

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Uraian Tumbuhan

Uraian tumbuhan meliputi: nama lain, nama daerah, sistematika tumbuhan, morfologi tumbuhan, dan zat-zat yang dikandung serta kegunaannya.

2.1.1 Nama Lain dan Nama Daerah

Nama lokal : Salak (Jawa, Bali, Madura, Sunda).

Nama asing : Salak palm, snake fruit (Amerika), Sala, rakam, rakum (Thailand), She pi guo zong (Cina), Zalak (Jerman), Salaca (Spanyol).

(Trubus Volume 11)

2.1.2 Sistematika Tumbuhan

Sistematika tumbuhan buah salak adalah sebagai berikut:

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Spermatophyta
Sub Divisi	: Angiospermae
Kelas	: Monocotyledoneae
Ordo	: Arecales
Family	: Arecaceae/Palmae
Genus	: Salacca
Spesies	: <i>Salacca edulis</i> Reinw., <i>Salacca zalacca</i> (Gaertn) Voss

Tjitrosoepomo (2004).

2.1.3 Morfologi Tumbuhan

Tanaman salak (*Salacca edulis* Reinw), termasuk kelompok tanaman palmae yang tumbuh berumpun, umumnya tumbuh berkelompok. Tanaman salak berakar serabut yang menjalar mendatar di bawah permukaan tanah, letak perakarannya dangkal, penyebarannya luas. Diameter batang berkisar antara 8-14 cm sedang pokoknya termasuk pelepah daun diameternya dapat mencapai 50 cm. Panjang pelepah daun antara 2,5-7 m. Daun majemuk menyirip yang terdiri dari tulang daun, lidah daun dan anak daun serta ujung daun. Tulang daun panjangnya sampai 75 cm, lidah daun terletak di bagian samping tulang daun dengan lebar sampai 8 cm. Anak daun berjumlah antara 24-26 helai pada setiap

setengah pelepah daun. Bunga salak betina terbungkus dalam spatha atau manggar. Dalam satu manggar terdapat 1-5 tongkol. Panjang bunga keseluruhan berkisar antara 10-20 cm, panjang tongkol berkisar antara 5-10 cm. Bunga salak jantan yang mekar sempurna akan keluar dari manggar. Dalam satu manggar bunga terdapat 1-20 tongkol, panjang bunga keseluruhan berkisar antara 15-40 cm dan panjang tongkol berkisar antara 7-15 cm. Buah salak berbentuk bulat atau segi tiga bulat telur terbalik dengan garis tengah sampai 6 cm dan panjang antara 2,5-10 cm. Berat buah dapat mencapai 150 gr per buah. Biji salak berkeping satu. Umumnya terdapat 1-3 biji, ada juga yang berbiji 4. Biji salak muda teksturnya lunak dan berwarna putih, kemudian menjadi coklat muda dan akhirnya berwarna coklat tua dan keras (Widji, 2009).

2.1.4 Kandungan Kulit Buah Salak

Kulit salak mengandung beberapa zat antara lain: (Widyaningrum, 2011)

1. Ferulic acid dan proline; senyawa yang mendorong terbentuknya kolagen dan elastin (dua unsur penting untuk memulihkan jaringan).
2. Derivat asam sinnamik; senyawa yang mendorong regenerasi sel epitel. Zat-zat di atas berperan penting dalam proses perbaikan pankreas pada penderita diabetes tipe I.
3. Arginin; senyawa yang menstimulir pembelahan sel dan memperkuat biosintesa protein. Zat ini sangat dibutuhkan oleh penderita diabetes tipe II.
4. Pterostilbene; senyawa ini merupakan zat antidiabetes dan berperan langsung dalam menurunkan kadar gula darah.

2.1.5 Kegunaan Kulit Buah Salak

Kulit salak berguna sebagai antidiabetes (Widyaningrum, 2011).

2.2 Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus, penyakit gula atau kencing manis adalah suatu gangguan kronis yang bercirikan hiperglikemia (glukosa darah terlampaui meningkat) dan khususnya menyangkut metabolisme hidrat arang (glukosa) di dalam tubuh. Tetapi metabolisme lemak dan protein juga terganggu (Lat. Diabetes = penerusan, mellitus = manis madu). Harapan hidup penderita diabetes rata-rata 5-10 tahun lebih rendah dan resikonya akan PJP (Penyakit Jantung dan Pembuluh) adalah 2-4 kali lebih besar. Penyebabnya adalah

kekurangan hormon insulin, yang berfungsi memungkinkan glukosa masuk ke dalam sel untuk dimetabolisir (dibakar) dan demikian dimanfaatkan sebagai sumber energi.(Tjay, 2010).

2.2.1 Klasifikasi Diabetes Mellitus

Dewasa ini diabetes dapat dibagi dalam 3 tipe,yakni tipe-1, tipe-2, dan tipe hamil (Tjay, 2010).

1.Tipe-1, jenis remaja (juvenile,DMI)

Pada tipe ini terdapat destruksi dari sel beta pankreas, sehingga tidak memproduksi insulin lagi dengan akibat sel-sel tidak bisa menyerap glukosa dari darah. Karena itu kadar glukosa darah meningkat di atas 10 mmol/l, yakni nilai ambang ginjal, sehingga glukosa berlebihan dikeluarkan lewat urin bersama banyak air (Tjay,2010).

Pada diabetes tipe I kekurangan insulin menurun sangat cepat sampai akhirnya tidak ada insulin lagi yang disekresi. Karena itu substitusi insulin tidak dapat dielakkan, atau disebut diabetes yang bergantung pada insulin (Mutschler,2010).

Diabetes tipe ini merupakan diabetes yang jarang atau sedikit populasinya, diperkirakan kurang dari 5-10% dari keseluruhan populasi penderita diabetes. (Ditjen Bina Farmasi & Alkes,2006).

2.Tipe-2, jenis dewasa (manurity onset, DM2)

Pada diabetes tipe II, perkembangan lebih lambat, juga terjadi hanya terjadi suatu kekurangan insulin relatif, yang disebut diabetes yang tidak bergantung pada insulin (Mutschler,2010).

Lazimnya di atas 40 tahun dengan insidensi lebih besar pada orang gemuk,dan pada usia lanjut. Mereka yang hidupnya makmur, makan terlampau banyak dan kurang gerak badan lebih besar lagi resikonya (Tjay, 2010).

Diabetes tipe II merupakan tipe diabetes yang lebih umum, lebih banyak penderitanya dibandingkan DM tipe I. Penderita DM tipe II mencapai 90-95% dari keseluruhan populasi penderita diabetes, umumnya berusia di atas 45 tahun, tetapi akhir-akhir ini penderita DM tipe II dikalangan remaja dan anak-anak populasinya meningkat (Ditjen Bina Farmasi & Alkes,2006).

Tabel 1
Perbandingan Perbedaan Diabetes Mellitus Tipe 1 dan 2

Perbandingan dalam hal	DM Tipe 1	DM Tipe 2
Awal muncul	Awalnya masa kanak-kanak dan remaja, namun ada juga pada masa dewasa < 40 tahun	Pada usia tua, umurnya > 40 tahun
Keadaan klinis saat diagnosis	Berat	Ringan
Kadar insulin darah	Rendah, tidak ada	Cukup tinggi, normal
Berat badan	Biasanya kurus	Gemuk atau normal
Pengelolaan yang disarankan	Terapi insulin, diet, olahraga	Diet, olahraga, hipoglikemik oral

(Ditjen Bina Farmasi & Alkes, 2006)

3. Diabetes Kehamilan (GDM)

Diabetes Mellitus Gestasional (GDM) adalah keadaan diabetes atau intoleransi glukosa yang timbul selama masa kehamilan, dan biasanya berlangsung hanya sementara atau temporer. Sekitar 4-5% wanita hamil diketahui menderita GDM, dan umumnya terdeteksi pada atau setelah trimester kedua (Ditjen Bina Farmasi & Alkes, 2006).

2.2.2 Gejala Klinik Diabetes Mellitus

Diabetes seringkali muncul tanpa gejala. Namun demikian ada beberapa gejala yang harus diwaspadai sebagai isyarat kemungkinan diabetes. Pada DM tipe I gejala klasik yang umum dikeluhkan adalah poliuria (sering buang air kecil), polidipsia (sering haus), dan polifagia (banyak makan/mudah lapar), penurunan berat badan, cepat merasa lelah, iritabilitas dan gatal-gatal pada kulit (pruritus). Pada DM tipe 2 gejala yang dikeluhkan umumnya hampir tidak ada. DM tipe 2 seringkali muncul tanpa diketahui, dan penanganan baru dimulai beberapa tahun kemudian ketika penyakit sudah berkembang dan komplikasi sudah terjadi. Penderita DM tipe 2 umumnya lebih muda terkena infeksi, sukar sembuh dari luka, daya penglihatan makin buruk, dan umumnya menderita hipertensi,

hiperlipidemia, obesitas dan juga komplikasi pada pembuluh darah dan syaraf (Ditjen Bina Farmasi & Alkes, 2006).

2.2.3 Faktor-faktor Penyebab Diabetes Mellitus

Faktor penyebab diabetes melitus antara lain adalah:

1. Faktor keturunan

Diabetes merupakan penyakit yang memiliki faktor risiko genetik. Artinya, diabetes ada hubungannya dengan faktor keturunan. Seseorang yang kedua orang tuanya menderita diabetes berisiko terserang diabetes. Penyakit diabetes dikategorikan sebagai penyakit multifaktorial, yaitu penyakit yang melibatkan faktor keturunan (gen) dan faktor lingkungan.

2. Obesitas

Obesitas (kegemukan) termasuk hal yang menyebabkan terjadinya diabetes. Obesitas berisiko pada diabetes berkaitan dengan terjadinya resistensi insulin. Artinya obesitas dapat menyebabkan terjadinya kondisi resistensi insulin, yang mana kondisi resistensi insulin merupakan penyebab utama terjadinya diabetes, khususnya diabetes tipe 2. Namun demikian obesitas dan resistensi insulin tidak selamanya bersama-sama karena orang yang mengalami obesitas tidak selalu harus mempunyai resistensi insulin, sebaliknya resistensi insulin dapat ditemukan pada orang kurus juga.

3. Usia

Umumnya manusia mengalami penurunan fisiologis yang secara dramatis menurun dengan cepat pada usia setelah 40 tahun. Penurunan ini yang akan berisiko pada penurunan fungsi endokrin pankreas untuk memproduksi insulin.

4. Gaya hidup stress

Stres kronis cenderung membuat seseorang mencari makanan yang cepat saji dan kaya akan pengawet, lemak dan gula. Makanan ini berpengaruh besar terhadap kerja pankreas. Stres juga akan meningkatkan kerja metabolisme dan meningkatkan kebutuhan akan sumber energi yang berakibat pada kenaikan kerja pankreas. Beban yang tinggi membuat pankreas mudah rusak hingga berdampak pada penurunan insulin.

5. Pola makan yang salah

Kurang gizi atau kelebihan berat badan sama-sama meningkatkan risiko terkena diabetes. Malnutrisi dapat merusak pankreas, sedangkan obesitas meningkatkan gangguan kerja atau resistensi insulin. Pola makan yang tidak teratur dan cenderung terlambat juga akan berperan pada ketidakstabilan kerja pankreas (Susanto T, 2013).

2.2.4 Obat Glikemik Oral (*Oral Hypoglycemic Agents/OHA*)

Obat untuk penderita diabetes dikenal sebagai obat hipoglikemik atau obat yang menurunkan kadar glukosa darah. Ada dua macam obat hipoglikemik, yaitu berupa suntikan dan berupa tablet yang diminum. Obat yang berupa tablet disebut juga obat hipoglikemik oral (OHO) atau oral antidiabetik (OAD).

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

- a. Obat-obat yang meningkatkan sekresi insulin, meliputi obat hipoglikemik oral golongan sulfonilurea dan glinida (meglitinida dan turunan fenilalanin).
- b. Sensitiser insulin (Obat-obat yang dapat meningkatkan sensitifitas sel terhadap insulin), meliputi obat-obat hipoglikemik golongan biguanida dan tiazolidindion yang dapat membantu tubuh untuk memanfaatkan insulin secara lebih efektif.
- c. Inhibitor katabolisme karbohidrat, antara lain inhibitor α -glukosidase yang bekerja menghambat absorpsi glukosa dan umum digunakan untuk mengendalikan hiperglikemia post-prandial (post-meal hyperglycemia). Disebut juga "starch-blocker". (Ditjen Bina Farmasi & Alkes, 2006).

Tabel II
Penggolongan obat hipoglikemik oral

Golongan	Contoh Senyawa	Mekanisme Kerja
Sulfonilurea	Gliburida/Glibenklamid Glipizida Glikazida Glimepirida Glikuidon	Merangsang sekresi insulin di kelenjar pancreas, sehingga hanya efektif pada penderita diabetes yang sel-sel β pankreasnya masih berfungsi dengan baik

Meglitinida	Repaglinide	Merangsang sekresi insulin di kelenjar pancreas
Turunan Fenilalanin	Nateglinide	Meningkatkan kecepatan insulin oleh pancreas
Binguanida	Metformin	Bekerja langsung pada hati (hepar),menurunkan produksi glukosa hati,tidak merangsang sekresi insulin oleh kelenjar pancreas
Tiazolidindion	Rosiglitazone Troglitazone Ploglitazone	Meningkatkan kepekatan tubuh terhadap insulin. Berikatan dengan PPAR γ (peroxisome proliferator activated receptor gamma) di otot, jaringan lemak, dan hati untuk menurunkan resistensi insulin
Inhibitor α -glukosidase	Acarbose Miglitol	Menghambat kerja enzim-enzim pencernaan yang mencerna karbohidrat,sehingga memperlambat absorpsi glukosa kedalam darah.

(Ditjen Bina Farmasi & Alkes,2006).

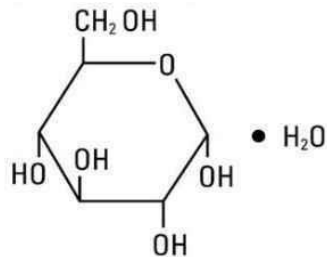
2.3 Glukosa ($C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$)

Sinonim : Dekstrosa, Dekstrosum

Rumus molekul : $C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$

Berat molekul : 198,17

Rumus Molekul



Glukosa (dekstrosa) adalah suatu gula yang diperoleh dari hidrolisis pati. Mengandung satu molekul air hidrat atau anhidrat.

Pemerian : Hablur tidak berwarna, serbuk hablur atau serbuk granul putih; tidak berbau; rasa manis.

Kelarutan : Mudah larut dalam air; sangat mudah larut dalam air mendidih; sukar larut dalam etanol.

Penyimpanan : Dalam wadah tertutup baik.

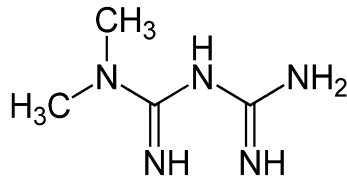
(Farmakope Indonesia Edisi IV, 1995)

2.3.1 Metabolisme Glukosa

Setelah karbohidrat makanan dirombak dalam usus, glukosa kemudian diserap ke dalam darah dan diangkut ke sel-sel tubuh. Untuk penyerapannya ke dalam sel-sel tubuh diperlukan insulin yang dapat dianggap sebagai kunci untuk pintu sel, glukosa kemudian diubah menjadi energi atau ditimbun sebagai cadangan makanan dalam bentuk glikogen. Cadangan ini digunakan bila tubuh kekurangan energi karena misalnya berpuasa beberapa waktu (Tjay, 2010)

2.4 Metformin Hidroklorida

Rumus bangun



Sinonim	: Metformini hydrochloridum
Nama kimia	: N,N-dimetilimidodikarnimidik diamida
Rumus molekul	: $C_4H_{11}N_5HCl$
Bobot molekul	: 165,6 g/mol
Pemerian	: Serbuk hablur putih; tidak berbau atau hampir tidak berbau; higroskopik.
Kelarutan	: Mudah larut dalam air; praktis tidak larut dalam eter dan dalam kloroform; sukar larut dalam etanol.

(Farmakope Indonesia edisi IV, 1995)

Mekanisme Kerja Metformin

Metformin adalah antidiabetes oral dari kelompok biguanida yang berkhasiat memperbaiki sensitivitas-insulin, terutama menghambat pembentukan glukosa dalam hati serta menurunkan kolesterol-LDL (Low Density Lipoprotein) dan trigliserida. Lagipula berdaya meekan nafsu makan dan berbeda dengan sulfonilurea yang tidak meningkatkan berat badan. Oleh karenanya biasanya digunakan pada pasien (sangat) gemuk. Dengan daya kerja supresi produksi dan penyerapan glukosa, fluktuasi gula darah menjadi lebih kecil dan nilai rata-ratanya menurun. Resorpsinya dari usus tidak lengkap, BA (Bioavailability)-nya 50-60%, PP (Pellagra Preventive)-nya rendah. Praktis tidak dimetabolisir dan diekskresikan utuh lewat kemih. Efek sampingnya agak sering terjadi berupa gangguan lambung usus, antara lain anorexia, terutama pada dosis 1,5 g/hari (Tjay, 2007).

2.5 Insulin

Insulin merupakan hormon polipeptida yang terdiri dari 51 asam amino yang tersusun dalam 2 rantai: rantai A terdiri dari 21 asam amino dan rantai B

mempunyai 30 asam amino. Preparat insulin didapat dari ekstraksi pankreas babi atau sapi, berupa Kristal putih tidak berbau. Struktur insulin berbagai spesies berbeda dalam susunan asam aminonya. Perbedaan tersebut tidak menyebabkan perbedaan aktivitas biologik tetapi menyebabkan perbedaan imunologik. Insulin merupakan hormone yang penting untuk kehidupan. Hormon ini mempengaruhi baik metabolisme karbohidrat maupun metabolisme protein dan lemak. (Mutschler, 2010).

2.5.1 Mekanisme Kerja Insulin

Insulin mempunyai peran yang sangat penting dan luas dalam pengendalian metabolisme. Insulin yang disekresikan oleh sel-sel beta pankreas akan langsung diinfusikan ke dalam hati melalui vena porta yang kemudian akan didistribusikan ke seluruh tubuh melalui peredaran darah.

Efek kerja insulin adalah membantu transport glukosa dari darah ke dalam sel. Kekurangan insulin menyebabkan glukosa darah tidak dapat atau terhambat masuk ke dalam sel. Akibatnya, glukosa darah akan meningkat dan sebaliknya sel-sel tubuh kekurangan bahan sumber energi sehingga tidak dapat memproduksi energi sebagaimana seharusnya (Ditjen Bina Farmasi & Alkes, 2006).

2.6 Hewan Percobaan

Dalam melakukan penelitian tentang pengetahuan obat-obatan, sangat dibutuhkan hewan percobaan yang sehat dan berkualitas. Untuk mendapatkan hewan percobaan yang sehat dan berkualitas standar, maka dibutuhkan beberapa fasilitas dalam pemeliharaannya antara lain fasilitas kandang yang bersih, makanan serta minuman yang bergizi dan cukup, pengembangbiakannya yang terkontrol serta pemeliharaan kesehatan hewan itu sendiri. Disamping itu, harus diperhatikan pula faktor penyakit/lingkungan dan faktor obat-obatan yang disediakan.

Ada beberapa macam hewan yang biasa dijadikan sebagai hewan percobaan, antara lain merpati, tikus, mencit, kelinci, monyet, kambing, kuda, dan lain-lain.

2.6.1 Mencit (*Mus musculus*)

Mencit adalah hewan pengerat yang cepat berkembang biak, mudah dipelihara dalam jumlah banyak, sifat anatomis dan fisiologisnya terkarakterisasi

dengan baik. Mencit hidup di daerah yang cukup luas penyebarannya mulai dari iklim dingin, sedang maupun panas. Kadar glukosa darah mencit 62 – 175 mg/dl.

Sistematika mencit:

Filum	: Chordata
Class	: Mammalia
Ordo	: Rodentia
Familia	: Muridae
Genus	: Mus
Species	: <i>Mus musculus</i>

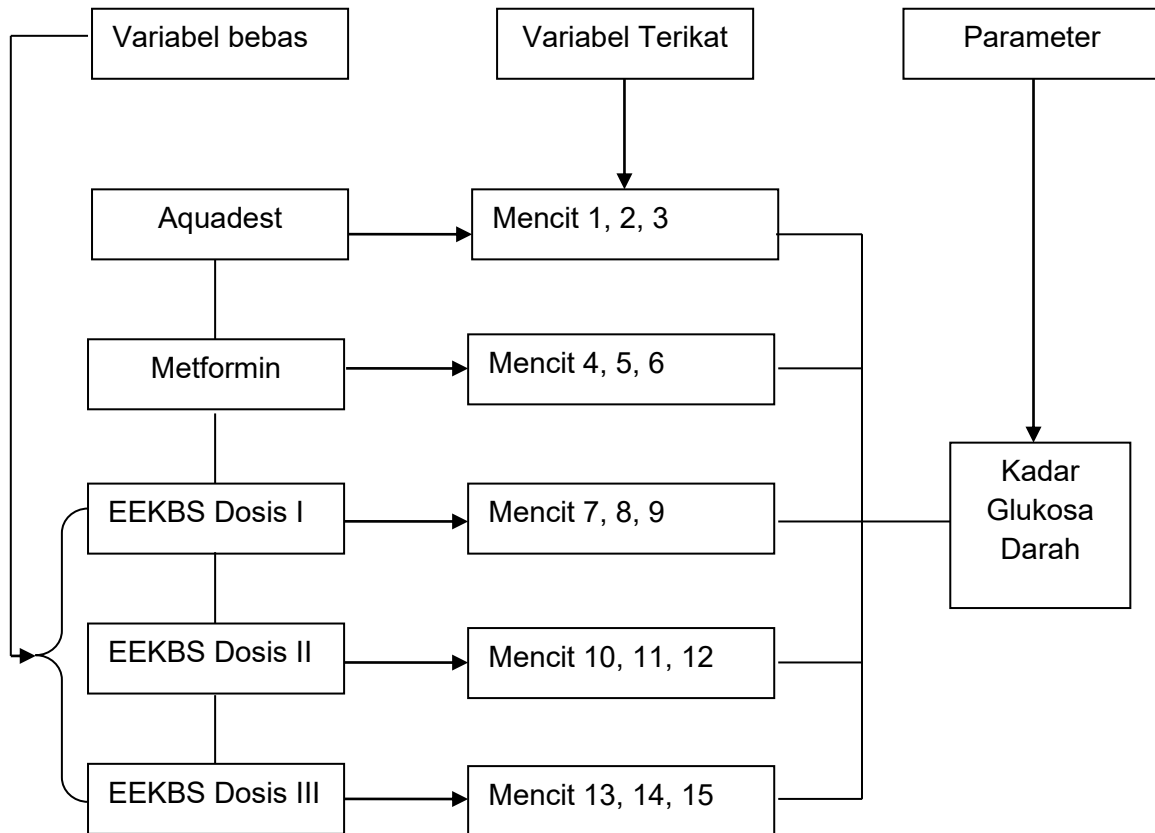
Data biologis mencit sebagai berikut:

- Berat badan dewasa : 20 – 40 g (jantan), 18 – 35 g (betina)
- Berat lahir : 0,5 – 1,0 g
- Temperatur tubuh : 35 – 39°C (rata-rata 37,4°C)
- Konsumsi makanan : 3 g – 5 g/hari
- Konsumsi air minum : 4 ml – 8 ml/hari
- Mulai dikawinkan : 50 hari (jantan), 50 – 60 hari (betina)
- Lama bunting : 19 – 21 hari
- Jumlah anak per kelahiran : 10 – 12 ekor
- Produksi anak : 8 ekor/bulan
- Detak jantung : 350 – 750/menit
- Volume darah : 75 – 80 ml/kg
- Tekanan darah : 113/147 – 81/106 mmHg
- Butir darah merah : $7,7 - 12,5 \times 10^6/\text{mm}^3$
- Hemoglobin : 13 – 16 g/100 ml
- Butir darah putih : $6,0 - 12,6 \times 10^3/\text{mm}^3$
- Glukosa dalam darah : 62 – 175 mg/dl

2.7 Ekstrak

Ekstrak adalah sediaan kering, kental atau cair dibuat dengan menyari simplisia nabati atau hewani menurut cara yang cocok, di luar pengaruh sinar matahari langsung. Ekstrak kering harus mudah digerus menjadi serbuk. Ekstraksi biasanya dilakukan dengan metode maserasi dan perkolasi (Farmakope Indonesia edisi III).

2.8 Kerangka Konsep



2.9 Defenisi Operasional

Diabetes mellitus, penyakit gula atau kencing manis adalah suatu gangguan kronis yang bercirikan hiperglikemia (glukosa-darah terlalu meningkat) dan khususnya menyangkut metabolisme hidrat arang (glukosa) di dalam tubuh.

Ekstrak adalah sediaan kering, kental atau cair dibuat dengan menyari simplisia nabati atau hewani menurut cara yang cocok, di luar pengaruh cahaya matahari langsung.

Metformin adalah antidiabetes oral dari kelompok biguanida yang berkhasiat memperbaiki sensitivitas-insulin, terutama menghambat pembentukan glukosa dalam hati serta menurunkan kolesterol-LDL dan trigliserida.

2.10 Hipotesis

Adanya pengaruh pemberian ekstrak etanol kulit buah salak terhadap penurunan kadar gula darah mencit.