

I. PENDAHULUAN

Penyakit diabetes termasuk dalam sepuluh besar dunia penyebab adanya penurunan produktivitas & perkembangan pada manusia. Hal ini membuat penyakit diabetes merupakan ancaman yang besar bagi dunia pada abad ke-21. Secara global, telah terdapat 4,6 juta orang setiap tahun yang telah meninggal akibat diabetes. Di beberapa negara, bahkan ditemukan anak-anak dan orang-orang yang tergolong muda telah meninggal dunia akibat kekurangan insulin tanpa adanya diagnosa terlebih dahulu. Apabila tidak dilakukan tindakan dengan cepat, maka tidak menutup kemungkinan bahwa penderita diabetes akan meningkat dari 366 juta pada tahun 2011 menjadi 552 juta tahun, serta 398 juta manusia beresiko tinggi terkena diabetes pada tahun 2030 atau dengan perbandingan satu dari sepuluh orang dewasa (International Diabetes Federation, 2011).

Tiga dari empat orang yang menderita diabetes sekarang tinggal di negara-negara yang tergolong berpenghasilan menengah, bahkan rendah. Selama dua puluh tahun berikutnya, Afrika, Timur Tengah dan Asia Tenggara merupakan daerah yang akan menanggung peningkatan terbesar dalam prevalensi diabetes. Bahkan di negara-negara kaya, kelompok yang kurang beruntung seperti masyarakat adat, etnis minoritas, pendatang baru, dan penghuni kawasan kumuh akan terkena tingkat yang lebih tinggi dari diabetes dan komplikasinya. Tidak ada negara, maupun kaya atau miskin, yang kebal terhadap epidemi diabetes (International Diabetes Federation, 2011).

Ada sekitar lima puluh persen penyandang diabetes yang belum terdiagnosis di Indonesia. Selain itu hanya dua pertiga saja dari yang terdiagnosis yang menjalani pengobatan, baik non farmakologis maupun farmakologis. Dari yang menjalani pengobatan tersebut hanya sepertiganya saja yang terkendali dengan baik. Bukti-bukti menunjukkan bahwa komplikasi diabetes dapat dicegah dengan kontrol glikemik yang optimal. Kontrol glikemik yang optimal sangatlah penting, namun demikian di Indonesia sendiri target pencapaian kontrol glikemik belum tercapai, rerata HbA1c masih 8 %, masih di atas target yang diinginkan yaitu 7 %. Oleh karena itu diperlukan suatu pedoman pengelolaan yang dapat menjadi acuan penatalaksanaan diabetes melitus (PERKENI, 2011).

Diabetes Mellitus (DM) adalah keadaan hiperglikemik kronik disertai berbagai kelainan metabolik akibat gangguan hormonal yang menimbulkan berbagai komplikasi kronik pada mata, ginjal, saraf dan pembuluh darah (Sulistijowati, 2010). Hiperglikemia yang berlangsung lama dapat berkembang menjadi keadaan metabolisme yang berbahaya, antara lain ketoasidosis diabetik (DKA) yang dapat berakibat fatal dan membawa kematian. Hiperglikemia dapat dicegah dengan kontrol kadar gula darah yang ketat. Ada dua macam obat antihiperglikemik, yaitu berupa suntikan insulin dan obat antidiabetik oral yang meliputi golongan sulfonilurea, biguanida, thiazolidinedion dan inhibitor alfa-glukosidase (Sulistijowati, 2010).

Selain menggunakan obat-obatan, terdapat cara lain untuk mengobati penyakit diabetes. Penggunaan obat tradisional dalam pengobatan telah diupayakan sebagai alternatif untuk penyembuhan penyakit. Namun demikian

penelitian dan pengembangan obat tradisional dirasakan belum maksimal. Dalam upaya pengembangan tanaman obat tradisional diperlukan penelitian mengenai kandungan kimia dan efek farmakologisnya. Dengan adanya penelitian tersebut akan didapatkan data ilmiah yang dapat dipertanggungjawabkan dari penggunaan tumbuhan tersebut (Azwar Agoes, 2000).

Dengan latar belakang, bahwa Indonesia merupakan negara kepulauan yang sangat luas, mempunyai kurang lebih 35.000 pulau yang besar dan kecil dengan keanekaragaman jenis flora dan fauna yang sangat tinggi. Di Indonesia diperkirakan terdapat 100 sampai dengan 150 famili tumbuh-tumbuhan, dan dari jumlah tersebut sebagian besar mempunyai potensi untuk dimanfaatkan sebagai tanaman industri, tanaman buah-buahan, tanaman rempah-rempah dan tanaman obat-obatan (Soedarno, *et al.*, 2002).

Oleh karena itu, Indonesia merupakan salah satu negara pengguna tumbuhan obat terbesar di dunia bersama negara lain di Asia, seperti Cina dan India. Pemanfaatan tanaman sebagai obat-obatan juga telah berlangsung ribuan tahun yang lalu. Namun penggunaannya belum terdokumentasi dengan baik. Tradisi pengobatan dapat ditelusuri kembali lebih dari lima milenya yang silam dengan munculnya dokumen tertulis dari peradaban kuno Cina, India dan di Timur Tengah. Dengan kata lain penggunaan tumbuhan untuk memenuhi kebutuhan umat manusia dalam bidang pengobatan adalah suatu seni yang sama tuanya dengan sejarah peradaban umat manusia. Penggunaan ramuan tumbuhan secara empirik, berlangsung selama beberapa abad diikuti oleh penemuan beberapa senyawa bioaktif (Walujo 2009).

Salah satu tanaman Indonesia tersebut adalah tanaman *Tithonia diversifolia*. Tumbuhan *Tithonia diversifolia* umumnya digunakan sebagai obat luka atau luka lebam, dan sebagai obat sakit perut kembung. Banyak juga digunakan sebagai obat lepra, penyakit lever, obat diabetes dan sebagai antikanker. Dari penelitian yang dilakukan oleh Asri Sulistijowati S dan Didik Gunawan bahwa tanaman *Tithonia diversifolia* ini mengandung zat aktif yang termasuk golongan minyak atsiri, alkaloid, flavonoid, saponin, triterpenoid dan polifenol. Daun *Tithonia diversifolia* sedikitnya mengandung 12 senyawa terpenoid dan 14 senyawa flavonoid (Sulistijowati, 2010).

Tanaman *Tithonia diversifolia* merupakan salah satu tumbuhan yang digunakan masyarakat dalam mengatasi diabetes melitus, rebusan daun *Tithonia diversifolia* dipercaya berkhasiat dalam mengobati diabetes melitus (Wijayakusuma, 2000). Penelitian telah banyak dilakukan pada tumbuhan *Tithonia diversifolia*. Miura (2005), melaporkan pengaruh ekstrak *Tithonia diversifolia* terhadap penurunan kadar gula darah pada mencit yang diinduksi diabetes dengan aloksan. Owoyele (2004), melaporkan aktifitas antiinflamasi dan analgesic tanaman *Tithonia diversifolia*, Elofiyo (2004) tentang aktifitas antimalarial ekstrak daun *Tithonia diversifolia* pada mencit secara *in vivo*.

Berdasarkan uraian di atas maka dilakukanlah penelitian untuk melihat pengaruh pemberian beberapa fraksi dan ekstrak daun *Tithonia diversifolia* (*Tithonia diversifolia*) terhadap kadar glukosa darah mencit putih jantan.

II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Botani *Tithonia diversifolia* (Hemsl.) A. Gray

2.1.2 Klasifikasi Ilmiah

Tumbuhan *Tithonia diversifolia* dikategorikan sebagai berikut (Soedarno, *et. al.*, 2002):

Divisis	:Spermatophyta
Sub divisi	:Angiospermae
Kelas	:Dicoyledoneae
Bangsa	:Asterales
Suku	:Asteraceae
Marga	:Tithonia
Spesies	: <i>Tithonia diversifolia</i> (Hemsley) A. Gray

2.1.2 Nama Lain

Tumbuhan *Tithonia diversifolia* memiliki nama lain yaitu : Sinonim

: *Mirasolia diversifolia* Hemsley (Soedarno, *et al.*, 2002).

Nama daerah : Rondose-moyo, Harsaga (Jawa), Kirinyu (Sunda), Kayu Paik

(Minang) (Agusta, 2000; Didik dan Sulistijowati, 2001).

Nama asing : Mary Gold, Shrub Sunflower, Mexican Sunflower (Inggris),

Mirasol (Guatemala), Yellow Flower (Portugis) (Anonim, 2012)

2.1.3. Morfologi Tumbuhan

Tumbuhan *Tithonia diversifolia* (Hemsley) A. Gray merupakan tumbuhan perdu yang tegak dengan tinggi lebih kurang \pm 5 m. Batang tegak, bulat, berkayu hijau. Daunnya tunggal, berseling, panjang 26-32 cm, lebar 15-25 cm, ujung dan pangkal runcing, pertulangan menyirip, hijau. Bunga merupakan bunga majemuk, di ujung ranting, tangkai bulat, kelopak bentuk tabung, berbulu halus, hijau, mahkota lepas, bentuk pita, halus, kuning, benang sari bulat, kuning, putik melengkung, kuning. Buahnya bulat, jika masih muda berwarna hijau setelah tua berwarna coklat. Bijinya bulat, keras, dan berwarna coklat. Akarnya berupa akar tunggang berwarna putih kotor (Soedarno, *et al.*, 2002).

Habitat Tumbuhan

Tumbuhan *Tithonia diversifolia* (Hemsley) A. Gray umumnya tumbuhan liar di tempat-tempat curam, misalnya di tebing-tebing, tepi sungai dan selokan. Sekarang banyak ditanam sebagai tanaman hias karena warna bunganya yang kuning indah dan sebagai pagar untuk mencegah kelongsoran tanah. Juga merupakan tumbuhan tahunan yang kerap tumbuh di tempat terang dan banyak sinar matahari langsung. Tumbuh dengan mudah di tempat atau di daerah berketinggian 5-1500 m di atas permukaan laut (Didik, 2001).

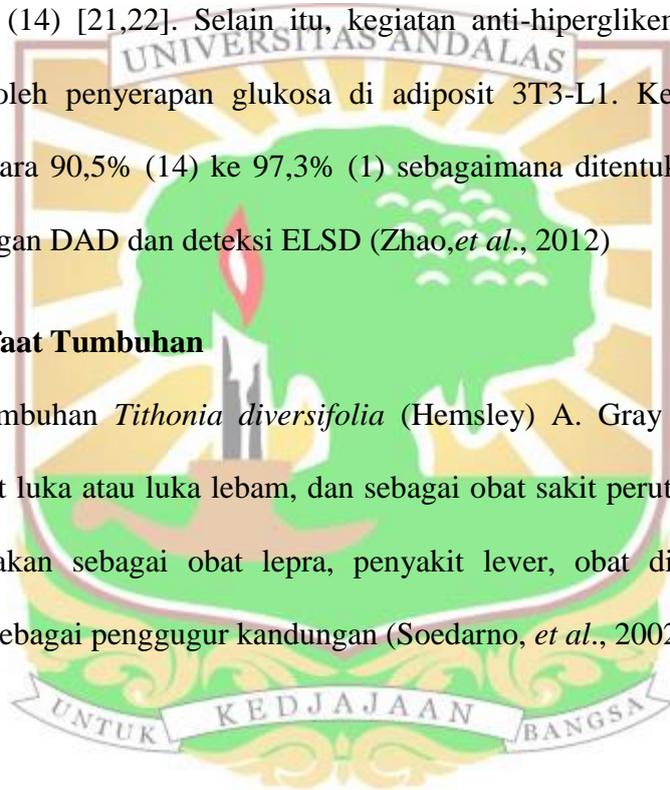
Kandungan Kimia

Studi kimia pada daun *Tithonia diversifolia* ini telah menghasilkan beberapa senyawa seperti, seskuiterpen lakton, chromene, dan flavon [13-16]. Penelitian berkelanjutan juga telah menghasilkan metabolit aktif antidiabetes dari *T. diversifolia*, yang melibatkan isolasi dan identifikasi 14 seskuiterpen, termasuk

tiga seskuiterpen baru: tagitinin G (1), tagitinin H (2), tagitinin I (3), dan 11 seskuiterpen dikenal: tirofundin 3-O-metil eter (4) [15], deacetylguiestin (5) [16], 1 β -hydroxydiversifolin-3 O-metil-ether (6) [17], tagitinin C (7) [16], 1 β -hydroxytirofundin 3-O-metil eter (8) [12], 1 β -hydroxytirofundin-1,3-O-dimetil eter (9) [18], tagitinin F-3-O-metil eter (10) [17], tagitinin F (11) [19], tagitinin A (12) [16], 3 β -acetoxy-4 α -hydroxyeduesm-11 (13) - en-12-OKI acid (13) [20], asam Ilicic (14) [21,22]. Selain itu, kegiatan anti-hiperglikemia senyawa 1-14 dievaluasi oleh penyerapan glukosa di adiposit 3T3-L1. Kemurnian senyawa berkisar antara 90,5% (14) ke 97,3% (1) sebagaimana ditentukan dengan HPLC analitik dengan DAD dan deteksi ELSD (Zhao,*et al.*, 2012)

Manfaat Tumbuhan

Tumbuhan *Tithonia diversifolia* (Hemsley) A. Gray umum digunakan sebagai obat luka atau luka lebam, dan sebagai obat sakit perut kembung. Banyak juga digunakan sebagai obat lepra, penyakit lever, obat diabetes dan dapat digunakan sebagai penggugur kandungan (Soedarno, *et al.*, 2002).



Diabetes Melitus

Definisi Diabetes Melitus

Diabetes Melitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin. Klasifikasi etiologis DM (4 tipe) (PERKENI, 2011):

No.	Tipe DM	Uraian Kerusakan
1.	DM Tipe 1	Destruksi sel, umumnya menjurus ke defisiensi insulin β 1 absolut, a. idiopatik b. autoimun
2.	DM Tipe 2	a. Dominan resistensi insulin dan defisiensi insulin relatif b. Dominan defek sekresi insulin disertai resistensi insulin
3.	DM Tipe lain	a. Defek genetik fungsi sel β b. Defek genetik kerja insulin c. Defek genetik kerja insulin d. Penyakit eksokrin pankreas e. Karena obat atau zat kimia f. Infeksi g. Sebab imunologi yang jarang h. Sindrom genetik lain yang berhubungan dengan DM
4.	DM gestasional	

DM tipe 1 mencakup sekitar 10-20 % dari semua kasus DM dengan ditandai tidaknya adanya sekresi insulin. Subtipe ini lebih sering timbul pada etnik keturunan Afrika-Amerika dan Asia, sedangkan pada DM tipe 2 terjadi resistensi insulin, padahal sekresi insulin mungkin masih normal atau bahkan meningkat. Subtipe ini sering dikaitkan dengan kondisi obesitas pada pasien. Insidensi DM gestasional tercatat pada 4% dari semua kehamilan. Faktor resiko terjadinya subtipe ini adalah usia tua, etnik, obesitas, multiparitas, riwayat keluarga dan riwayat diabetes pada pasien sebelum kehamilan (Sherwood, 2012 ; Price, 2005).

Patofisiologi Diabetes Melitus

Defisiensi sekresi insulin maupun resistensi insulin mengakibatkan gangguan metabolisme makronutrien seperti karbohidrat, protein dan lemak. Kegagalan *uptake* glukosa darah ke sel mengakibatkan sel kekurangan sumber energi sehingga sel mengalami *starving cells*. Keadaan tersebut mengakibatkan sel adiposa dipecah sebagai sumber energi alternatif, akibatnya leptin sebagai pemberi stimulus sinyal kenyang yang berada di sel adiposa pun berkurang. Tidak adanya sinyal untuk memberikan sensasi kenyang mengakibatkan pasien DM cenderung banyak makan atau polifagia.

Kegagalan *uptake* glukosa darah ke sel juga menyebabkan hiperglikemia. Ketika kadar glukosa darah tinggi dan melebihi ambang filtrasi glukosa ginjal, maka glukosa yang secara fisiologi tidak dapat lolos dari filtrasi glomerulus, akhirnya bergabung bersama urin. Glukosa merupakan diuresis osmotik, maka glukosa di urin dapat menarik air dari tubulus ginjal sehingga volume urin meningkat. Kandung kemih pun cepat penuh dan merangsang pasien untuk sering

buang air kecil atau poliuria. Kehilangan cairan yang disebabkan mekanisme diatas mengaktivasi pusat haus sehingga pasien DM akan sering minum atau polidipsi. Glukoneogenesis berupa glikogenolisis, lipolisis, katabolisme protein yang berada di otot terus menerus dipecah dan juga kegagalan lipogenesis dan *uptake* glukosa mengakibatkan pasien DM juga dapat mengalami penurunan berat badan (Sherwood, 2010).

Fisiologi Insulin dan Pengaruh Insulin Terhadap Patofisiologi DM

Insulin mempengaruhi metabolisme karbohidrat, lemak dan protein. Bila terdapat sejumlah besar makanan berenergi-tinggi di dalam diet, terutama kelebihan jumlah karbohidrat, insulin akan disekresikan dalam jumlah yang besar. Selanjutnya, bila terdapat kelebihan karbohidrat, insulin menyimpannya sebagai glikogen terutama di hati dan otot, yang tidak dapat disimpan sebagai glikogen juga diubah dibawah rangsangan insulin menjadi lemak dan disimpan di jaringan adiposa. Dengan adanya kelebihan protein, insulin mempunyai efek langsung dalam memacu ambilan asam amino oleh sel dan perubahan asam amino ini menjadi protein.

Selain itu, insulin menghambat pemecahan protein yang sudah terdapat di dalam sel. Mekanisme insulin memasukkan glukosa ke dalam sel-sel, khususnya yang menggunakan GLUT-4 sebagai transporter glukosa seperti sel-sel otot, sel adiposa dan sel otot jantung. Insulin akan berikatan dengan *insulin receptor substrate* (IRS) yang terdapat di membran sel. Kemudian transduksi sinyal mengakibatkan GLUT-4 menuju membran sel untuk proses *uptake* glukosa ke dalam sel. Insulin juga mempengaruhi fungsi dari lipoprotein lipase (LPL). LPL

yang berpasangan dengan insulin dapat memecah trigliserida dalam darah untuk masuk ke dalam sel adiposa. Kekurangan jumlah insulin menyebabkan disfungsi LPL sehingga terjadi gangguan profil lipid (Sherwood, 2010).

Tatalaksana Diabetes Melitus

1. Insulin

Insulin merupakan obat utama pada diabetes melitus tipe 1, kegawatan ketoasidosis dan hiperosmolar non ketonik dan beberapa DM tipe 2 bila dengan pengaturan diet, olah raga dan pemberian obat hiperglikemik oral tidak dapat mengontrol kenaikan gula darah, dengan disfungsi ginjal dan hati, trauma berat, demam, infeksi, hipertiroid, kehamilan, gangren (AHFS Drug Information, 2006).

Insulin pada umumnya disuntikkan secara subkutan pada abdomen, lengan atas posterior, paha sebelah luar, dan bokong bagian atas. Dosis insulin yang diberikan bersifat individual. Pemberian dosis sangat bervariasi tergantung pada resistensi insulin yang mendasari penggunaan obat oral lain secara bersamaan (Kasper *et al.*, 2005).

2. Obat Hipoglikemik Oral (OHO)

a. Insulin *secretagogues*

- Sulfonilurea

Sulfonilurea menurunkan kadar gula darah dengan merangsang sekresi insulin dari sel β -pankreas masih dapat bereproduksi. Sulfonilurea terdiri dari dua generasi. Generasi 1 terdiri dari tolbutamid, tolazamid dan klorpropamid. Generasi 2 terdiri dari

glibenklamid, glipizid, gliklazid, gliquidon dan glimepirid. Sulfonilurea terutama klorpropamid, kurang dianjurkan pada orang tua dan pasien insufisiensi ginjal karena resiko hipoglikemia jangka panjang. Sulfonilurea diabsorpsi di saluran cerna sehingga makanan dan hiperglikemi dapat menurunkan absorpsi sulfonilurea. Obat ini dikontraindikasikan bagi ibu hamil dan menyusui (Subekti, 2007).

- Meglitinid

Repaglinid dan nateglinid merupakan golongan meglitinid. Mekanisme kerjanya sama dengan sulfonilurea, merangsang insulin dengan menutup kanal K di sel β -pankreas. Efek samping hipoglikemia lebih jarang terjadi dibandingkan dengan pemakaian sulfonilurea (Dipiro, 2005).

- Biguanid

Dikenal 3 jenis golongan biguanid yaitu fenformin, buformin dan metformin. Metformin merupakan satu-satunya golongan biguanid yang tersedia, bekerja menghambat glukoneogenesis dan meningkatkan penggunaan glukosa di jaringan. Obat ini hanya efektif jika terdapat insulin endogen .

b. α -glukosidase inhibitor

Contoh dari golongan ini adalah akarbose. Bekerja secara kompetitif menghambat kerja enzim α -glukosidase dalam saluran cerna sehingga menurunkan penyerapan glukosa. Selain itu obat ini

juga menghambat kenaikan glukosa plasma post prandial, baik diberikan pada penderita dengan hiperglikemia dominan post prandial. Akarbose dapat digunakan sebagai kombinasi dengan OHO lain dan/atau insulin .

c. Tiazolidinedion

Yang termasuk dalam golongan tiazolidinedion adalah resiglitazon, proglitazon dan troglitazon. Troglitazon telah ditarik dari pasaran. Mempunyai efek farmakologi meningkatkan sensitivitas insulin tanpa menyebabkan hipoglikemia.

d. Kombinasi

Beberapa penderita terkadang membutuhkan terapi kombinasi, baik kombinasi sediaan oral maupun dengan insulin (Dipiro, 2005).

Glukosa Darah

Glukosa (kadar gula darah), suatu gula monosakarida, karbohidrat terpenting yang digunakan sebagai sumber tenaga utama dalam tubuh. Glukosa merupakan prekursor untuk sintesis semua karbohidrat lain di dalam tubuh seperti glikogen, ribose dan deoxiribose dalam asam nukleat, galaktosa dalam laktosa susu, dalam glikolipid, dan dalam glikoprotein dan proteoglikan.

Glukosa terbentuk dari 2 kelompok senyawa yang menjalani glukoneogenesis, yaitu (1) kelompok yang terlibat dalam perubahan netto langsung menjadi glukosa, termasuk sebagian besar asam amino dan propionat dan (2) kelompok yang merupakan produk metabolisme glukosa di jaringan.

Kadar gula dalam darah akan dijaga keseimbangannya oleh hormon insulin yang diproduksi oleh kelenjar beta sel pankreas.

Mekanisme kerja hormon insulin dalam mengatur keseimbangan kadar gula dalam darah adalah dengan mengubah gugusan gula tunggal menjadi gugusan gula majemuk yang sebagian besar disimpan dalam hati dan sebagian kecil disimpan dalam otak sebagai cadangan pertama. Namun, jika kadar gula dalam darah masih berlebihan, maka hormon insulin akan mengubah kelebihan gula tersebut menjadi lemak dan protein melalui suatu proses kimia dan kemudian menyimpannya sebagai cadangan kedua (Shaw, *et al.*, 2010).

Glukoneogenesis

Glukoneogenesis adalah proses mengubah prekursor nonkarbohidrat menjadi glukosa atau glikogen. Substrat utamanya adalah asam amino glukogenik, laktat, gliserol, dan propionat. Hati dan ginjal adalah jaringan glukoneogenik utama. Glukoneogenesis memenuhi kebutuhan glukosa tubuh jika karbohidrat dari makanan atau cadangan glikogen kurang memadai. Pasokan glukosa merupakan hal yang esensial terutama bagi sistem saraf dan eritrosit. Glukosa juga penting dalam mempertahankan kadar zat-zat antara siklus asam sitrat meskipun asam lemak adalah sumber utama asetil-KoA di jaringan (Wells, *et al.*, 2003).

Glukagon

Glukagon adalah hormon yang dihasilkan oleh sel α pulau pankreas. Sekresinya dirangsang oleh hipoglikemia. Di hati, glukagon merangsang glikogenolisis dengan mengaktifkan fosforilase. Glukagon juga meningkatkan

glukoneogenesis dari asam amino dan laktat. Hormon ini membantu pelepasan glukosa ke aliran darah yang semula tersimpan di hati.

Suatu polipeptida rantai lurus dengan 29 residu asam amino. Hormon ini digetahkan oleh pankreas dan menyebabkan kenaikan pemecahan glikogen yang tersimpan dalam sel hati menjadi glukosa. Glukagon merupakan hormon katabolik yang membatasi sintesis makromolekul sel dan mengakibatkan penyimpanan bahan bakar yang berlebihan. Hormon peptide ini berperan dalam perubahan bentuk tak aktif enzim (fosforilase B) menjadi enzim fosforilase aktif (fosforilase a) setelah difosforilase oleh ATP (Sato, *et al.*, 2004)

Glikolisis

Kebanyakan jaringan setidaknya memerlukan glukosa terutama di otak. Glikolisis yaitu jalur utama metabolisme glukosa, terjadi di sitosol semua sel. Jalur ini unik karena dapat berfungsi baik dalam keadaan aerob maupun anaerob, tergantung pada ketersediaan oksigen dan rantai transport elektron. Eritrosit yang tidak memiliki mitokondria, bergantung sepenuhnya pada glukosa sebagai bahan bakar metaboliknya, dan memetabolisme glukosa melalui glikolisis anaerob. Namun untuk mengoksidasi glukosa melewati piruvat (produk akhir glikolisis) oksigen dan sistem enzim mitokondria diperlukan, misalnya kompleks piruvat dehidrogenase, siklus asam sitrat, dan rantai respiratorik. Glikolisis diatur oleh tiga enzim yang mengatalisis reaksi yang tak seimbang yaitu: heksokinase, fosfofruktokinase dan piruvat kinase. Eritrosit adalah tempat pertama dalam glikolisis untuk menghasilkan ATP dapat dipindai sehingga terbentuk 2,3-bisfosfoglisarat yang penting untuk menurunkan afinitas hemoglobin terhadap O₂.

Piruvat dioksidasi menjadi asetil-KOA oleh suatu kompleks multi enzim, piruvat dehidrogenase yang bergantung pada kofaktor tiamin difosfat yang berasal dari vitamin (Sato, *et al.*, 2004).

Glikogen

Glukosa diproduksi dari pemecahan karbohidrat dalam makanan dan pemecahan cadangan glikogen dan molekul-molekul endogen lain seperti protein dan lemak. Agar dapat berfungsi secara optimal, tubuh hendaknya dapat mempertahankan konsentrasi gula darah dalam batas tertentu. Respon hiperglikemik dapat terjadi pada agen-agen anestesi tertentu.

Dalam pengaturan kadar glukosa darah hormon insulin adalah hormon yang disekresi oleh sel-sel β pankreas. Sel β pankreas mempunyai reseptor akan adanya rangsang glukosa sehingga bila ada peningkatan konsentrasi glukosa darah terjadi rangsangan pada sel β , hormon insulin disekresi dan disintesis ke dalam darah sesuai dengan kebutuhan tubuh untuk proses regulasi glukosa darah. Karena mekanisme kenaikan kadar glukosa darah sangat kompleks, salah satu mekanisme yang dianut adalah obat-obat anestesi langsung menekan sel beta pankreas melalui pelepasan ketokolamin yang berakibat menurunkan produksi insulin.

Fungsi glukoneogenesis mempertahankan gula darah yang cukup saat kelaparan. Saat asupan karbohidrat terbatas ataupun saat latihan berat, yaitu ketika asam laktat yang terbentuk di dalam otot rangka diubah kembali menjadi glukosa di dalam hati (Subekti, 2007).

Glikogen merupakan bentuk simpanan utama karbohidrat di dalam tubuh terutama di hati dan otot. Di hati fungsi utamanya adalah menyediakan glukosa

untuk jaringan ekstrahepatik. Di otot senyawa ini berfungsi utama sebagai sumber bahan bakar metabolik yang dapat segera digunakan oleh otot. Glikogen disintesis oleh Kadar gula dalam darah Menurunkan kadar gula dalam darah Menaikkan kadar gula dalam darah Kadar gula dalam darah tinggi Sel-sel otot, ginjal, lemak dll Menstimulasi penyerapan glukosa ke darah Menstimulasi pemecahan glikogen Menstimulasi pembentukan glikogen Memicu pelepasan glukagon Memicu pelepasan insulin glukosa melalui jalur glikogenesis. Senyawa ini diuraikan melalui jalur tersendiri yaitu glikogenolisis.

Glikogenolisis menyebabkan terbentuknya glukosa di hati dan laktat di otot masing masing karena keberadaan dan ketiadaan glukosa 6-fosfatase. AMP siklik mengintegrasikan regulasi glikogenolisis dan glikogenesis dengan memacu pengaktifan fosforilase secara bersamaan dan penghambatan glikogen sintase. Insulin bekerja secara timbal balik dengan menghambat glikogenolisis dan merangsang glikogenesis. Peningkatan glukosa darah di atas titik pasang (sekitar 90mg/100mL pada manusia) merangsang pankreas untuk mensekresi insulin yang memicu sel-sel targetnya untuk mengambil kelebihan glukosa dari darah, ketika kelebihan itu telah dikeluarkan atau ketika konsentrasi glukosa darah turun di bawah titik pasang, maka pankreas akan merespon dengan cara mensekresikan glukagon, yang mempengaruhi hati untuk menaikkan kadar glukosa darah (Shaw, *et al.*, 2010).

Ekstraksi

Ekstraksi merupakan proses pemisahan bahan dari campurannya dengan menggunakan pelarut. Untuk melakukan ekstraksi bahan tanaman secara

sempurna, sebaiknya dipilih pelarut ideal dalam ekstraksi. Pelarut ideal adalah pelarut yang menunjukkan selektivitas maksimal dan kompatibel dengan sifat-sifat bahan yang diekstraksi. Pelarut ekstraksi yang bersifat toksik memang harus dihindari. Pelarut yang akan digunakan dapat ditentukan berdasarkan pertimbangan suhu didih agar mudah diuapkan di antaranya etil asetat yang dapat digunakan dengan pertimbangan suhu didih $77,14^{\circ}\text{C}$.

Selain itu, metode pengeringan ekstrak yang semakin baik, seperti *vaccum freeze dryers* dan *atomizer* berpengaruh dalam memperoleh ekstrak yang sesuai untuk pembuatan sediaan farmasi (Agoes, 2007). Teknik ekstraksi senyawa organik bahan alam yang biasa digunakan antara lain maserasi, perkolasi, infus, dan sokletasi. Pemilihan jenis metode biasanya dilakukan berdasarkan pengalaman peneliti maupun hasil penelitian yang telah dilaporkan sebelumnya (Harborne, 2006).

Ekstrasi Dingin

A. Maserasi

Maserasi adalah proses pengekstraksi simplisia dengan menggunakan pelarut dengan beberapa kali pengocokan atau pengadukan pada temperatur ruangan (kamar) (Departemen Kesehatan RI, 2000). Keuntungan dari proses maserasi adalah pengerjaannya mudah dan peralatannya mudah dan sederhana sedangkan kekurangannya adalah waktu yang diperlukan untuk mengekstraksi bahan cukup lama, penyarian kurang sempurna, dan pelarut yang digunakan jumlahnya banyak (BPOM, 2013).

B. Perkolasi

Perkolasi adalah ekstraksi dengan pelarut yang selalu baru dan sempurna (*Exhaustiva extraction*) dan umumnya dilakukan pada temperatur ruangan. Prinsip perkolasi adalah menempatkan serbuk simplisia pada suatu bejana silinder yang bagian bawahnya diberi sekat berpori. Proses terdiri dari tahap pengembangan bahan, maserasi antara, perkolasi sebenarnya (penetesan/ penampungan ekstrak), dan terus menerus sampai diperoleh ekstrak (perkolat) yang jumlahnya 1-5 kali bahan (Depkes RI, 2000). Perkolasi umumnya digunakan untuk mengekstraksi serbuk kering terutama simplisia yang keras seperti kulit batang, kulit buah, biji, kayu, dan akar.

Penyari yang digunakan umumnya adalah etanol atau campuran etanol-air. Dibandingkan dengan metode maserasi, metode ini tidak memerlukan tahapan penyarian ekstrak, namun kerugiannya adalah waktu yang dibutuhkan lebih lama dan jumlah penyari yang digunakan lebih banyak (BPOM, 2013).

Ekstraksi Panas

A. Refluks

Refluks adalah 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 termasuk proses ekstraksi sempurna (Depkes RI, 2000).

B. Sokletasi

Sokletasi adalah ekstraksi menggunakan pelarut yang selalu baru yang umumnya dilakukan dengan alat khusus sehingga terjadi ekstraksi kontinu dengan jumlah pelarut yang relatif konstan dengan adanya pendingin balik. Biomassa ditempatkan dalam wadah soklet yang dibuat dengan kertas saring, melalui alat ini pelarut akan terus direfluks. Alat soklet akan mengosongkan isinya ke dalam labu dasar bulat setelah pelarut mencapai kadar tertentu. Setelah pelarut segar melewati alat ini melalui pendingin refluks, ekstraksi berlangsung sangat efisien dan senyawa dari biomasa secara efektif ditarik ke dalam pelarut karena konsentrasi awalnya rendah dalam pelarut (Depkes RI, 2000).

C. Digesti

Digesti adalah maserasi kinetik (dengan pengadukan kontinu) pada temperatur ruangan (kamar), yaitu secara umum dilakukan pada temperatur 40-50°C (Depkes RI, 2000). Metode ini digunakan untuk simplisia yang zat aktifnya tahan terhadap pemanasan. Keuntungan dari metode ini adalah zat aktif yang tersari lebih banyak dan waktu ekstraksinya lebih singkat dibandingkan dengan metode maserasi (BPOM, 2013).

D. Infus

Infus adalah ekstraksi dengan pelarut air pada temperatur penangas air, temperatur terukur 96-98°C selama 15-20 menit (Depkes RI, 2000). Metode ini digunakan untuk menyari kandungan aktif dari simplisia yang larut dalam air panas. Penyarian dengan cara ini menghasilkan sari yang tidak stabil, mudah tercemar oleh bakteri dan jamur, sehingga sari yang diperoleh harus segera

diproses sebelum 24 jam. Biasanya cara ini banyak digunakan oleh perusahaan obat tradisional (BPOM, 2013).

E. Dekok

Dekok adalah infus pada waktu yang lebih lama (suhu lebih dari 30°C) dan temperatur sampai titik didih air (Depkes RI, 2000). Dekok adalah sediaan cair yang dibuat dengan mengekstraksi sediaan herbal dengan air pada suhu 90°C selama 30 menit (BPOM, 2013).

Fraksinasi

Fraksinasi merupakan proses pemisahan antara zat cair dengan zat cair. Fraksinasi dilakukan secara bertingkat berdasarkan tingkat kepolarannya yaitu dari non polar, semi polar, dan polar. Senyawa yang memiliki sifat non polar akan larut dalam pelarut non polar, yang semi polar akan larut dalam pelarut semi polar, dan yang bersifat polar akan larut kedalam pelarut polar (Harborne, 1987). Fraksinasi ini umumnya dilakukan dengan menggunakan metode corong pisah atau kromatografi kolom. Kromatografi kolom merupakan salah satu metode pemurnian senyawa dengan menggunakan kolom. Corong pisah merupakan peralatan laboratorium yang digunakan untuk memisahkan komponen-komponen dalam campuran antara dua fase pelarut yang memiliki massa jenis berbeda yang tidak tercampur .

Ekstrak yang telah dilarutkan dalam aquades, nantinya akan dimasukkan ke dalam corong pisah dan dicampur dengan pelarut berdasarkan tingkat kepolarannya. Setelah itu corong pisah dikocok. Setelah dikocok, akan terbentuk dua lapisan. Pelarut yang memiliki massa jenis lebih tinggi akan berada di lapisan

bawah, dan yang memiliki massa jenis lebih kecil akan berada di lapisan atas. Senyawa yang terkandung dalam ekstrak nantinya akan terpisah sesuai dengan tingkat kepolaran pelarut yang digunakan. Senyawa akan tertarik oleh pelarut yang tingkat kepolarannya sama dengan dengan senyawa tersebut.

