yang mendorong kolagen dan elastin dapat memulihkan jaringan, turunan *cinnamic acid* yang mendorong regenerasi sel epitel untuk perbaikan pankreas pada DM tipe 1, arginin yang menstimulir pembelahan sel dan memperkuat sintesis protein serta pterostilben yang berperan langsung menurunkan kadar gula darah (Widyaningrum, 2011:452).

repository.unisba.ac.id

1.2. Regulasi Glukosa Darah dalam Tubuh

Karbohidrat yang sudah ditelan akan dicerna menjadi monosakarida dan diabsorpsi terutama di duodenum dan jejunum proksimal. Pengaturan fisiologi kadar glukosa sebagian besar tergantung pada hati yang mengekstraksi glukosa, sintesis glikogen dan melakukan glikogenolisis. Jumlah glukosa yang diambil dan dilepaskan oleh hati dan yang digunakan oleh jaringan-jaringan perifer bergantung pada keseimbangan fisiologis beberapa hormon yang dapat meningkatkan kadar glukosa darah atau menurunkan kadar glukosa darah. Hormon yang berhubungan dengan peningkatan glukosa darah yaitu glukagon yang disekresikan oleh pulau langerhans, epinefrin yang disekresi modula oblongata, glukokortikoid yang disekresi korteks adrenal dan growth hormone yang disekresi oleh kelenjar hipofisis anterior (Price, 1995:1259).

Selain hormon, adanya koordinasi berbagai nutrien, neurotransmitter otonom dan saraf berhubungan dalam regulasi kadar glukosa darah ini. Glukosa, asam amino, asam lemak dan keton dapat merangsang sekresi insulin di sel langerhans (Gunawan, 2007:482).

Massa utama sel pulau langerhans disusun oleh sel β yang diwarnai lemah memproduksi hormon insulin dan sel α yang tergranulasi merupakan bagian yang lebih kecil, yang berfungsi dalam produksi glukagon. Sel langerhans dipersarafi oleh saraf adnenergik dan kolinergik. Stimulasi reseptor α-2 adrenergik menghambat sekresi insulin. Sedangkan β-2 adrenergik agonis dan stimulasi saraf vagus akan merangsang sekresi insulin. Secara umum, setiap keadaan yang mengaktivasi saraf adrenergik seperti hipoksia, hipotermia dapat menekan sekresi

repository.unisba.ac.id

insuin melalui perangsangan reseptor α-2 adrenergik. Beberapa hormon saluran cerna merangsang sekresi insulin, yang paling kuat misalnya *gastrointestinal inhibitory peptide* dan *glukagon like peptide-1* dan yang lainnya yaitu gastrin, sekretin, kolesistokinin (Mutschler, 1991:339 ; dan Gunawan, 2007:482).

Ketika makanan masuk dan makanan dicerna, glukosa darah akan naik. Biasanya, dua jam setelah makan adalah konsentrasi tertinggi glukosa dalam darah. Kenaikan glukosa darah memberikan sinyal pankreas untuk melepaskan insulin dari sel beta. Insulin membuat glukosa masuk ke sel-sel tubuh. Dari gigitan pertama dari makanan, terjadi pengeluaran insulin yang disekresikan untuk mengontrol kenaikan gula darah. Kemudian aliran insulin dilepaskan untuk menangani pencernaan lanjutan dari makanan. Sekitar lebih dari 2 jam, sejumlah kecil insulin terus mengontrol atas glukosa darah. Efek Insulin adalah untuk menurunkan glukosa darah dengan mengangkut glukosa ke dalam sel-sel tubuh untuk dibakar untuk energi atau disimpan sebagai lemak. Hormon lain yaitu *islet amiloid polypeptide* yang disebut amilin, dirilis bersama insulin dan bekerja di saluran usus untuk mengatur penyerapan glukosa (Schneider, 2013).

Kadar glukosa naik akibat pengaruh dari glukagon dan adrenalin melalui pembebasan glukosa dari cadangan. Kortisol juga menaikkan konsentrasi glukosa melalui glukoneogenesis protein dan penghambatan oksidasi glukosa. Hormon pertumbuhan menurunkan pembentukan glukosa baru demi pembentukan protein, tetapi menghambat oksidasi glukosa. Pembebasan glukagon, adrenalin dan somatotropin terjadi dibawah kontrol hipotalamus, namun pembebasan kortisol tidak ditunjukkan pada proses pengaturan ini (Mutschler, 1991:340).

repository.unisba.ac.id

1.3. Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus (DM) adalah gangguan metabolisme yang berhubungan dengan abnormalitas metabolisme karbohidrat, lemak dan protein, yang disebabkan oleh penurunan sekresi insulin atau penurunan sensitifitas insulin, atau keduanya dengan manifestasi klinik berupa hiperglikemik yang menyebabkan komplikasi kronis mikrovaskular, makrovaskular dan neuropati (Dipiro, 2008: 1206).

1.3.1. Klasifikasi diabetes mellitus

Klasifikasi diabetes menurut *American Diabetes Association* (ADA) terdapat 4 jenis, yaitu :

a. Diabetes tipe 1

Jenis diabetes ini tarjadi karena kerusakan autoimun sel-sel β pankreas. Penanda kerusakan kekebalan sel β terlihat saat diagnosis pada 90% individu termasuk antibodi sel islet, antibodi terhadap asam glutamat decarboxylase, dan antibodi terhadap insulin. Meskipun tipe diabetes ini biasanya terjadi pada anak-anak dan remaja, namun ternyata dapat terjadi pada usia berapa pun. Individu yang lebih muda biasanya memiliki tingkat kehancuran yang cepat pada sel-β dan hadir dengan ketoasidosis, sedangkan orang dewasa sering dapat mempertahankan sekresi insulin yang mencukupi untuk mencegah ketoasidosis selama bertahun-tahun, yang sering disebut sebagai LADA (*Latent Autoimmune Diabetes of Adults*) (Dipiro, 2008:1207).

repository.unisba.ac.id

b. Diabetes tipe 2

Jenis diabetes ini ditandai dengan resistensi insulin dan defisiensi insulin relatif, dengan sekresi insulin semakin rendah dari waktu ke waktu. Kebanyakan individu dengan diabetes tipe 2 disebabkan obesitas perut, yang dengan sendirinya menyebabkan resistensi insulin. Di samping itu, hipertensi, dislipidemia (trigliserida tinggi dan kadar HDL rendah), dan peningkatan *plasminogen activator inhibitor* tipe 1 (PAI-1) tingkat sering hadir pada individu-individu ini. Pengelompokan kelainan ini disebut sebagai sindrom resistensi insulin atau sindrom metabolik dengan peningkatan risiko komplikasi makrovaskuler. Diabetes tipe 2 memiliki kecenderungan genetik yang kuat dan lebih sering terjadi pada semua kelompok etnis selain yang keturunan Eropa. Pada titik ini penyebab genetik dari sebagian besar kasus diabetes tipe 2 tidak dapat didefinisikan (Dipiro, 2008:1207).

c. Gestational diabetes mellitus

GDM didefinisikan sebagai intoleransi glukosa selama kehamilan. Gestational diabetes mempersulit sekitar 7% dari seluruh kehamilan. Deteksi klinis penting, sebagai terapi akan mengurangi morbiditas dan mortalitas perinatal (Dipiro, 2008:1208).

d. Tipe lain dari diabetes mellitus

Genetik Cacat Mody ditandai dengan gangguan sekresi insulin dengan sedikit atau tidak ada resistensi insulin. Pasien biasanya menunjukkan hiperglikemia ringan pada usia dini. Ketidakmampuan genetik untuk mengkonversi proinsulin hasil insulin dalam hiperglikemia ringan dan diwariskan

repository.unisba.ac.id

dalam pola autosomal dominan serta terjadi mutasi genetik pada reseptor insulin dan berkaitan dengan resistensi insulin (Dipiro, 2008:1208).

1.3.2. Manifestasi klinis

Manifestasi klinis diabetes mellitus dikaitkan dengan konsekuensi metabolik defisiensi insulin, yaitu tidak dapat mempertahankan kadar glukosa plasma puasa yang normal, atau toleransi glukosa setelah makan karbohidrat. Jika hiperglikemiknya berat dan melebihi ambang ginjal untuk zat ini, maka timbul glikosuria. Glikosuria ini akan mengakibatkan diuresis osmotik yang meningkatkan peningkatan urin (poliuria) dan timbul rasa haus (polidipsia). Karena glukosa hilang bersama urin, maka penderita mengalami keseimbangan kalori negatif dan berat badan berkurang. Timbulah rasa lapar yang meningkat (polifagia) sebagai akibat kehilangan kalori (Price, 1995:1263).

Penderita DM tipe 1 sering memperlihatkan gejala polidipsia, poliuria, turunnya berat badan, polifagia, lemah, somnolen yang terjadi selama beberapa hari sampai minggu, dapat menjadi sakit berat dan timbul ketoasidosis. Sedangkan pada penderita DM tipe 2 kemungkinan tidak menimbulkan gejala apapun, dan diagonosis diketahui dari pemeriksaan darah di laboratorium. Namun bila mengalami hiperglikemia berat mungkin terjadi polidipsia, poliuria lemah dan somnolen (Price, 1995:1263).

1.3.3. Faktor risiko penderita diabetes mellitus

Faktor risiko pada DM tipe 2 telah dapat diidentifikasi, termasuk riwayat keluarga (orang tua atau saudara kandung yang diabetes), obesitas (≥ 20% dari berat badan ideal, atau indeks massa tubuh [BMI] ≥ 25 kg/m^2), kebiasaan aktivitas

repository.unisba.ac.id

fisik, ras atau etnis, pernah mengalami toleransi glukosa terganggu atau gangguan glukosa puasa, hipertensi (≥ 140/90 mmHg pada orang dewasa), HDL ≤ 35 mg/dL dan atau tingkat trigliserida ≥ 250 mg/dL, riwayat DM gestasional atau melahirkan bayi dengan berat > 4 kg (Dipiro, 2008:1206).

1.3.4. Diagnosis dan kategori status kadar glukosa

American Diabetes Assosiation (ADA) merekomendasikan menggunakan uji glukosa puasa sebagai alat utama untuk diagnosis DM pada orang dewasa tidak hamil. Tingkat glukosa puasa dan postprandial tidak mengukur proses fisiologis yang sama dan tidak mengidentifikasi individu yang sama memiliki diabetes. Glukosa puasa mencerminkan produksi glukosa hepatik, yang tergantung pada kapasitas sekresi insulin dari pankreas. Sedangkan glukosa postprandial mencerminkan penyerapan glukosa pada jaringan perifer (otot dan lemak) dan tergantung pada sensitifitas jaringan terhadap insulin (Dipiro, 2008: 1208).

ADA merekomendasikan penggunaan penentuan HbA1C untuk pengontrolan glikemik pada pasien yang diketahui diabetes. HbA1C merupakan hemoglobin glikat, dimana bila pasien tidak patuh terhadap diet dan kadar glukosa meningkat diatas normal, maka jumlah glikat hemoglobin juga akan meningkat. Nilai normal glikat hemoglobin bergantung metode pengukuran yang dipakai, namun berkisar antara 3,5%-5,5%. Kriteria diagnosis seseorang dikatakan DM yaitu apabila dilakukan pemeriksaan glukosa darah dan nilai HbA1C dengan nilai pada tabel I.1 sebagai berikut:

repository.unisba.ac.id

Tabel I.1 Kriteria diagnosis untuk diabetes mellitus (Dipiro, 2008:1208)

1.	HbA1C >6,5 % menggunakan metode NGSP tersertifikasi dan terstandarisasi pada DCCT assay
2.	Glukosa puasa > 126 mg/dL
3.	Glukosa 2 jam postpradial > 200mg/dL
4.	Glukosa plasma acak > 200 mg/dL

Hemoglobin pada keadaan normal tidak mengandung glukosa ketika pertama keluar dari sumsum tulang. Namun selama 120 hari masa hidup hemoglobin dalam eritrosit, normalnya hemoglobin sudah dapat mengandung glukosa. Adapun kategori status kadar glukosa darah pada manusia dapat dibedakan berdasarkan tabel dibawah ini:

Tabel I.2 Kategori status kadar glukosa darah pada manusia (Dipiro, 2008: 1208)

Glukosa plasma puasa (GPP)	Normal	GPP <100 mg / dL (5,6 mmol / L)
	Glukosa Puasa Terganggu (GPT)	100-125 mg / dL (5,6-6,9 mmol / L)
	Diabetes mellitus	≥ 126 mg / dL (7,0 mmol / L)
2 Jam postload glukosa plasma (tes toleransi glukosa oral)	Normal	2 jam postload glukosa <140 mg / dL (7,8 mmol / L)
	Glukosa Puasa Terganggu (GPT)	2 jam postload glukosa 140-199 mg / dL (7,8-11,1 mmol / L)
	Diabetes mellitus	2 jam postload glukosa ≥ 200 mg / dL (11,1 mmol / L)

1.4. Antidiabetika

1.4.1. Insulin

Insulin digunakan khususnya untuk penderita DM tipe 1 atau DM tipe 2 yang gula darahnya tidak dapat dikendalikan dengan diet dan antidiabetik oral. Dasar pemikiran terapi insulin berdasarkan sekresi insulin fisiologis terdiri dari sekresi basal dan sekresi prandial. Terapi insulin diupayakan mampu meniru pola sekresi insulin yang fisiologis. Defisiensi insulin mungkin berupa defisiensi insulin basal, insulin prandial atau keduanya. Defisiensi insulin basal menyebabkan timbulnya hiperglikemia pada keadaan puasa, sedangkan defisiensi

repository.unisba.ac.id

insulin prandial akan menimbulkan hiperglikemia setelah makan (Perkeni, 2011:26).

Insulin digunakan oleh pasien secara injeksi dimana penyuntikan insulin dapat dilakukan apabila terjadi penurunan berat badan yang cepat, hiperglikemia berat yang disertai ketosis, ketoasidosis diabetik, hiperglikemia hiperosmolar non ketotik, hiperglikemia dengan asidosis laktat, gagal dengan kombinasi OHO (Obat Hipoglikemik Oral) dosis optimal, stres berat (infeksi sistemik, operasi besar, IMA, stroke), kehamilan dengan DM gestasional yang tidak terkendali dengan perencanaan makan, gangguan fungsi ginjal atau hati yang berat. Namun adakalanya terjadi efek samping dari terapi insulin ini yaitu terjadinya hipoglikemia (Perkeni, 2011:25).

1.4.2. Senyawa golongan sulfonilurea

Golongan ini menstimulasi sel-sel beta dari pulau langerhans pankreas sehingga sekresi insulin ditingkatkan. Disamping itu kepekaan sel-sel beta bagi kadar glukosa darah juga diperbesar melalui pengaruhnya atas protein transport glukosa. Ada indikasi bahwa obat ini juga memperbaiki kepekaan organ tujuan bagi insulin dan menurunkan absorbsi insulin oleh hati (Tjay, 2002:747).

Rangsangannya melalui interaksi dengan *ATP-sensitive K-channel* pada membran sel beta yang menimbulkan depolarisasi membran dan keadaan ini akan membuka kanal Ca. Dengan membuka kanal Ca, maka ion Ca^{2+} akan masuk ke sel beta, merangsang granula yang berisi insulin dan akan terjadi sekresi insulin dengan jumlah yang ekuivalen dengan *C-peptide* (Gunawan, 2007:490).

repository.unisba.ac.id

Obat ini membebaskan insulin yang dapat dimobolisasi dari sel β pankreas dan pada saat yang sama memperbaiki tanggapan terhadap rangsang glukosa fisiologi. Obat ini berkhasiat jika produksi insulin tubuh sendiri paling kurang sebagian masih bertahan, atau dengan kata lain obat ini tidak berkhasiat bila tidak ada insulin. Pada dosis tinggi obat ini menghambat metabolisme insulin dan menurunkan ikatan insulin pada protein plasma sehingga tipe sulfonilurea hanya diindikasi pada penderita DM tipe 2 yang tidak membutuhkan insulin, karena pada penderita ini normalisasi kadar gula darah tidak mungkin dilakukan dengan tindakan diet (Mutschler, 1991: 349).

Contoh obatnya yaitu glikazid, glipizid dan glibenklamid yang merupakan pilihan utama untuk pasien dengan berat badan normal dan kurang. Karena semua sulfonilurea dimetabolisme dihepar dan diekskresi di ginjal, sediaan ini tidak boleh diberikan pada pasien gangguan ginjal atau hepar yang berat. Efek sampingnya yaitu alergi, mual, muntah, diare. Namun gangguan disaluran cerna ini akan berkurang bila mengurangi dosis atau diminum setelah makan (Gunawan, 2007:490).

1.4.3. Senyawa golongan biguanida

Mekanisme kerjanya dalam menurunan kadar gula darah tidak bergantung pada sel beta pankreas yang berfungsi. Obat ini memperlambat absorpsi glukosa dari saluran cerna dengan peningkatan konversi glukosa menjadi laktat oleh enterosit, stimulasi glikolisis di jaringan dengan peningkatan bersihan glukosa dari darah dan menurunkan kadar glukagon plasma (Katzung, 2007:715).

repository.unisba.ac.id

Biguanida tidak menyebabkan rangsangan sekresi insulin dan umumnya tidak menyebabkan hipoglikemia. Obat ini mempunyai efek utama mengurangi produksi glukosa hati (glukoneogenesis), di samping juga memperbaiki ambilan glukosa perifer. Terutama dipakai pada penyandang diabetes gemuk. Contoh obatnya adalah metformin yang dikontraindikasikan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal (serum kreatinin >1,5 mg/dL) dan hati, serta pasien-pasien dengan kecenderungan hipoksemia (misalnya penyakit serebrovaskular, sepsis, renjatan, gagal jantung) (Perkeni, 2011:23).

Dosis awal 2 x 500 mg, dosis pemeliharaan 3 x 500 mg. Pasien DM yang tidak memberikan respon dengan sulfonilurea dapat di atasi dengan metformin, atau dapat pula diberikan sebagai terapi kombinasi dengan insulin atau sulfonilurea (Gunawan, 2007:491).

1.4.4. Golongan penghambat alfa glukosidase

Obat golongan ini memperlambat absorpsi polisakarida, dekstrin, dan disakarida di intestin. Dengan menghambat kerja enzim alfa glukosidase di *brush border intestin*, sehingga glukosa dilepas lebih lambat dan absorbsinya di dalam darah juga kurang cepat, lebih rendah dan merata sehingga memuncaknya kadar gula darah bisa dihindari (Tjay, 2002:754 dan Gunawan, 2007:493).

Akarbose dapat digunakan monoterapi tapi banyak digunakan kombinasi dengan insulin atau antidibetika oral lainnya. Obat ini diberikan pada waktu mulai makan, dan absorpsinya buruk (Gunawan, 2007:493).

repository.unisba.ac.id

1.4.5. Golongan tiazolidindion

Golongan ini mempunyai efek meningkatkan sensitivitas terhadap insulin, menurunkan resistensi insulin dengan meningkatkan jumlah protein pengangkut glukosa, sehingga meningkatkan ambilan glukosa di perifer. Tiazolidindion dikontraindikasikan pada pasien dengan gagal jantung karena dapat memperberat edema dan juga pada gangguan faal hati. Pada pasien yang menggunakan tiazolidindion perlu dilakukan pemantauan faal hati secara berkala (Perkeni, 2011:22).

Obat golongan ini tidak mendorong pankreas untuk meningkatkan pelepasan insulin seperti sulfonilurea, tetapi penurunan kadar glukosa darah dan insulin dengan menaikkan kepekaan bagi insulin dari otot, jaringan, lemak dan hati. Obat ini khusus dianjurkan sebagai obat tambahan pada pasien DM tipe 2 yang perlu diobati dengan insulin. Contoh obatnya yaitu pioglitazon dan rosiglitazon (Tjay, 2002:755).

Pioglitazon dosisnya 15-30 mg bila kontrol glisemia belum adekuat. Sedangkan dosis awal rosiglitazon 4 mg, bila dalam 3-4 minggu kontrol glisemia belum adekuat, dosis ditingkatkan 8 mg/hari. Efek samping antara lain peningkatan berat badan, edema, menambah volume plasma dan memperburuk gagal jantung kongestif (Gunawan, 2007:492).

1.4.6. Golongan meglitinid

Repaglinid dan nateglinid merupakan golongan meglinitid yang mekanisme kerjanya seperti sulfonilurea tetapi struktur kimianya sangat berbeda. Obat ini harus diminum tepat sebelum makan dan karena reabsorbsinya cepat,

repository.unisba.ac.id

maka mencapai kadar puncak dalam 1 jam. Pelepasan insulin dari pankreas segera sesudah makan. Insulin yang dilepas menurunkan glukosa darah dan ekskresinya juga cepat sekali dalam waktu 1 jam sudah dikeluarkan dari tubuh. (Tjay, 2002:753).

Masa paruhnya 1 jam, sehingga harus diberi beberapa kali dalam sehari sebelum makan. Metabolisme utamanya di hepar dan metabolitnya tidak aktif. Efek samping utamanya hipoglikemik dan gangguan saluran cerna, serta alergi (Gunawan, 2007:491).

1.4.7. *Dipeptidyl peptidase* (DPP-IV) *inhibitor* dan g*lucagon-like peptide-1* (GLP-1)

GLP-1 merupakan suatu hormon peptida yang dihasilkan oleh sel L di mukosa usus. Peptida ini disekresi oleh sel mukosa usus bila ada makanan yang masuk ke dalam saluran pencernaan. GLP-1 merupakan perangsang kuat pelepasan insulin dan sekaligus sebagai penghambat sekresi glukagon. Namun demikian, secara cepat GLP-1 diubah oleh enzim *dipeptidyl peptidase-4* (DPP-4), menjadi metabolit GLP-1-(9,36)-amide yang tidak aktif. Sekresi GLP-1 menurun pada DM tipe 2, sehingga upaya yang ditujukan untuk meningkatkan GLP-1 bentuk aktif merupakan hal rasional dalam pengobatan DM tipe 2. Peningkatan konsentrasi GLP-1 dapat dicapai dengan pemberian obat yang menghambat kinerja enzim DPP-4 (penghambat DPP-4), atau memberikan hormon asli atau analognya (analog incretin=GLP-1 agonis). Berbagai obat yang masuk golongan DPP-4 inhibitor, mampu menghambat kerja DPP-4 sehingga GLP-1 tetap dalam konsentrasi yang tinggi dalam bentuk aktif dan mampu merangsang pelepasan

repository.unisba.ac.id

insulin serta menghambat pelepasan glukagon (Perkeni, 2011:23). Contoh obat agonis GLP -1 yaitu exenatide, liraglutide dan inhibitor DPP-4 yaitu vildagliptin, sitagliptin (Dipiro, 2009:1226).

Vildagliptin diberi secara oral mungkin pada 50 mg sampai 100 mg per hari. Sitagliptin pun diberi secara oral pada 100 mg per hari kecuali terdapat insufisiensi ginjal. Dosis 50 mg dianjurkan jika bersihan kreatinin adalah 30 sampai kurang dari 50 mL/menit, atau 25 mg jika kurang dari 30 mL/menit. Efek samping kedua obat ini dapat ditoleransi dengan baik dan tidak menimbulkan efek samping Gastrointestinal (Dipiro, 2009:1226).

1.5. Penelitian Sebelumnya Mengenai Kulit Buah Salak Sebagai Hipoglikemik

Penggunaan kulit buah salak ini pada awalnya memang digunakan secara empiris oleh masyarakat. Kemudian penelitian ilmiah pun mulai dilakukan untuk mengetahui lebih lanjut mengenai aktivitas bahan ini. Penelitan pada kulit buah salak dilakukan oleh Kanon (2012:52) yaitu mengenai efektifitas ekstrak kulit buah salak untuk menurunkan kadar gula darah pada tikus yang diinduksi sukrosa, dimana pada penelitian tersebut terbukti bahwa kulit buah salak pada dosis 150 mg/kg BB dapat menurunkan gula darah. Penapisan fitokimia pun pernah dilakukan oleh Syahputra (2008) yang membuktikan bahwa kulit buah salak mengandung tannin dan flavonoid.

Aktivitas antidiabetes pada bahan tanaman diduga karena mengandung senyawa tannin yang memungkinkan bekerja sebagai astringen. Tannin

repository.unisba.ac.id

merupakan senyawa polifenol yang mempunyai kemampuan mengendapkan protein, karena tannin mengandung sejumlah kelompok fungsional ikatan yang kuat dengan molekul protein dan menghasilkan ikatan silang yang besar dan kompleks yaitu protein-tannin (Widodo, 2005:219).

Adapun kandungan flavonoid sebagai antioksidan dapat mengurangi stres oksidatif bagi penderita DM tipe 1 baik kronis maupun akut. Sebagian besar antioksidan dalam plasma dapat berkurang pada pasien DM tipe 2 dikarenakan komplikasi diabetes yang menyebabkan berbagai komplikasi antara lain aterosklerosis dan penyakit jantung koroner (Widowati, 2008:7).

1.6. Metode Uji Aktivitas Antidiabetes Pada Hewan Percobaan

Keadaan diabetes yang diujikan pada hewan percobaan dapat diinduksi dengan pankreatektomi dan penggunaan zat kimia atau diabetogen misalnya aloksan, streptozotosin, diaksosida. Namun yang lazim digunakan yaitu aloksan yang dapat menimbulkan hiperglikemik 2-3 hari. Uji efek antidiabetes dapat dilakukan dengan dua metode, yakni metode uji diabetes aloksan dan metode uji toleransi glukosa (Suryawati, 1993:15).

1.6.1. Metode uji dengan mekanisme perusakan sel-β pankreas (aloksan dan streptozotosin)

Aloksan dan streptozotosin secara luas digunakan untuk menginduksi diabetes pada hewan percobaan. Tindakan sitotoksik dari kedua agen diabetogenik tersebut dimediasi oleh spesies oksigen reaktif, namun, sumber generasi mereka berbeda dalam kasus aloksan dan streptozotosin. Aloksan adalah zat hidrofilik dan

repository.unisba.ac.id

tidak stabil. Waktu paruhnya pada pH netral dan 37° C adalah sekitar 1,5 menit dan lebih lama pada suhu yang lebih rendah. Ketika digunakan pada jumlah dosis yang tepat, aloksan ini dapat memungkinkan untuk merusak pankreas (Szkudelski, 2001:538).

Prinsip metode pemberian aloksan yaitu secara parenteral. Hewan uji diberi aloksan monohidrat pada dosis tunggal 70 mg/kg BB secara intravena pada bagian ekor untuk tikus atau mencit. Dosis yang diberikan secara intraperitonial yaitu 150 mg/kg BB pada tikus. Kemudian perkembangan hiperglikemia dipantau setiap hari. Pemberian obat antidiabetik oral dapat menurunkan kadar glukosa darah dibanding hewan kontrol positif (Suryawati, 1993:16 ; dan Szkudelski, 2001:538).

Tindakan aloksan di pankreas didahului oleh penyerapan cepat oleh sel-sel β, kemudian aspek lain adalah terkait pembentukan spesies oksigen reaktif. Aloksan membentuk siklus redoks dengan pembentukan radikal superoksida. Radikal ini menjalani dismutasi hidrogen peroksida. Radikal hidroksil yang sangat reaktif dibentuk oleh reaksi Fenton. Tindakan spesies oksigen reaktif dengan peningkatan besar-besaran simultan konsentrasi kalsium sitosol menyebabkan kerusakan yang cepat dari sel β. Pembentukan spesies oksigen reaktif didahului dengan adanya reduksi aloksan. Salah satu sasaran dari spesies oksigen reaktif adalah DNA dari pulau pankreas yang membuat fragmentasi dalam sel β yang terkena aloksan. Sebuah serapan serupa aloksan juga terjadi di hati. Namun, hati dan jaringan lain lebih tahan terhadap spesies oksigen reaktif dibandingkan

repository.unisba.ac.id

dengan sel β pankreas dan resistensi ini melindungi mereka terhadap toksisitas aloksan (Szkudelski, 2001:538).

Streptozotosin (2-deoksi-2-(3-(metil-3-nitrosoureido)-D glukopiranosa) disintesis oleh *Streptomycetes achromogenes* dan digunakan untuk menginduksi baik insulin dependent dan non insulin dependent diabetes mellitus. Pada tikus untuk model diabetes melitus, mekanisme streptozotosin (STZ) dalam memicu hiperglikemia dengan cara streptozotosin masuk ke dalam sel beta pankreas melalui reseptor yang sama dengan glukosa, yaitu GLUT-2 (Szkudelski, 2001:540).

Sebagai mekanisme perusakan awal, streptozotocin mampu menghilangkan respon sel beta pankreas terhadap glukosa. Dengan adanya STZ, diduga dapat menyebabkan terhalangnya ikatan glukosa dengan GLUT-2. Selanjutnya terjadi respon umpan balik yang dapat menyebabkan kerusakan dan hilangnya respon sel beta pankreas terhadap glukosa. Berdasarkan pengamatan morfologi terhadap tingkat kerusakan sel-sel beta pankreas menunjukkan bahwa tikus yang diinduksi dengan streptozotocin dosis 60 mg/kg BB menghasilkan tikus dengan keadaan DM sedang, karena masih terdapat sejumlah sel-sel beta. Dengan adanya kerusakan sel beta pankreas pada tubuh tikus akan mengakibatkan penurunan kadar insulin yang dihasilkan oleh tubuh (Szkudelski, 2001:641).

1.6.2. Metode uji toleransi glukosa

Prinsipnya yaitu hewan uji dipuasakan 20-24 jam, kemudian diberi larutan glukosa per oral setelah 30 menit pemberian sediaan uji. Pada awal percobaan sebelum pemberian obat, dilakukan pengambilan sampel darah vena untuk

repository.unisba.ac.id

pengukuran glukosa darah awal. Kemudian pengambilan sampel dilakukan kembali setelah perlakukan pada interval waktu tertentu. Sediaan glukosa yang diberikan 50% dengan dosis 1 g/kgBB. Pada toleransi glukosa, hiperglikemik hanya berlangsung beberapa jam setelah pemberian glukosa sebagai diabetogen (Suryawati, 1993:15).

Pada manusia, uji toleransi glukosa ditentukan dengan pemeriksaan kadar glukosa darah puasa lalu diberikan glukosa 75 gram (orang dewasa), atau 1,75 gram/kgBB (anak-anak), dilarutkan dalam air 250 mL dan diminum dalam waktu 5 menit. Kemudian pasien berpuasa kembali sampai pengambilan sampel darah untuk pemeriksaan 2 jam setelah minum larutan glukosa selesai (Perkeni, 2011:8).

Tujuan tes ini yaitu melihat kemampuan untuk mengatur kadar glukosa plasma agar tetap pada batas normal. Tes ini dapat digunakan untuk diagnosa diabetes awal secara pasti, namun tidak untuk yang memiliki manifestasi klinik diabetes dan hiperglikemik (Price, 1995:1260).

repository.unisba.ac.id