

BAB II LANDASAN TEORI

A. Tinjauan Pustaka

1. Biji Pala (*Myristica fragrans* Houtt)

a. Klasifikasi Ilmiah Tanaman Pala

Berdasarkan ilmu taksonomi, klasifikasi tanaman pala (*Myristica fragrans* Houtt) adalah sebagai berikut (Priyana, 2022) :

Kingdom	: Plantae
Subkingdom	: Tracheobionta
Divisi	: Spermatophyta
Kelas	: Dicotyledoneae
Ordo	: Magnoliales
Famili	: Myristicaceae
Genus	: <i>Myristica</i>
Spesies	: <i>Myristica fragrans</i> Houtt



Gambar 2. 1. Buah dan Biji Pala (Priyana, 2022)

b. Deskripsi Biji Pala

Pala (*Myristica fragans* Houtt) merupakan tanaman asli Indonesia yang berasal dari kepulauan Banda dan Maluku. Tanaman pala menyebar ke Pulau Jawa, pada saat perjalanan Marcopollo ke Tiongkok yang melewati pulau Jawa pada tahun 1271 sampai tahun 1295. Pembudidayaan tanaman pala terus meluas sampai ke Sumatera. Sampai saat ini daerah penghasil utama pala di Indonesia yaitu Kepulauan Maluku, Sulawesi Utara, Sumatera Barat, Nanggroe Aceh Darusalam, Jawa Barat dan Papua (Apriliya, 2019).

Biji pala (*Myristica fragans* Houtt) merupakan salah satu tanaman yang berkhasiat sebagai obat tradisonal yang memiliki nilai ekonomis dan multiguna. Biji Pala (*Myristica fragans* Houtt) mengandung senyawa fenol, terpenoid, flavonoid (Saraha *et al.*, 2019).

c. Morfologi Biji Pala

Pala (*Myristica fragans* Houtt) termasuk tumbuhan dari famili *Myristicaceae* (pala-palaan). Tumbuhan berbatang sedang dengan tinggi mencapai 18 m itu memiliki daun berbentuk bulat telur atau lonjong yang selalu hijau sepanjang tahun. Buahnya bulat berkulit kuning jika sudah tua, berdaging putih yang merupakan bahan manisan yang dikenal khas di Bogor. Bijinya berkulit tipis agak keras berwarna hitam kecokelatan yang dibungkus fuli berwarna merah padam. Isi bijinya putih, bila dikeringkan menjadi kecokelatan gelap dengan aroma khas mirip cengkeh (Rodianawati *et al.*, 2015).

Simplisia Biji pala (*Myristica fragrans* Houtt) memiliki bentuk bulat telur, warna cokelat kemerahan, bau khas, rasa agak pahit, pedas dan menimbulkan rasa kelat, panjang 2-3 cm, lebar 1,5-2 cm, permukaan luar berwarna cokelat muda, cokelat kelabu dengan bintik dan garis-garis kecil berwarna coklat tua atau cokelat tua kemerahan, permukaan luar juga beralur dangkal, membentuk anyaman seperti jala. Biji terdiri atas *endosperm* berwarna cokelat muda, diliputi oleh *perisperm* tipis berwarna cokelat tua, *perisperm* menembus *endosperm* dengan banyak lipatan, embrio kecil, terbenam didalam *endosperm*, terletak dekat liang biji (Apriliya, 2019).

d. Manfaat Biji Pala

Biji pala mempunyai khasiat cukup besar untuk menyembuhkan berbagai jenis penyakit. Dari daun hingga akarnya, tanaman ini berkhasiat sebagai penenang (*transquilizer*), ekspektoran, diuretik, antitusif, antipiretik, dan antiradang. Para ahli pengobatan cina dan penelitian di Amerika Serikat dan Indonesia mengindikasikan tanaman biji pala bisa dipakai untuk mengobati berbagai penyakit antara lain radang mata akut, kencing batu, panas tinggi pada anak-anak, cacingan, insomnia, bronkitis, dan herpes (Apriliya, 2019).

e. Kandungan Biji Pala

Biji pala (*Myristica fragrans* Houtt) mengandung metabolit primer (karbohidrat, lipid/asam lemak dan protein) mencapai 80% dari berat inti biji pala kering sedangkan sisanya merupakan metabolit sekunder yang

bersifat kimiawi beragam, komponen metabolit sekundernya antara lain tanin, terpenoid, flavonoid, dan senyawa fenol (Abourashed & El-Alfy, 2016).

Meninjau dari penelitian yang telah dilakukan oleh Panggabean dalam menguji kandungan pada tanaman pala, hasil penelitian beliau menunjukkan bahwa senyawa metabolit sekunder pada ekstrak etanol biji pala (*Myristica fragrans* Houtt) positif mengandung senyawa metabolit sekunder berupa alkaloid, flavonoid, steroid, saponin, tanin, dan fenolat (Panggabean *et al.*, 2019). Penelitian lainnya menyatakan bahwa hasil skrining fitokimia menggunakan ekstrak etanol pada biji pala terdapat kandungan senyawa fenol, terpenoid, flavonoid (Saraha *et al.*, 2019). Ada juga penelitian yang mengungkapkan bahwa pada ekstrak biji pala terdapat kandungan golongan terpenoid, alkaloid, dan flavonoid (Ginting dkk., 2017).

2. Kemampuan Antidiabetes Biji Pala

a. Mekanisme Kerja Flavonoid

Flavonoid diduga dapat menurunkan kadar gula darah karena mencegah kerusakan sel beta pankreas. Flavonoid dapat meningkatkan sensitivitas insulin dengan meningkatkan aktivitas enzim antioksidan yang menghambat apoptosis sel β tanpa mengubah proliferasi sel β pankreas. Antioksidan ini dapat mengikat radikal bebas sehingga mengurangi resistensi insulin (Ajie, 2015). Mekanisme lain adalah melalui penghambatan GLUT 2, pengangkut glukosa utama di usus.

Flavonoid juga menghambat fosfodiesterase, yang meningkatkan cAMP dalam sel beta pankreas, yang merangsang pelepasan protein kinase sehingga merangsang sekresi insulin (Munawwaroh dkk., 2022).

b. Mekanisme Kerja Alkaloid

Alkaloid memiliki kemampuan untuk meregenerasi sel beta pankreas yang rusak. Alkaloid juga dapat merangsang saraf simpatis sehingga meningkatkan sekresi insulin. Mekanisme kerja alkaloid dalam menurunkan gula darah adalah dengan meningkatkan transpor glukosa dalam darah, menghambat penyerapan glukosa oleh usus, meningkatkan sintesis glikogen dan menghambat sintesis glukosa, serta meningkatkan oksidasi glukosa (Larantukan dkk., 2014).

c. Mekanisme Kerja Tanin

Tanin memiliki aktivitas hipoglikemik dengan meningkatkan glikogenogenesis. Selain itu, tanin juga berperan sebagai *astringent* atau *chelating agent*, yang dapat mengecilkan membran sel epitel usus halus sehingga mengurangi penyerapan sari makanan, sehingga menghambat asupan gula, sehingga laju kenaikan gula darah tidak akan meningkat terlalu tinggi (Prameswari & Widjanarko, 2014).

d. Mekanisme Kerja Saponin

Saponin bekerja dengan menghambat aksi α -glukosidase, enzim dalam usus yang mengubah karbohidrat menjadi glukosa. Enzim penghambat α -glukosidase ini bertindak sebagai agen antihiperglikemik

dengan menghambat penyerapan glukosa dari usus kecil (Fiana & Oktaria, 2016).

e. Mekanisme Kerja Steroid dan Terpenoid

Senyawa steroid dan terpenoid bekerja untuk memperbaiki sel beta dan meningkatkan produksi insulin. Selain itu, senyawa tersebut memiliki mekanisme kerja sebagai antioksidan dengan menghambat pemicu stres oksidatif (Novalinda dkk., 2021).

3. Ekstraksi

Ekstraksi digambarkan sebagai proses pelarutan unsur-unsur kimia yang terkandung dalam suatu sampel dengan menggunakan pelarut yang sesuai dengan unsur-unsur penyusun yang diinginkan. Ekstraksi ini didasarkan pada perpindahan massa ke dalam dari komponen padat, mulai dari lapisan antarmuka dengan perpindahan dan selanjutnya difusi ke dalam pelarut (Ditjen POM, 2000; Nugrahwati, 2016).

Pemilihan metode ekstraksi disesuaikan dengan kandungan zat aktif dalam bahan yang akan disari. Metode ekstraksi secara umum dibagi menjadi dua cara, yaitu cara dingin dan cara panas (Ditjen POM, 2000).

a. Ekstrak

Ekstrak diuraikan sebagai sediaan cair yang diperoleh dengan cara mengekstraksi zat aktif dari simplisia nabati atau hewani dengan pelarut yang sesuai. Kemudian pelarut diuapkan dan serbuk yang tersisa diperlakukan sedemikian sehingga memenuhi baku yang telah ditetapkan (Ditjen POM, 2000; Nugrahwati, 2016).

b. Metode Ekstraksi Cara Dingin

1) Maserasi

Maserasi merupakan suatu proses penyarian yang sederhana. Maserasi dilakukan dengan cara merendam serbuk simplisia dalam cairan penyari. Cairan penyari atau pelarut akan menembus dinding sel dan masuk ke dalam rongga sel yang didalamnya mengandung zat aktif, kemudian zat aktif akan larut hal ini disebabkan adanya perbedaan konsentrasi antara larutan zat aktif yang ada didalam sel dengan yang ada diluar sel, maka larutan yang terpekat didesak keluar. Peristiwa tersebut berulang sehingga terjadi kesetimbangan konsentrasi. Teknik ataupun cara maserasi biasanya dipakai untuk penyarian simplisia yang mengandung zat aktif yang mudah larut didalam cairan penyari atau pelarut, tidak mengandung zat yang mudah mengembang didalam cairan penyari. Dalam proses penyarian dengan cara maserasi, perlu dilakukan pengadukan. Pengadukan diperlukan untuk meratakan konsentrasi larutan diluar butir serbuk simplisia, sehingga dengan pengadukan tersebut tetap terjaga adanya derajat perbedaan konsentrasi yang sekecil-kecilnya antara larutan di dalam sel dengan larutan di luar sel (Ditjen POM, 2000) dalam (Oktavian, 2021).

2) Perkolasi

Perkolasi diuraikan sebagai ekstraksi dengan pelarut yang selalu baru sampai sempurna (*exhaustive extraction*) yang umumnya dilakukan pada temperatur ruangan. Proses terdiri dari tahapan pengembangan bahan, tahap maserasi antara, tahap perkolasi sebenarnya (penetesan/penampungan ekstrak) terus menerus sampai diperoleh ekstrak (perkolat) yang jumlahnya 1-5 kali bahan (Ditjen POM, 2000; Zahara, 2018).

c. Metode Ekstraksi Cara Panas

1) Refluks

Refluks merupakan ekstraksi dengan pelarut pada temperatur titik didihnya, selama waktu tertentu dan jumlah pelarut terbatas yang relatif konstan dengan adanya pendingin balik. Umumnya dilakukan pengulangan proses pada residu pertama sampai 3-5 kali sehingga dapat termasuk proses ekstraksi sempurna (Ditjen POM, 2000; Zahara, 2018).

Metode ini digunakan untuk mengekstraksi bagian tanaman yang punya tekstur keras seperti batang, akar, biji dan herba. Metode refluks dipilih untuk simplisia yang tahan terhadap pemanasan. Untuk aliran air dan pemanas harus dijalankan sesuai dengan suhu pelarut yang digunakan (Najib, 2018).

2) Sokletasi

Sokletasi adalah ekstraksi kontinu menggunakan alat soklet, dimana pelarut akan terkondensasi dari labu menuju pendingin, kemudian jatuh membasahi sampel dan mengisi bagian tengah alat soklet. Tabung sifon akan terisi dengan larutan ekstraksi dan ketika mencapai bagian atas tabung sifon, larutan tersebut akan kembali ke dalam labu (Zahara, 2018).

3) Infusa

Infusa dilakukan pada suhu 90°C dengan menggunakan air sebagai pelarut 15 – 20 menit. Infusa dapat dilakukan dengan merendam sampel dalam wadah, dapat dilakukan pada sampel segar atau simplisia. Cara infusa merupakan cara pembuatan sediaan herbal yang sederhana dan infusnya dapat disajikan panas maupun dingin (Najib, 2018) dalam (Oktavian, 2021).

4) Dekokta

Metode dekokta dengan infusa hampir sama pada proses penyarian. Perbedaan terletak pada lamanya waktu pemanasan. Metode dekokta memerlukan waktu yang lebih lama dibandingkan metode infusa, yaitu 30 menit dihitung setelah suhu mencapai 90° C (Ditjen POM, 2000; Zahara, 2018).

5) Digesti

Digesti adalah maserasi kinetik (dengan pengadukan kontinu) yang secara umum dilakukan pada suhu 40-50°C atau

lebih tinggi dari suhu ruangan (kamar) (Ditjen POM, 2000; Zahara, 2018).

4. Fraksinasi

Fraksinasi berasal dari kata *fraction* atau bagian, secara harfiah dapat diartikan sebagai suatu mekanisme untuk mengatur atau memisahkan suatu kelompok/satuan menjadi beberapa bagian atau lebih sederhananya dapat dikatakan sebagai proses pembagian kelompok. Ekstrak bahan tumbuhan dapat mengandung puluhan atau ratusan senyawa. Fraksinasi bertujuan untuk mendapatkan fraksi (bagian) tertentu dari ekstrak, dimana fraksi ini merupakan fraksi aktif yang perlu dipisahkan dari fraksi lain yang kurang aktif. Tujuan lainnya adalah untuk mendapatkan ekstrak yang lebih murni, sehingga perlu dilakukan penghilangan senyawa-senyawa pencemar atau pengganggu lainnya. Fraksinasi juga diperlukan saat mengisolasi atau mengisolasi metabolit sekunder individu (A. Nugroho, 2017).

a. Fraksinasi Dengan Ekstraksi Cair-Cair

Fraksinasi dengan metode ekstraksi cair-cair adalah pemisahan sekelompok senyawa dalam sebuah ekstrak yang telah dilarutkan dengan suatu pelarut dengan cara menambahkan jenis pelarut lain yang polaritasnya berbeda dan tidak dapat bercampur antara keduanya (*immiscible*) dengan menggunakan labu pemisah.

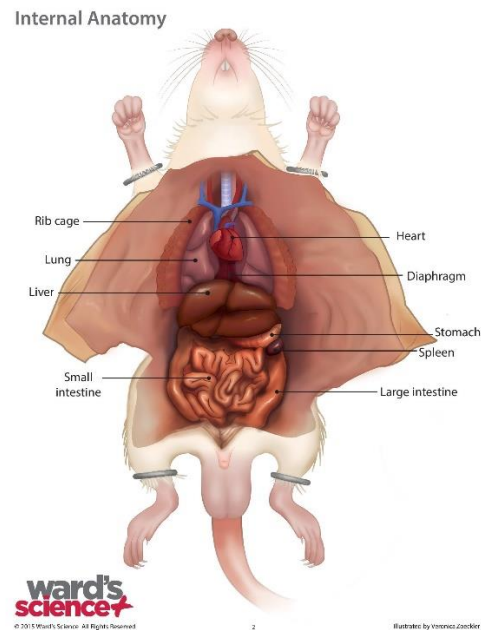
Dua pelarut yang berbeda sifat, polaritas, dan masa jenisnya pada sebuah sistem dalam labu pemisah menyebabkan terbentuknya dua fase yang terpisah pada bagian atas dan bawah. Dua fase

tersebut terbentuk setelah kedua pelarut beserta ekstrak dicampur dengan cara dikocok dan kemudian didiamkan selama beberapa saat. Bagian atas ditempati oleh pelarut yang memiliki masa jenis lebih rendah dan bagian bawah ditempati oleh pelarut dengan masa jenis lebih tinggi. Senyawa dari ekstrak tersebut akan terpisah dengan dua kecenderungan mengikuti kedekatan sifat dari senyawa dengan pelarutnya. Sejumlah senyawa akan bersatu bersama fase bagian atas dan yang lainnya akan menyatu dengan fase bagian bawah. Setelah fraksi terpisah maka dilanjutkan dengan pengentalan atau pengeringan fraksi dengan cara evaporasi untuk memisahkan pelarut dari fraksi ekstraknya menggunakan evaporator (A. Nugroho, 2017).

5. Anatomi Fisiologi Pankreas

Pankreas adalah salah satu organ tubuh manusia yang memiliki ukuran panjang 12-15 cm dan tebal 2,5 cm. Pankreas terletak di rongga retroperitoneal. Pankreas berada di bawah dan di belakang lambung (Sherwood, 2016).

Pankreas memiliki tiga bagian yaitu kepala pankreas, badan pankreas, dan ekor pankreas. Kepala pankreas berada di sebelah kanan rongga abdomen tepatnya di dalam lekukan *duodenum*. Badan pankreas adalah bagian utama dari pankreas yang letaknya di belakang lambung. Ekor pankreas terletak di sebelah kiri berbentuk runcing dan menyentuh dengan organ limpa (Pearce, 2013).



Gambar 2. 2. Anatomi Tikus (Dolenšek dkk., 2015)

Pankreas diperdarahi oleh beberapa pembuluh darah. Dari *aorta abdominalis*, perdarahan ke pankreas dimulai dari *truncus coelicalus* yang kemudian terbagi menjadi arteri *hepatica communis* dan arteri *splénica*. Kedua arteri tersebut akan terbagi-bagi menjadi beberapa pembuluh darah yang lebih kecil. Cabang arteri *hepatica communis* cenderung mengalir bagian kepala pankreas, sementara cabang arteri *splénica* cenderung mengalir bagian badan dan ekor pankreas (Paulsen & Waschke, 2013).

a. Fungsi Pankreas

Fungsi pankreas terdiri dari fungsi eksokrin dan endokrin. Fungsi eksokrin pada pankreas akan menyebabkan pencernaan dimulai dengan mengarahkan enzim pencernaan ke *duodenum*. Dua jenis sel utama yang menjalankan fungsi ini yaitu sel α -sinar dan sel duktus. Sel α -sinar memiliki fungsi khusus untuk mensintesis,

menyimpan, dan mensekresi enzim pencernaan. Sel duktus akan menghasilkan energi berupa ATP yang dibutuhkan mitokondria pada saat transportasi ion dan membentuk sistem duktus (Pandol, 2015).

Fungsi endokrin pankreas adalah menghasilkan hormon insulin dan hormon glukagon yang dihasilkan oleh pulau Langerhans. Pulau Langerhans berukuran 76 x 175 mikrometer, berbentuk lonjong dan tersusun atas gugusan sel. Pulau Langerhans pankreas pada manusia adalah sekitar 1 hingga 2 juta. Pulau kecil membentuk sekitar 2% dari volume kelenjar dan lebih banyak tersebar di bagian ekor daripada di tubuh dan kepala. Pulau sel Langerhans manusia terdiri dari beberapa jenis sel utama, termasuk sel alfa, sel beta, sel delta, dan sel pankreas polipeptida. Sel β memiliki fungsi memproduksi hormon insulin. Sel-sel ini merupakan komponen utama pulau Langerhans, terhitung 60-75%, terletak di tengah pulau, dikelilingi oleh sekitar 20% sel α , jarang ditemui sel delta dan sel PP (Ganong, 2008).

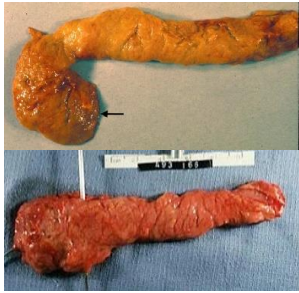

Hormon glukagon diproduksi oleh sel alpha banyak ditemukan di punggung (dorsal) pankreas, sedangkan dalam proses produksi somatostatin dilakukan oleh sel delta dan polipeptida pankreas disekresikan oleh sel PP. Hormon yang berperan dalam mengatur metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein yaitu insulin dan glukagon. Insulin dapat meningkatkan kadar glikogen

(simpanan glukosa), asam lemak, asam amino, dan memiliki sifat anabolik. Glukagon memiliki sifat katabolik dengan mengembalikan aliran glukosa ke dalam darah dari tempat penyimpanan, sedangkan hormon somatostatin berfungsi dalam mengendalikan sekresi sel-sel pulau Langerhans (Ganong, 2008).

b. Perbedaan Pankreas Manusia dengan Tikus

Dikutip dari Rahmawati (2019), terdapat perbedaan antara pankreas normal pada manusia dan tikus. Dilansir dari Dolenšek J (2015) terdapat beberapa perbedaan struktur pada pankreas. Perbedaan tersebut tercantum dalam tabel berikut ini :

Tabel 2. 1. Perbedaan Pankreas Manusia dan Tikus

No	Aspek	Manusia	Tikus
1	Gambar	 <p><i>Gambar 2. 3. Pankreas Manusia (Longnecker, 2014)</i></p>	 <p><i>Gambar 2. 4. Pankreas Tikus (Longnecker, 2014)</i></p>
2	Makroskopis	Terdiri dari kepala, badan, dan ekor pankreas	Terdiri dari tiga lobus yang kurang bisa didefinisikan, yaitu lobus gaster, lobus duodenal, dan lobus splenik

3	Mikroskopis	<ol style="list-style-type: none"> 1. Lobulus pankreas pada bagian eksokrin lebih besar 2. Sel-sel di dalam pulau endokrin tersusun secara difus atau tersebar 3. Gambaran pulau endokrin sama besarnya 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Lobulus pankreas pada bagian eksokrin lebih kecil 2. Sel-sel di dalam pulau endokrin memiliki pola <i>mantle-core</i> 3. Gambaran pulau endokrin sama besarnya
---	-------------	--	---

Dengan gambaran tersebut, maka pankreas tidak terlalu berbeda antara manusia dengan tikus. Sehingga tikus dapat menjadi pilihan tepat untuk menjadi hewan coba penelitian dengan hasil yang bisa diimplementasikan kepada manusia (Rahmawati, 2019).

c. Regenerasi Pankreas

Sebagai salah satu organ manusia, pankreas memiliki kemampuan regenerasi sendiri, sehingga pankreas dapat memperbaiki dirinya saat terjadi jejas. Dikutip dari Safithri (2017) terdapat empat tahap regenerasi yang dilakukan oleh pankreas, yaitu:

- 1) Neogenesis: pembentukan sel baru dengan memanfaatkan sel progenitor pulau langerhans dan sel progenitor duktus endokrin.
- 2) Diferensiasi: perubahan sel yang dilakukan oleh sel punca embrionik dan sel punca dewasa.
- 3) Replikasi: Proliferasi yang dilakukan oleh sel β pankreas matur.

- 4) Transdiferensiasi: perubahan yang dilakukan oleh sel progenitor liver atau eksokrin pankreas (Safithri, 2017).

6. Metabolisme Karbohidrat

a. Glikolisis

Glikolisis merupakan proses pemecahan glukosa menjadi piruvat atau asam laktat. Jalur ini terjadi pada otot untuk menghasilkan energi. Regulasi glikolisis terjadi melalui aksi insulin dan glukagon. Glikolisis diaktifkan oleh fruktosa 2,6-bifosfat, yang meningkat ketika kadar insulin darah naik dan kadar glukagon darah turun. Fruktosa 2,6-bifosfat diproduksi di jaringan oleh fosfofruktokinase-2/fruktosa 2,6-bifosfatase. Peningkatan insulin dan glukagon dalam darah terjadi setelah makan. Enzim mengalami defosforilasi, aktivitas fosfofruktokinase meningkat, enzim ini mensintesis fruktosa 2,6 bifosfat dari fruktosa 6-fosfat dan ATP (Zahara, 2018).

b. Glikogenesis

Glikogenesis merupakan sintesis atau pembentukan glikogen dari glukosa. Pembentukan glikogen (glikogenesis) terjadi di hampir semua jaringan, tetapi paling banyak terdapat di hati dan otot. Glikogen terutama dipecah menjadi glukosa 1-fosfat, yang kemudian diubah menjadi glukosa 6-fosfat. Glikogen adalah sumber bahan bakar yang sangat penting untuk otot ketika permintaan ATP meningkat. Glikogen di hati adalah sumber glukosa utama dan

langsung untuk mempertahankan kadar gula darah. Di hati, glukosa 6-fosfat dari glikogen dihidrolisis menjadi glukosa oleh glukosa 6-fosfatase, enzim yang hanya ditemukan di hati dan ginjal (Zahara, 2018).

c. Glukoneogenesis

Glukoneogenesis merupakan pembentukan glukosa dari asam amino dan gliserol dari lemak. Pertama, asam amino dideaminasi sebelum memasuki siklus asam sitrat (Krebs). Proses ini terjadi ketika cadangan glikogen tubuh menurun di bawah nilai normal. Diperkirakan sekitar 60% asam amino dalam protein manusia dapat dengan mudah diubah menjadi piruvat dan glukosa, sedangkan struktur kimia 40% sisanya membuatnya sulit dikonversi. Hipoglikemia merangsang glukoneogenesis. Terutama di hati, pelepasan kortisol memobilisasi protein sehingga dapat dipecah menjadi asam amino untuk glukoneogenesis. Tiroksin juga dapat meningkatkan laju glukoneogenesis (Ezekia, 2017).

7. Diabetes Mellitus

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit kronis atau gangguan metabolisme dengan faktor ganda, ditandai dengan hiperglikemia di dalam tubuh, disertai penurunan fungsi insulin sehingga menyebabkan gangguan metabolisme karbohidrat, protein, dan lipid. Penurunan fungsi insulin diakibatkan oleh produksi insulin yang tidak mencukupi atau terganggu oleh

sel beta pankreas, atau dari penurunan respons sel tubuh terhadap insulin (Yosmar dkk., 2018).

a. Klasifikasi

Diabetes melitus (DM) dibagi menjadi beberapa tipe, terdapat empat tipe diabetes melitus, yaitu :

- 1) Diabetes melitus tipe 1, disebabkan oleh destruksi sel β dan kebanyakan menyebabkan defisiensi insulin absolut. Biasanya disebabkan keadaan autoimun dan idiopatik dimana sel - sel imun menyerang sel - sel pankreas yang memproduksi insulin. Hal ini menyebabkan pankreas tidak dapat menghasilkan sejumlah insulin yang dibutuhkan.
- 2) Diabetes melitus tipe 2, disebabkan mulai dari resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai defek sekresi insulin disertai resistensi insulin. Sel beta pankreas tidak dapat mensekresi insulin yang cukup untuk menyeimbangi resistensi insulin. Penyebab munculnya DM tipe 2 masih belum dapat ditentukan, tetapi terdapat beberapa faktor resiko terbesar yang dapat menyebabkan resistensi insulin pada DM tipe 2 yakni; kegemukan, gizi buruk, kurangnya beraktivitas, riwayat DM gestasional, riwayat keluarga DM dan usia lanjut.
- 3) Diabetes tipe lain, penyebabnya bervariasi, yaitu defek genetik fungsi sel β , defek genetik kerja insulin, penyakit eksokrin pankreas, endokrinopati, efek samping obat atau zat kimia,

infeksi, kelainan imunologi, dan sindrom genetik lain yang berkaitan dengan diabetes melitus.

- 4) Diabetes melitus gestasional, oleh keadaan kehamilan dan diderita oleh ibu hamil biasanya muncul pada minggu ke-24 kehamilan (trimester 2 dan 3). Gejala susah dibedakan dengan gejala kehamilan pada umumnya. Sangat disarankan untuk melakukan skrining kadar glukosa oral, khususnya untuk perempuan yang mempunyai resiko tinggi menderita DM dan wanita hamil di usia kehamilan 24 – 28 minggu kehamilan. Wanita hamil yang memiliki kadar glukosa darah yang tinggi cenderung untuk memiliki bayi obesitas (makrosomia) dan tingginya tekanan darah dapat menyebabkan persalinan pervaginal menjadi lebih susah dan berbahaya (Mantur, 2022).

b. Epidemiologi

Berdasarkan data IDF (*International Diabetes Federation*) edisi ke-10 tahun 2021, Indonesia menempati urutan ke-5 di dunia dan menempati urutan ke-2 di wilayah pasifik timur setelah Tiongkok dalam jumlah penderita DM terbanyak yaitu sebanyak 19,5 juta jiwa pada rentang umur 20 sampai 79 tahun (Boulton *et al.*, 2021).

Berdasarkan hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) yang dilaksanakan pada tahun 2018 melakukan pengumpulan data penderita diabetes melitus pada penduduk berumur ≥ 15 tahun

dengan mengacu pada kriteria konsesus Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI) yang mengadopsi kriteria *American Diabetes Association* (ADA). Hasil tersebut menunjukkan bahwa prevalensi diabetes melitus di Indonesia yang terdiagnosis dokter pada usia ≥ 15 tahun sebesar 2%. Angka ini menunjukkan peningkatan dibandingkan prevalensi diabetes melitus pada penduduk usia ≥ 15 tahun pada data Riskesdas (2013) sebesar 1,5% (Kemenkes RI, 2020).

Kebanyakan provinsi di Indonesia mengalami peningkatan prevalensi diabetes, kecuali provinsi Nusa Tenggara Timur. Berdasarkan data Riskesdas (2018), Nusa Tenggara Timur menempati posisi provinsi dengan prevalensi diabetes terendah sebesar 0,9%. Provinsi DKI Jakarta menempati posisi tertinggi dengan prevalensi sebesar 3,4%. Data prevalensi ini diperoleh dari hasil diagnosis dokter yang sangat ditentukan oleh kepatuhan dalam pencatatan rekam medis (Kemenkes RI, 2020).

Ditinjau dari kelompok usia, kelompok usia 55-64 tahun memiliki jumlah penderita diabetes tertinggi. Pada kelompok usia ini, proporsi penderita diabetes mencapai 6,3%. Dari perspektif gender, diabetes lebih sering terjadi pada wanita. Sebanyak 1,8% penderita diabetes adalah wanita dan 1,2% adalah pria. Sementara itu, dari sisi tempat tinggal, proporsi penduduk perkotaan yang menderita diabetes mencapai 1,9% dari total jumlah penderita, dan

1% di pedesaan. Dilihat dari riwayat pendidikan terakhir, sebagian besar penderita diabetes berasal dari penduduk lulusan D1/D2/D3/PT yaitu sebesar 2,8% dari total jumlah penderita. Sedangkan dari segi pekerjaan, 4,2% penderita diabetes berlatar belakang PNS/TNI/Polri/BUMN/BUMD (Kemenkes RI, 2020).

c. Patofisiologi Diabetes Melitus

Ketika sel beta pankreas rusak, lebih sedikit insulin yang diproduksi. Insulin menurunkan kadar gula darah dengan menyimpannya sebagai glikogen dalam sel otot dan sel hati dan sebagai trigliserida dalam sel lemak. Ketika insulin tidak cukup, glukosa dalam darah tidak dapat disimpan dalam sel-sel ini. Pada diabetes tipe 2, ada kondisi yang disebut resistensi insulin, di mana reseptor insulin yang didistribusikan ke banyak sel rusak. Hal ini menyebabkan sel gagal merespon aksi insulin, menunjukkan gejala yang sama seperti kekurangan insulin (Guyton, 2014).

Sel beta pankreas juga menghasilkan asam gamma-aminobutyric (GABA), yang menghambat kerja sel alfa pankreas untuk menghasilkan glukagon. Bila terjadi kerusakan, GABA ini berkurang sehingga sel alfa pankreas dapat memproduksi glukagon tanpa ada hambatan. Keadaan tersebut memperparah peningkatan kadar glukosa darah karena glukagon akan memecah glikogen hati dan otot menjadi glukosa dan trigliserida sel adiposa menjadi asam lemak bebas (Guyton, 2014).

d. Gejala Klinis Diabetes Melitus

Gejala klinis diabetes melitus yang sering muncul pada pasien diabetes, yakni :

- 1) Gejala awal dari diabetes adalah poliuria yang muncul bila kadar glukosa darah berada di atas 160 -180 mg/dL. Air kemih akan mengeluarkan kadar glukosa darah yang tinggi tersebut. Semakin tinggi kadar gula dalam darah maka akan semakin banyak pula air kemih yang diproduksi oleh ginjal. Akibatnya penderita diabetes sering kencing karena produksi air kemih yang banyak.
- 2) Bila pasien terlalu sering kencing maka tubuh akan kekurangan cairan, sehingga pasien tersebut merasa kehausan dan membutuhkan minum yang banyak (polidipsi).
- 3) Polifagi (banyak makan) dikarenakan menurunnya kemampuan insulin dalam mengelola glukosa dalam tubuh menjadi energi maka pasien cenderung akan merasa cepat lapar dan meningkatnya keinginan untuk makan.
- 4) Menurunnya berat badan disebabkan karena tubuh memecah cadangan energi alternatif dalam tubuh salah satunya adalah lemak (Fatimah, 2015).

e. Diagnosis Diabetes Melitus

Diagnosis diabetes melitus ditegakkan atas dasar pemeriksaan kadar glukosa darah dan HbA_{1c}. Pemeriksaan glukosa

darah yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa secara enzimatis dengan bahan plasma darah vena. Pemantauan hasil pengobatan dapat dilakukan dengan glukometer. Diagnosis tidak dapat ditegakkan atas dasar adanya glukosuria. Berbagai keluhan dapat ditemukan pada pasien DM. Kecurigaan adanya DM perlu dipikirkan apabila terdapat keluhan seperti:

- 1) Keluhan klasik DM: poliuria, polidipsia, polifagia dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya.
- 2) Keluhan lain: lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur, dan disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulva pada wanita (Perkeni, 2021).

Berdasarkan Pedoman Pengelolaan Diabetes Melitus Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI), terdapat kriteria dalam diagnosis diabetes melitus, seperti :

- 1) Pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL. Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam; atau
- 2) Pemeriksaan glukosa plasma ≥ 200 mg/dL 2-jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram; atau
- 3) Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dL dengan keluhan klasik atau krisis hiperglikemia; atau
- 4) Pemeriksaan HbA_{1c} $\geq 6,5\%$ dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh *National Glycohaemoglobin*

Standarization Program (NGSP) dan Diabetes Control and Complications Trial assay (DCCT) (Perkeni, 2021).

f. Pengobatan Diabetes Melitus

Pada dasarnya ada 3 cara pengobatan DM yaitu diet, olah raga dan obat-obatan. Untuk mengobati DM, obat-obatan hanya sebagai pelengkap diet. Obat-obatan hanya diperlukan jika pola makan yang optimal gagal mengendalikan kadar gula darah. Peran diet dalam pengobatan diabetes sangat besar, oleh karena itu jika diet saja tidak berhasil, insulin dapat diberikan, dan obat antidiabetik oral hanya diberikan kepada pasien saat benar-benar dibutuhkan (Gansiwara dkk., 1995).

1) Insulin

Insulin merupakan obat utama untuk diabetes melitus tipe 1 dan obat untuk beberapa jenis diabetes melitus tipe 2. Sediaan insulin tersedia dalam bentuk obat suntik yang umumnya dikemas dalam bentuk vial. Mekanisme kerja insulin adalah menurunkan kadar glukosa darah dengan merangsang ambilan glukosa perifer dan menghambat produksi glukosa hepatic. Insulin memiliki waktu paruh sekitar 5-6 menit pada manusia normal, yang diperpanjang pada penderita diabetes yang mengembangkan antibodi insulin (Sukandar dkk., 2008).

Untuk terapi, ada berbagai jenis sediaan insulin yang tersedia, yang terutama berbeda dalam hal mula kerja (*onset*) dan masa kerjanya (*duration*). Sediaan insulin untuk terapi dapat digolongkan menjadi 7 kelompok, yaitu:

- a) Insulin kerja cepat (*Rapid-acting insulin*)
- b) Insulin kerja pendek (*Short-acting insulin*)
- c) Insulin kerja menengah (*Intermediate-acting insulin*)
- d) Insulin kerja panjang (*Long-acting insulin*)
- e) Insulin kerja ultra panjang (*Ultra long-acting insulin*)
- f) Insulin campuran tetap, kerja pendek dengan menengah dan kerja cepat dengan menengah (*Premixed insulin*)
- g) Insulin campuran tetap, kerja ultra panjang dengan kerja cepat (Perkeni, 2021).

2) Obat Oral Antidiabetik

a) Golongan Sulfonilurea

Obat golongan ini bekerja merangsang sekresi insulin di kelenjar pankreas, hanya efektif apabila sel-sel β Langerhans pankreas masih dapat memproduksi. Penurunan kadar glukosa darah yang terjadi setelah pemberian senyawa sulfonilurea disebabkan perangsangan sekresi insulin oleh kelenjar pankreas. Sifat perangsangan ini berbeda dengan perangsangan oleh glukosa, karena

ternyata pada saat glukosa (atau kondisi hiperglikemia) gagal merangsang sekresi insulin, senyawa-senyawa obat ini masih mampu meningkatkan sekresi insulin. Oleh karena itu, sulfonilurea sangat berguna bagi penderita diabetes yang pankreasnya masih memproduksi insulin tetapi sekresinya tersumbat karena suatu alasan. Untuk pasien dengan kerusakan sel β Langerhans pankreas, sulfonilurea oral tidak efektif. Pada dosis tinggi, sulfonilurea menghambat degradasi insulin di hati. Sulfonilurea diserap dengan baik dari usus dan dapat dikonsumsi secara oral. Setelah diserap, obat tersebut tersebar di seluruh cairan ekstraseluler. Dalam plasma sebagian terikat pada protein plasma terutama albumin (70-90%) (Kovy, 2019).

b) Golongan Biguanida

Obat golongan biguanida bekerja langsung pada hati (hepar), dengan menurunkan produksi glukosa hati. Senyawa-senyawa golongan biguanida tidak merangsang sekresi insulin, dan hampir tidak pernah menyebabkan hipoglikemia. Satu-satunya senyawa biguanida yang masih dipakai sebagai obat hipoglikemik oral saat ini adalah metformin. Metformin masih banyak dipakai di beberapa negara termasuk Indonesia, karena frekuensi terjadinya

asidosis laktat cukup sedikit asal dosis tidak melebihi 1700 mg/hari dan tidak ada gangguan fungsi ginjal dan hati (Kovy, 2019).

c) Golongan Inhibitor α -Glukosidase

Obat ini bekerja dengan cara menghambat enzim alfa-glukosidase pada lapisan usus kecil. Fungsi alfa-glukosidase (maltase, isomaltase, glukomaltase, dan sukrase) adalah menghidrolisis oligosakarida pada dinding usus halus. Menghambat enzim ini dapat secara efektif mengurangi pencernaan dan penyerapan karbohidrat kompleks, sehingga mengurangi kenaikan kadar gula darah setelah makan pada pasien diabetes. Senyawa penghambat alfa-glukosidase juga menghambat alfa-amilase pankreas, yang berperan menghidrolisis polisakarida dalam lumen usus halus. Obat ini diminum dan biasanya diberikan dengan dosis 150-600 mg/hari. Obat ini efektif pada pasien dengan diet tinggi karbohidrat dan kadar glukosa darah puasa di bawah 180 mg/dl. Obat ini hanya mempengaruhi kadar gula darah saat makan, bukan setelah makan (Kovy, 2019).

d) Golongan Tiazolidindion (TZD)

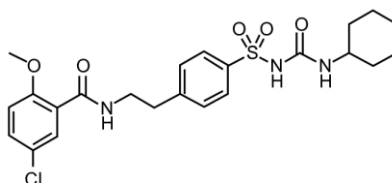
Obat ini bekerja meningkatkan kepekaan tubuh terhadap insulin dengan jalan berikatan dengan PPAR γ

(peroxisome proliferator activated receptor-gamma) di otot, jaringan lemak, dan hati untuk menurunkan resistensi insulin. Senyawa TZD juga menurunkan kecepatan glikoneogenesis (Kovy, 2019).

e) Golongan Miglitinida dan Turunan Fenilalanin

Obat hipoglikemik generasi baru yang mekanisme 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 (Kovy, 2019).

8. Glibenklamid



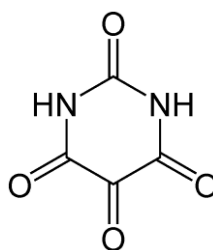
Gambar 2. 5. Struktur Glibenklamid (Govindankutty et al., 2017)

Glibenklamid (gliburid) merupakan salah satu obat untuk terapi diabetes melitus tipe 2 golongan sulfonilurea. Golongan sulfonilurea menjadi pilihan populer terapi lini pertama untuk pasien diabetes melitus tipe 2 yang tidak mengalami obesitas. Mekanisme kerja glibenklamid yaitu merangsang sekresi hormon insulin pada sel beta pankreas. Interaksi dengan *ATP-sensitive K channel* pada sel beta menyebabkan depolarisasi membran

sehingga kanal Ca akan terbuka. Terbukanya kanal Ca menyebabkan ion Ca^{2+} masuk ke dalam sel beta yang kemudian merangsang granula yang berisi insulin dan akan terjadi sekresi insulin (Suherman, 2007).

9. Aloksan

Aloksan adalah suatu substrat yang berdasarkan strukturnya merupakan derivat pirimidin sederhana. Nama aloksan diperoleh dari penggabungan kata alantoin dan oksalurea (asam oksalurik). Nama kimiawi dari aloksan adalah 2,4,5,6- tetraoxypirimidin; 2,4,5,6-pirimidinetetron; 1,3-Diazinan-2,4,5,6-tetron (IUPAC) dan asam Mesoxalylurea 5 oxobarbiturat, sedangkan rumus kimia aloksan adalah $\text{C}_4\text{H}_2\text{N}_2\text{O}_4$. Aloksan murni diperoleh dari oksidasi asam urat oleh asam nitrat. Aloksan adalah senyawa kimia tidak stabil dan bersifat hidrofilik. Waktu paruhnya pada pH 7,4 dan suhu 37°C adalah 1,5 menit (Mantur, 2022).



Gambar 2. 6. Struktur Kimia Aloksan (Rochmawati, 2018)

Pemberian aloksan dalam hewan uji merupakan salah satu cara untuk menghasilkan keadaan diabetes eksperimental (hiperglikemik) pada hewan uji. Tikus akan mengalami hiperglikemik dengan menginjeksikan 120 – 150 mg/kgBB (Rochmawati, 2018).

Aloksan yang masuk ke dalam tubuh dapat memicu pembentukan ROS (*Reactive Oxygen Species*) yang merupakan faktor penting pada

kerusakan sel beta pankreas. Kerusakan ini bisa berakhir dengan kondisi hiperglikemia. Sel beta pankreas yang rusak oleh aloksan dapat memicu pembentukan senyawa oksigen reaktif. Pembentukan ini berpengaruh besar terhadap peningkatan modifikasi lipid, DNA, dan protein. Aloksan merusak jaringan diawali dengan penyerapan zat-zat aloksan oleh sel-sel beta pankreas. Kemampuan dan kecepatan sel-sel beta pankreas ini akan menentukan sifat diabetogenik dan toksik aloksan. Penyerapan ini juga dapat terjadi pada hati atau jaringan lain tetapi jaringan tersebut relatif lebih resisten dibanding sel-sel beta pankreas. Terjadi peningkatan kadar glukosa darah dalam 72 jam dikarenakan penurunan produksi insulin. Mekanisme aloksan secara *in vitro* membuktikan bahwa terdapat pengeluaran ion kalsium dari mitokondria setelah diinduksi aloksan yang menyebabkan terganggunya proses oksidasi sel. Akibatnya terjadi gangguan homeostasis yang dapat menyebabkan kematian sel (Mantur, 2022).

10. Na-CMC

Natrium karboksimetilselulosa atau Na-CMC adalah turunan selulosa dikarboksimetilasi. Na-CMC dapat digunakan sebagai *gelling agent*, matriks, dan dapat digunakan dalam pembuatan obat luka dalam, perawatan kulit, serta sebagai mukoadhesif, dan menyerap kelembaban dan keringat transepidermal (Khairany dkk., 2015).

11. Anestesi

Anestesi lokal adalah obat yang menghambat transmisi saraf ketika dioleskan ke jaringan saraf dalam konsentrasi yang cukup. Contoh anestesi

lokal adalah kokain dan ester asam para-aminobenzoat (PABA), yaitu prokain dan lidokain. Kemudian menggunakan anestesi pada hewan percobaan seperti tikus. Biasanya anestesi yang digunakan antara lain eter, kloralose, uretan, nembutal, pentoparbital na, heksobarbita. Rute pemberiannya dapat inhalasi, intraperitoneal atau intravena (Oktavian, 2021).

a. Teknik Anastesi Lokal

1) Anastesi Lokal Metode Permukaan

Efek anestesi ini tercapai ketika anestetika lokal ditempatkan di daerah yang ingin dianestesi.

2) Anastesi Lokal Metode Regnier

Mata normal merespon dengan refleks mata (berkedip) saat kornea disentuh. Jika bius lokal diterapkan, refleks mata akan muncul setelah menyentuh kornea beberapa kali sebanding dengan kekuatan anestesi dan jumlah sentuhan yang diberikan. Tidak adanya refleks okular setelah 100 sentuhan kornea dianggap sebagai tanda anestesi total.

3) Anastesi Lokal Metode Infiltrasi

Kehilangan sensasi pada struktur sekitarnya disebabkan oleh anestetika lokal yang disuntikkan ke dalam jaringan.

4) Anastesi Lokal Metode Konduksi

Respon anestesi lokal yang disuntikkan ke dalam jaringan dilihat dari ada atau tidaknya respon Haffner. Respon Haffner

merupakan refleks tikus jika ekornya dijepit, maka terjadi respon angkat ekor atau tikus bersuara (Dr. Refdanita dkk., 2018).

b. Cara Meng-anestesi

Hewan yang digunakan dalam penelitian harus dikorbankan dengan eutanasia atau kematian, agar hewan tersebut mati dengan penderitaan sesedikit mungkin. Salah satu metode yang digunakan adalah membius hewan dengan menempatkannya dalam wadah tertutup berisi eter. Tuangkan eter di atas kapas dan tempatkan di wadah kedap udara, lalu masukkan hewan ke dalam wadah dan diamkan sebentar di wadah kedap udara. Didalam menggunakan eter sebaiknya anda menggunakan masker untuk mencegah terhirupnya uap eter tersebut. Saat hewan kehilangan kesadaran, keluarkan hewan dan tempatkan serta tutupi dengan kain (Stevani, 2016).

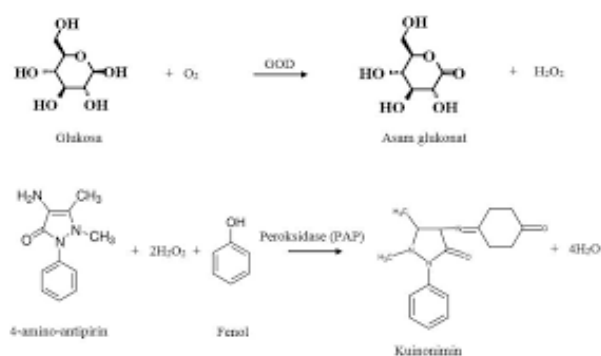
c. Euthanasia Tikus Yang Baik

Cara fisik dilakukan dengan dislokalisasi leher. Proses dislokasi dilakukan dengan cara :

- 1) Tangan kiri memegang leher hingga kepala atas tikus, tangan kanan memegang bagian pangkal ekor tikus.
- 2) Tarik bagian kepala dan pangkal ekor hingga terjadi dislokasi tulang leher.
- 3) Pastikan hewan uji telah mati dan kemudian hewan uji dikubur (Stevani, 2016).

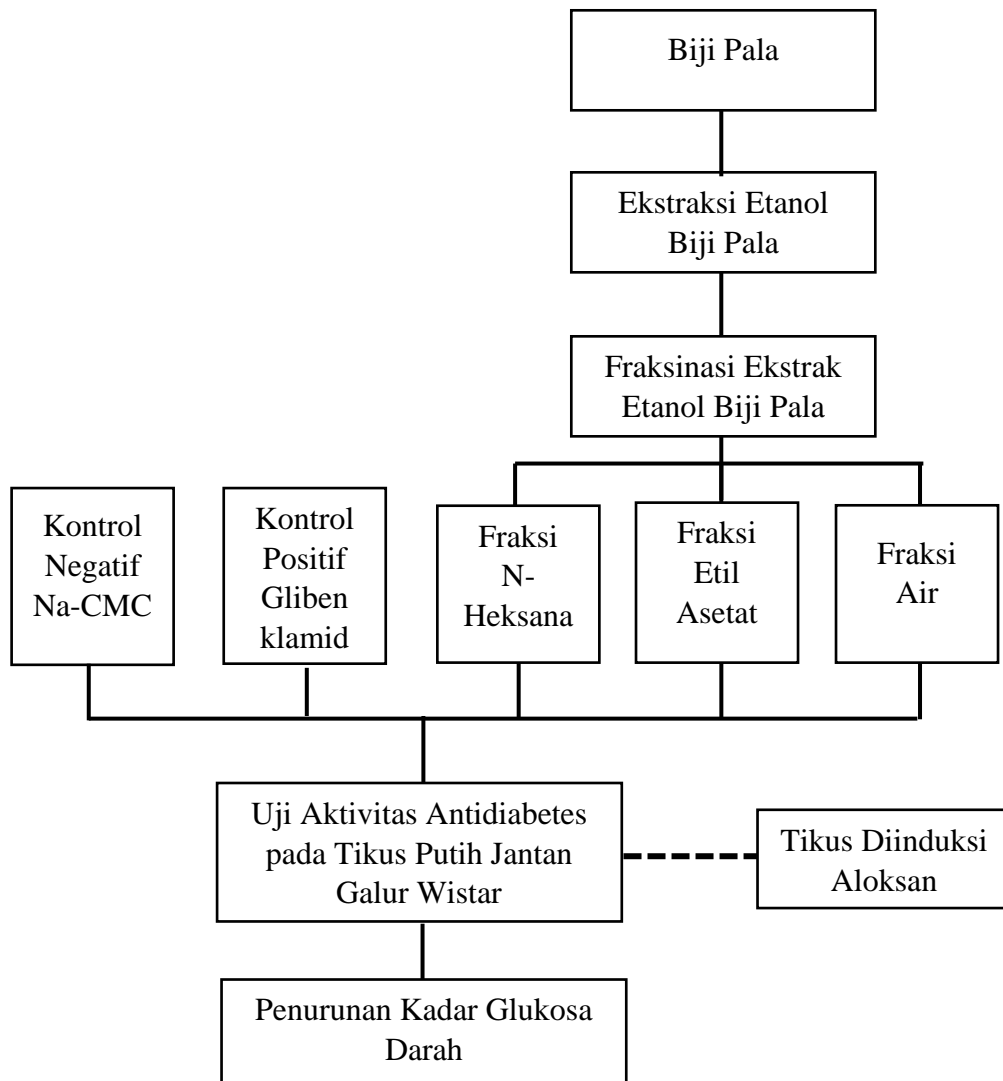
12. Metode GOD-PAP

Kadar glukosa darah dapat diperiksa menggunakan darah utuh, seperti serum atau plasma. Serum mengandung lebih banyak air daripada darah utuh, jadi serum mengandung lebih banyak glukosa daripada darah utuh. Penentuan kadar gula darah dapat ditentukan dengan berbagai metode sesuai dengan sifat glukosa (dapat mereduksi ion logam tertentu) atau dengan pengaruh enzim khusus penghasil glukosa yaitu glukosa oksidase. Glukosa oksidase adalah senyawa yang mengubah glukosa menjadi asam glukonat (Subiyono dkk., 2016).



Gambar 2. 7. Persamaan reaksi GOD-PAP

Pemeriksaan glukosa darah metode GOD-PAP lebih banyak dilakukan di laboratorium karena dianggap ketelitiannya lebih tinggi, sehingga diperoleh hasil yang lebih akurat. Alat yang digunakan untuk pemeriksaan glukosa darah metode ini adalah spektrofotometer. Prinsip metode ini glukosa dalam sampel dioksidasi membentuk asam glukonat dan hidrogen peroksida. Hidrogen peroksida 4-Aminoantipirene dengan indikator fenol dikatalis dengan POD membentuk quinonimine dan air (Subiyono dkk., 2016).

B. Kerangka Pikiran

Gambar 2. 8. Kerangka Pikiran

C. Hipotesis Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah dan tinjauan pustaka yang dipaparkan, maka dapat ditarik hipotesis yaitu sebagai berikut :

1. Adanya fraksi yang efektif dari ekstrak etanol biji pala (*Myristica fragrans* Houtt) yang memiliki aktivitas antidiabetes dengan menurunkan kadar gula darah pada tikus putih jantan galur wistar.