

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Masa transisi demografi akibat keberhasilan upaya menurunkan angka kematian, dapat menimbulkan transisi epidemiologis, dimana pola penyakit bergeser dari infeksi akut ke penyakit degeneratif yang menahun. Salah satu diantaranya yang berkaitan erat dengan penyakit metabolisme dan cenderung akan mengalami peningkatan sebagai dampak adanya pergeseran perilaku pola konsumsi gizi makanan adalah diabetes mellitus (Suharmiati dan Handayani, 2006).

Diabetes mellitus atau kencing manis adalah suatu gangguan kronis yang khususnya menyangkut metabolisme hidrat arang (glukosa) di dalam tubuh. Tetapi, metabolisme lemak dan protein juga terganggu (dari bahasa Latin yaitu diabetes = penerusan, mellitus = manis madu) (Tjay & Rahardja, 2002). Diabetes mellitus tidak terkendali akan menyebabkan timbulnya komplikasi yang meluas, dan akan merugikan secara klinis, sosial dan ekonomi. (Walker dan Edwards, 2003). Komplikasi yang paling utama adalah penyakit jantung, stroke, disfungsi ereksi, gagal ginjal dan kerusakan sistem syaraf yang biasa menyebabkan terjadinya kematian bila terjadi suatu komplikasi (Octa, 2006).

Pilar pengobatan DM meliputi diet, olahraga, dan pengobatan antidiabetik. Obat antidiabetik tersedia dalam bentuk antidiabetika oral dan dalam bentuk injeksi insulin. Penggunaan obat yang berlangsung lama terlebih injeksi insulin akan

menyebabkan beberapa hal antara lain: sangat mengganggu, tidak disukai penderita, adanya efek samping dan bahaya ketoksikan obat (Suyono, 2002).

Penggunaan obat tradisional secara umum dinilai relatif lebih aman daripada pengobatan modern. Hal ini disebabkan karena obat tradisional memiliki efek samping yang relatif lebih sedikit dari pada obat modern (Anonim, 2007).

Sebagian besar obat tradisional yang dikembangkan melalui seleksi alamiah dalam pemakaiannya ternyata belum memenuhi persyaratan ilmiah. Agar pemakaian obat tradisional dapat dipertanggungjawabkan perlu dilakukan penelitian baik untuk mencari komponen aktifnya maupun untuk menilai efektivitas dari keamanannya (Anonim, 1993).

Sementara itu maraknya trend masyarakat kembali ke alam (*back to nature*) dalam menyikapi hidup ini, termasuk dunia pengobatan telah meningkatkan pertumbuhan obat herbal lebih cepat dari obat modern. Secara empiris daun seledri (*Apium graveolens* L.) berkhasiat sebagai obat hipertensi, asma, diabetes, rematik, radang, asam urat dan penurun kolesterol. Disebabkan kandungan seratnya yang tinggi dan aromanya agak menyengat, seledri sebaiknya dicincang dan dicairkan, sehingga lebih mudah dicerna dalam tubuh (Widisih, 2003). Salah satu kandungan daun seledri adalah flavonoid yang bersifat polar (Markham, 1988).

Pengujian ini merupakan skrining awal untuk mengetahui efek penurunan kadar glukosa darah dari ekstrak air daun seledri. Sampai saat ini belum diketahui data ilmiah mengenai penggunaan daun seledri dalam menurunkan kadar glukosa darah, sehingga perlu dibuktikan agar dapat memperluas penggunaan dan pengembangan tanaman ini sebagai obat diabetes.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas dapat di rumuskan permasalahan yaitu “Apakah ekstrak daun seledri (*Apium graveolens* L.) mempunyai efek menurunkan kadar glukosa darah pada kelinci jantan yang dibebani glukosa?”.

C. Tujuan Penelitian

Berdasar uraian di atas maka penelitian ini ditujukan untuk mengetahui efek penurunan kadar gula darah ekstrak air daun seledri (*Apium graveolens* L.) pada kelinci jantan.

D. Tinjauan Pustaka

1. Tanaman Seledri

a. Sistematika tanaman

| | |
|------------|--|
| Divisio | : Spermatophyta |
| Subdivisio | : Angiospermae |
| Kelas | : Dicotyledonae |
| Bangsa | : Umbelliflorae |
| Suku | : Umbelliferae |
| Marga | : <i>Apium</i> |
| Jenis | : <i>Apium graveolens</i> L. (Arief, 2006) |

b. Sinonim

Celery, smallage (Inggris), han-ch'in, qincai (Cina), Seleri (Italia), Selinon, Parsley (Jerman).

c. Nama daerah

Seledri, saladri, seleri, sederi, daun sop, daun soh (Jawa), Salada (Sunda).

d. Nama Asing

Han chin, qincai (Cina), celery (Inggris), Phak chee (Turki), khien chaai (Turki), Pursley, Smallage (Inggris) (Arief, 2006).

e. Nama Simplisia

Apium graveolens Herba (herba seledri), *Apium graveolens* Radix (akar seledri), *Apium graveolens* folium (daun seledri) *Apium graveolens* fructus (buah seledri) (Dalimartha, 2000).

f. Morfologi tanaman

Herba tegak, dapat tumbuh lebih dari dua tahun, daun berpangkal pada batang dekat tanah, bertangkai, dan di bagian bawah sering terdapat daun muda di kedua sisi tangkainya, helaian daun berbentuk lekuk tangan, tidak terlalu dalam, panjang 2-5 cm. Lebar 1,5 – 3 cm, baunya sedap, khas. Batang kaku dan bersiku, berupa batang semu, tinggi tanaman mencapai 25-100 cm. Bunga tersusun majemuk, bertangkai pendek-pendek, bergerombol kecil, berwarna putih sampai hijau keputihan. Buah membulat panjang 1-2 mm, berwarna coklat lemah sampai coklat kehijauan suram. Tanaman ini sangat mudah dikenal karena secara luas digunakan sebagai sayuran atau lalapan oleh masyarakat di Indonesia (Anonim, 1996)

g. Kandungan kimia

Herba seledri mengandung flavonoid, saponin, tannin 1% minyak atsiri 0,033%, flavor-glukosida (apiin), apigenin, kolin, lipase, asparagines, zat pahit, vitamin A, vitamin B, vitamin C. Setiap 100% herba seledri mengandung air

sebanyak 93 ml, protein 0,9 gr, lemak 0,1 gr, karbohidrat 4 gr, serat 0,9 gr kalsium 50 mg, besi 1 mg, fosfor 40 mg, yodium 150 mg, kalium 400 mg, magnesium 85 mg, vitamin A 130 IU, vitamin C 15 mg, riboflavin 0,5 mg, tiamin 0,3 mg dan nikotinamid 0,4 mg. Di dalam akar seledri mengandung asparagin, manit, zat pati, lender, minyak atsiri, pentosan, glutamine, dan tirosin. Sedangkan pada biji mengandung apiin, minyak menguap, apigenin dan alkaloid (Dalimartha, 2005).

h. Manfaat tanaman

Secara empiris daun seledri berkhasiat sebagai antidiabetes (Widisih, 2003) dan juga berkhasiat sebagai penambah nafsu makan peluruh air seni dan penurun tekanan darah.

Di samping itu digunakan pula untuk memperlancar keluarnya air seni, mengurangi rasa sakit pada rematik dan gout kemudian digunakan sebagai anti kejang (Anonim, 1986).

2. Glukosa Darah

Konsentrasi glukosa darah manusia normal berkisar antara 80-100 mg%, setelah makan karbohidrat kadar dapat meningkat sampai sekitar 120-130 mg% selama puasa kadarnya turun sampai sekitar 60-70 mg%.

Sumber glukosa darah dapat berasal dari :

a. Karbohidrat makanan

Sebagian besar karbohidrat dalam makanan pada pencernaan membentuk glukosa, galaktosa, atau fruktosa. Ini di absorpsi ke dalam vena aorta. Galaktosa dan fruktosa segera diubah menjadi glukosa di dalam hati.

b. Berbagai senyawa glukogenik yang mengalami glukoneogenesis.

Senyawa glukogenik ini dibagi dalam 2 kategori senyawa yang langsung diubah menjadi glukosa tanpa banyak resiklus seperti beberapa asam amino dan propionate, dan senyawa yang merupakan hasil dari metabolisme partikel glukosa dalam jaringan tertentu yang diangkut ke hati dan ginjal, dimana mereka disintesis kembali menjadi glukosa.

c. Glikogen hati dengan proses glikogenolisis

Bila kadar glukosa darah rendah, maka glikogen di dalam hati akan dipecah menjadi glukosa dengan proses glikogenolisis (Harper, 1979).

3. Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus adalah sindroma klinis heterogen yang ditandai dengan peninggian kadar glukosa darah (hiperglikemia) kronik akibat defisiensi insulin, relative atau absolute, dan/atau hiperglukagonemia. Gejala-gejala diabetes yang klasik adalah banyak kencing (poliuria), banyak minum (polidipsi), banyak makan (polifagia) (Asdie, 2000). Pengeluaran urin terjadi karena tingkat glukosa darah melewati ambang ginjalnya. Glukosa muncul dalam urin (glukosuria). Kehilangan air yang meningkat dari tubuh menggerakkanimbangan penyesuaian yang menyebabkan bertambahnya rasa haus atau banyak minum (polidipsi). Gagalnya pemakaian glukosa dan protein dalam tubuh menyebabkan berkurangnya berat badan dan timbul kecenderungan terjadinya gejala polifagia. Gejala lainnya adalah naiknya kadar glukosa darah dalam darah berupa terdapatnya gula pula dalam kemih (glukosuria) dan rasa letih, mata kabur, kulit kering (Dalimartha, 2000).

Berat badan penderita diabetes mellitus memang dapat turun drastis. Hal ini disebabkan glukosa di dalam darah tidak dapat masuk ke dalam sel jaringan, seperti diketahui glukosa sangat dibutuhkan tubuh karena merupakan sumber energi yang utama (Setiawan, 2000).

Pada umumnya, kurangnya insulin dalam tubuh disebabkan oleh 3 faktor:

- a. Rendahnya laju biosintesa insulin oleh sel pankreas, termasuk kemungkinan adanya gangguan terhadap biosintesis insulin menjadi insulin, dan sekresi insulin dari pankreas.
- b. Tingginya laju degradasi insulin.
- c. Adanya zat penghambat terbentuknya insulin.

Dalam keadaan normal kira-kira 50% glukosa yang dimakan mengalami metabolisme sempurna menjadi CO_2 dan H_2O , 5% diubah menjadi glikogen dan kira-kira 30-40% diubah menjadi lemak (Ganiswara, 1995).

Diabetes adalah ketidaknormalan level gula darah, tetapi kadar ini mempengaruhi setiap organ tubuh. Diabetes dicirikan oleh peningkatan level gula darah sebagai akibat kurangnya sekresi insulin dan tidak disekresikannya insulin dan atau oleh keduanya (Proks, 2002).

Klasifikasi Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus yang mencakup 3 sub kelompok diagnostik yaitu:

- a. Diabetes mellitus type I IDDM jenis ini paling sering terdapat pada anak-anak dan dewasa muda, namun demikian dapat juga ditemukan pada setiap umur. Destruksi sel-sel pembuat insulin melalui mekanisme imunologik menyebabkan hilangnya hampir seluruh insulin endogen. Pemberian insulin

eksogen terutama tidak hanya untuk menurunkan kadar glukosa darah melainkan juga untuk menghindari ketoasidosis diabetika dan mempertahankan kehidupan (Woodley, 1979).

b. Diabetes mellitus type II NIDDM jenis ini biasanya timbul pada umur lebih dari 40 tahun. Kebanyakan pasien dapat ditemukan pada banyak kasus. Produksi insulin biasanya memadai untuk mencegah KAD, namun KAD dapat timbul bila ada stres berat. Insulin eksogen dapat digunakan untuk mengobati hiperglikemia yang membandel pada para pasien DM jenis ini (Woodley, 1979).

c. Diabetes mellitus lain (sekunder)

Diabetes mellitus gestasional diartikan sebagai intoleransi glukosa yang ditemukan pada saat hamil dan diperkirakan insidens sebesar 1-3% pada umumnya penderita DMG menunjukkan gangguan toleransi glukosa yang relatif ringan, sehingga jarang memerlukan pertolongan dokter (Asdie, 2000).

d. Diabetes Mellitus Gestasional (DMG)

Diabetes mellitus gestasional diartikan sebagai intoleransi glukosa yang ditemukan pada saat hamil dan diperkirakan insidens sebesar 1% sampai 3%. Pada umumnya penderita DMG menunjukkan gangguan toleransi glukosa yang relatif ringan, sehingga jarang memerlukan pertolongan dokter (Asdie, 2000).

4. Diagnosis Diabetes Mellitus

Diagnosis DM dapat ditegakkan dengan cara mengkaitkan simptom-simptom klasik dengan hiperglikemia yang jelas, atau dengan kriteria diagnostik spesifik pada pasien asimtomatik. Penapisan (skrining) pantas dilakukan pada pasien dengan riwayat keluarga yang jelas menderita DM dengan obesitas yang bermakna, dengan

infeksi kulit, genital atau tractus urinarius yang kumat-kumatan atau dengan riwayat kehamilan yang menunjukkan DM pada kehamilan. Prematuritas atau berat badan bayi lebih dari 4,5 kg. Pada pasien-pasien ini kadar glukosa puasa di atas 115 mg/dl adalah indikasi untuk melakukan pemeriksaan diagnostik dan tindak lanjut yang ketat (Woodley, 1979).

5. Terapi Diabetes Mellitus

Sebelum melakukan terapi, maka hendaklah terapi diabetes mellitus bertujuan untuk:

- a. Mencegah akibat-akibat defisiensi insulin yang akan segera timbul yang meliputi hiperglikemia simptomatik, yaitu: poliuria, polydipsi, dan penurunan berat badan, KAD dan sindroma hyperosmolar non-ketotik (SHNK).
- b. Memperbaiki komplikasi-komplikasi penyakit yang berlangsung lama yang timbul akibat DM (Woodley, 1979).

Sasaran utama dari terapi diabetes adalah untuk menjaga agar kadar glukosa darah dan kualitas hidup pasien berjalan normal. Lebih khusus lagi adalah untuk menghindari komplikasi hiperglikemia dan hipoglikemia serta komplikasi pada makro dan mikro vaskuler. Semua diabetes tipe I membutuhkan pengobatan dengan insulin. Diabetes tipe 2 diobati dengan antidiabetik oral jika diet dan olahraga gagal mengatasi hiperglikemianya. Selain itu, diabetes tipe 2 merupakan penyakit yang progresif dimana fungsi sel beta telah menurun (Abraira, 1995 ; Anonim, 1998).

Pada diabetes tipe I terapinya adalah insulin dimana terdapat 4 tipe utama dari insulin menurut masa kerjanya insulin dengan bekerja sangat cepat, insulin yang mempunyai masa kerja menengah, insulin yang masa kerjanya panjang, serta

campuran insulin. Model standar terapi insulin adalah suntikan subkutan dengan menggunakan jarum dan alat suntik konvensional yang sekali pakai (Katzung, 2002).

Terdapat 2 jenis antidiabetika, yaitu:

a) Antidiabetika suntikan yang hanya terdiri dari satu jenis zat aktif yaitu insulin. Insulin umumnya diberikan dengan suntikan dibawah kulit (subkutan). Pada keadaan khusus diberikan intramuskular atau intra vena secara bolus atau drip. Insulin dapat diberikan tunggal maupun kombinasi sesuai dengan respon individu terhadap insulin, yang dinilai dari hasil pemeriksaan kadar glukosa harian (PERKENI, 1998).

b) Antidiabetika Oral

Obat antidiabetes oral adalah obat yang digunakan dalam terapi pengobatan diabetes peroral. Antidiabetes juga disebut hipoglikemik oral, digunakan untuk mengurangi kadar gula darah dan diberikan secara peroral pada penderita (Soegondo, dkk., 1995).

Obat-obatan yang lazim digunakan untuk pengobatan diabetes mellitus adalah:

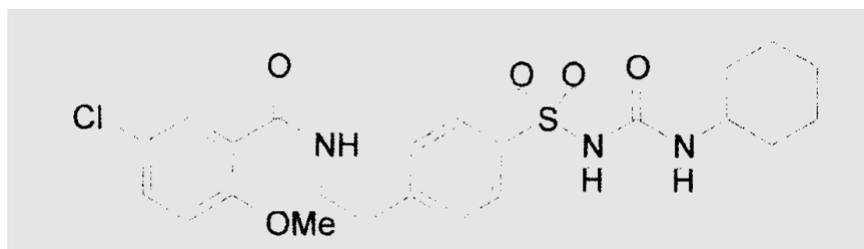
(1) Glibenklamida

Antidiabetika oral (ADO) dapat dibagi dalam 2 golongan yaitu derivat sulfonilurea dan derivat biguanid. Cara kerja kedua golongan ini sangat berbeda, derivat sulfonilurea bekerja dengan merangsang sekresi insulin di pankreas, sedangkan kerja derivat biguanid tidak bergantung pada fungsi pankreas. Sulfonilurea menstimulasi sel-sel β pulau Langerhans, sehingga sekresi insulin ditingkatkan. Di samping itu kepekaan sel-sel β bagi kadar glukosa darah juga

diperbesar melalui pengaruhnya atas transport protein (Ganiswara dkk, 1995 ; Tjay & Rahardja, 2002).

Glibenklamid adalah antidiabetik oral golongan sulfonilurea generasi kedua yang daya kerjanya lebih kuat daripada generasi pertama (tolbutamid, klorpropamid). Glibenklamid dapat menurunkan kadar glukosa darah pada penderita diabetes dan non-diabetes (Tjay & Rahardja, 2002). Mekanisme kerjanya dengan menstimulasi sel-sel β dari pankreas sehingga pelepasan insulin ditingkatkan dan meningkatkan kepekaan sensitivitas sel-sel β terhadap rangsangan glukosa dan non-glukosa. Pada terapi jangka panjang seringkali terjadi penurunan sekresi insulin, tetapi glibenklamid dapat mempertahankan toleransi glukosa dalam darah. Efek ekstra pankreatik meningkatkan afinitas insulin pada reseptor, sehingga sensitivitas insulin meningkat dan menekan sekresi glukosa oleh hati (Tjokroparawiro, 2003) Glibenklamid merupakan serbuk hablur, putih atau hampir putih, tidak berbau atau hampir tidak berbau.

Glibenklamid praktis tidak larut dalam air dan eter sukar larut dalam etanol dan dalam methanol, larut sebagian dalam kloroform. Glibenklamid mempunyai rumus struktur sebagai berikut:



Gambar.1. Struktur Glibenklamid dengan nama kimia glibenklamida/ gliburida nama kimianya adalah 1 – (4-(2-(5-chloro-2-methoxybenzamido) (ethyl)-3-cyclohexylurea (Anonim, 1995).

Tidak seperti klorpropamida, glibenklamida memiliki efek diuresis yang lebih lemah. (Nataas & Nesthus, 1987). Efek terhadap mata pada pasien yang *non insulin dependent diabetes mellitus* berupa myopia dua hari setelah pemberian glibenklamida 10 mg per hari. Selain itu terjadi kesulitan resolusi secara visual akibat penghentian pemakaian glibenklamida setelah beberapa hari (Teller, 1989). Pada hati mengakibatkan kolestasis, gangguan kulit (Wongpaiton, 1981) dan hepatitis (Goodman, 1997). Glibenklamida adalah obat hipoglikemik turunan sulfonilurea yang beraksi menstimulasi pembebasan insulin dari sel beta pada pulau Langerhans pankreas, penurunan level glukagon serum, dan meningkatkan ikatan insulin dengan sel target (Coppack, 1990). Dari yang segolongan glibenklamid beraksi lebih cepat dibandingkan dengan turunan glibenklamida yang lainnya (Sullivan & Cashman, 1970).

Absorpsinya cepat kadar puncak dicapai pada 3-5 jam setelah pemberian (Chalk, 1986). Efek farmakologinya 4-14 jam dengan minimum efektif konsentrasi adalah 80-240 mg/ml darah. Ikatan obat dengan protein sangat tinggi yaitu 90%. Waktu paro eliminasinya 4,5 – 65,6 jam. Adapun metabolisme glibenklamid melalui system enzim MFO yang menghasilkan 2 metabolit yaitu hidroksimetil glibenklamida dan karboksi glibenklamida. Pemberian glibenklamida yang berlebihan justru akan menyebabkan toksisitas berupa pegal, lemah, lesu (Shank dkk., 1995; Proks, dkk., 2002).

Resorpsinya dari usus praktis lengkap, PP-nya di atas 99% plasma $t_{1/2}$ nya 10 jam, kerjanya dapat bertahan sampai 24 jam. Dalam hati zat ini di rombak menjadi metabolit kurang aktif, yang diekskresikan sama rata lewat kemih dan tinja (Tjay &

Rahardja, 2002). Dosis permulaan 1 dd 2,5 – 5 mg, bila perlu dinaikkan setiap minggu sampai maksimal 2 dd 10 mg. (Tjay & Rahardja, 2002).

Tablet ini bereaksi dengan cara merangsang pankreas untuk menghasilkan lebih banyak insulin, membiarkan insulin bereaksi lebih efektif dan menghalangi hati mengeluarkan lebih banyak glukosa. Tablet-tablet ini biasanya dimakan.

1.1. Mekanisme Kerja

Antidiabetika oral tipe sulfonamide bekerja secara kualitatif sama, obat ini membebaskan insulin yang dapat dimobilisasi dari sel B pankreas dan pada saat yang sama memperbaiki tanggapan terhadap rangsang glukosa fisiologik. Ini berarti bahwa saat ini hanya berkhasiat jika diproduksi insulin tubuh sendiri paling kurang sebagian masih bertahan, atau dengan kata lain obat ini tidak berkhasiat jika tidak ada produksi insulin. Selain itu pada dosis tinggi obat ini menghambat metabolisme insulin dan protein plasma, walaupun efek ini kurang berarti secara terapeutik. Mekanisme kerja pembebasan insulin pada tingkat molekul masih sedikit diketahui (Mutschler, 1991).

1.2. Efek Samping

Dapat terjadi tidak adanya selera makan, mual dan juga leukopenia, trombositopenia dan sedikit gejala anemia dan reaksi alergi. Seperti halnya setelah penyuntikan insulin maka keadaan hipoglikemik mungkin terjadi, terutama pada sediaan yang bekerja kuat. Pada orang tertentu dapat juga terjadi kolestasis (Mutschler, 1991).

(2) Insulin

Insulin adalah suatu polipeptida yang mengandung dua rantai asam amino yang dihubungkan oleh jembatan disulfida (Ganong, 1995). Berat molekulnya 5700 D (alton), dua rantai peptida tersebut (A dan B) dengan masing-masing 21 dan 30 asam amino (Tjay & Rahardja, 2002).

Waktu paruh insulin dalam sirkulasi pada manusia adalah sekitar 5 menit. Insulin berikatan dengan reseptor insulin lalu sebagian mengalami internalisasi. Insulin dirusak di dalam endosom yang terbentuk melalui proses endositosis. Enzim utama yang berperan adalah insulin protease, suatu enzim di membran sel yang mengalami internalisasi bersama insulin. Perlu dicatat bahwa reseptor insulin ditemukan di banyak sel dalam tubuh selain sel-sel “peka-insulin” yang klasik dimana hormon meningkatkan ambilan glukosa. Memang hampir semua jaringan ditubuh dapat memetabolisme insulin. Namun, 80% dari insulin yang dikeluarkan secara normal diuraikan dihati dan ginjal (Ganong, 1995).

Kerja insulin dimulai ketika hormon tersebut terikat dengan sebuah reseptor glikoprotein yang spesifik pada permukaan sel sasaran. Kerja insulin yang beragam dapat terjadi dalam waktu beberapa detik atau beberapa menit (kerja pengangkutan, fosforilasi protein, aktivasi dan inhibisi enzim, sintesis RNA) atau sesudah beberapa jam (kerja sintesis protein serta DNA dan pertumbuhan sel). Reseptor insulin merupakan sebuah heterodimer yang terdiri atas sub unit yang diberi simbol α dan β , dalam konfigurasi $\alpha_2\beta_2$, yang dihubungkan dengan ikatan disulfida. Kedua sub unit mengalami proses glikosilasi yang ekstensi, dan pengeluaran asam sialat serta galaktosa menurunkan pengikatan insulin dan kerja insulin. Masing-masing sub unit

glikoprotein ini mempunyai struktur dan fungsi yang unik. Subunit α dan β (135 kDa) seluruhnya berada di luar sel dan mengikat insulin yang lewat daerah (domain) yang kaya akan sistein. Subunit β (95 kDa) merupakan protein trans-membran yang melaksanakan fungsi sekunder yang utama pada sebuah reseptor, yakni transduksi sinyal. Bagian sitoplasma subunit β mempunyai aktivitas tirosin kinase dan tempat autofosforilasi (Anonim, 2010).

(3) Inhibitor alfa-glukosida

Contoh dari kelompok inhibitor alfa-glukosa adalah akarbose. Obat ini bekerja secara kompetitif menghambat kerja enzim alfa glukosidase di dalam saluran cerna sehingga dapat menurunkan penyerapan glukosa dan menurunkan hiperglikemia postprandial (Soegondo dkk.,1995). Enzim alfa-glukosidase berfungsi sebagai enzim pemecah karbohidrat menjadi glukosa. Akibat klinis pada penghambatan enzim adalah untuk meminimalkan pencernaan dan juga absorpsi karbohidrat yang masuk ke dalam usus sehingga dapat menurunkan glikemik setelah makan dan menciptakan efek hemat insulin (Kalzung, 2002).

Acarbose adalah suatu oligosakarida yang diperoleh dari proses peragian dari suatu jasad renik *Actinoplanes utahensis*, dan secara kimiawi dikenal sebagai 0-4,6 - Dideoxy - 4 - [[[(1S - (1a, 4a, 5a, 6a)) - 4, 5, 6 - trihydroxy - 3 - (hydroxymethyl) - 2 - cyclohexen - 1 - yl] amino] - a - D - glucopyranosyl - (1 \rightarrow 4) - 0 - a - D - glukopyranosyl - (1 \rightarrow 4) -, precose. Acarbose larut dalam air.

Keuntungan terapi dengan acarbose adalah:

1. Tanpa hipoglikemia pada terapi tunggal.
2. Tanpa hiperinsulinemia.

3. Tidak mengganggu kadar kolesterol HDL.
4. Menurunkan kadar trigliserida.
5. Tidak meningkatkan berat badan.

(4) Meglitinida

Obat golongan meglitinida dapat dikombinasikan dengan metformin yang digunakan pada pengobatan diabetes NIDDM sebagai tambahan untuk penderita yang hiperglikemianya tidak dapat dikontrol secara memuaskan dengan diet dan olahraga.

(5) Thiazolidinedione

Golongan obat thiazolidinedione dapat digunakan bersama sulfonilurea atau insulin atau metformin untuk menurunkan kadar glukosa dalam darah (Tjay dan Rahardja, 2002).

6. Obat Tradisional

Menurut UU 23 tahun 1992, obat tradisional bahan atau ramuan bahan berupa bahan tumbuhan, bahan hewan, bahan mineral, sediaan sarian (galenik), atau campuran dari bahan tersebut, secara turun temurun digunakan untuk pengobatan berdasarkan pengalaman (Suharmiati dan Handayani, 2006).

- a. Jamu adalah obat tradisional yang berisi seluruh bahan tanaman yang menjadi penyusun jamu tersebut. Umumnya obat tradisional dibuat dengan mengacu pada resep peninggalan leluhur dan klaim khasiatnya berdasarkan dasar empiris.
- b. Fitofarmaka adalah obat tradisional yang dapat disejajarkan dengan obat modern. Proses pembuatannya telah terstandar dan ditunjang oleh bukti ilmiah sampai uji klinis pada manusia.

- c. Obat herbal terstandar adalah obat tradisional yang disajikan dari hasil ekstraksi atau penyarian bahan-bahan alam. Obat herbal ditunjang oleh pembuktian ilmiah berupa penelitian praklinis dan telah dilakukan standarisasi bahan baku yang digunakan dalam produk jadi (Suharmiati dan Handayani, 2006).
- d. Tanaman obat keluarga adalah tumbuhan berkhasiat sebagai tumbuhan berkhasiat yang dapat ditanam di pekarangan rumah dan sewaktu-waktu dapat dimanfaatkan untuk menanggulangi penyakit (Ali dan Tjokronegoro, 1994).

7. Penyarian

a. Definisi Penyarian

Penyarian adalah peristiwa memindahkan massa zat aktif yang semula berada di dalam sel ditarik oleh cairan penyari sehingga zat aktif tersebut larut dalam cairan penyari. Secara umum penyarian akan bertambah baik apabila permukaan simplisia yang bersentuhan dengan cairan penyari semakin luas (Ansel, 1989).

b. Decocta (Dekok)

Dekok adalah sediaan cair yang dibuat dengan mengekstraksi sediaan herbal dengan air pada suhu 90°C selama 30 menit. Pembuatannya yaitu campur simplisia dengan derajat halus yang sesuai dalam panci dengan air secukupnya, panaskan di atas tangas air selama 30 menit terhitung mulai suhu mencapai 90°C sambil diaduk. Serkai selagi panas melalui kain flanel, tambahkan air panas secukupnya melalui ampas hingga di peroleh volume dekok (Anonim, 2000).

c. Cairan penyari

Pemilihan cairan penyari harus mempertimbangkan beberapa faktor yaitu cairan penyari harus memenuhi kriteria netral, tidak mudah menguap, tidak mudah terbakar, selektif, tidak mempengaruhi zat berkhasiat, dan diperbolehkan oleh

peraturan. Farmakope Indonesia menetapkan untuk proses penyarian larutan penyari yang digunakan adalah air, eter, dan penyarian pada pembuatan obat tradisional (Anonim, 1986). Selain air dan eter, etanol atau campuran etanol dan air juga dapat digunakan sebagai cairan penyari (Anonim, 2000).

d. Simplisia

Simplisia adalah bahan alami yang digunakan sebagai obat yang belum mengalami pengolahan apapun, kecuali dinyatakan lain berupa bahan yang telah dikeringkan. Adapun simplisia nabati adalah simplisia berupa tanaman utuh, bagian tanaman dan eksudat tanaman. (Anonim, 1995).

8. Uji Efek Anti Diabetes

Keadaan diabetes dapat diinduksi pada hewan uji dengan cara pankreatektomi dan juga secara kimia. Zat-zat yang bekerja sebagai inductor (diabetagon) dapat digunakan zat-zat kimia antara lain aloksan, streptozosin, diaksosida, adrenalin, glukagon dan EDTA yang biasanya diberikan secara parenteral. Dan pereaksi kimia untuk pembentukan warna digunakan adalah orto-tuluidin dan glukosa oksidase karena hasilnya dapat diandalkan (Anonim, 1993).

Uji efek diabetes dapat dilakukan dengan 2 metode, yaitu:

a. Metode uji toleransi glukosa

Prinsipnya adalah hewan uji yang telah dipuasakan 20-24 jam diberikan larutan glukosa per oral dan pada awal percobaan sebelum pemberian obat dilakukan pengambilan cuplikan darah sebagai kadar glukosa awal. Pengambilan cuplikan darah diulangi setelah perlakuan pada waktu-waktu tertentu. Keadaan hiperglikemia pada uji toleransi glukosa hanya berlangsung beberapa jam setelah pemberian glukosa sebagai diabetagon (Anonim, 1993).

b. Metode uji dengan perusakan pankreas

Metode perusakan pankreas dilakukan dengan memberikan diabetagon yaitu alloxan yang merupakan bahan kimia digunakan untuk menginduksi diabetes pada binatang percobaan efek diabetageniknya bersifat antagonis dengan glutathione yang bereaksi dengan gugus SH nya. Kapasitas unik dari alloxan bersifat merusak sel beta pankreas yang pertama kali (Suharmiati, 2003).

E. Landasan Teori

Secara empirik daun seledri merupakan tanaman yang dapat digunakan untuk mengobati diabetes mellitus. Penelitian sebelumnya yang dilakukan Puji (2008) infusa daun seledri sudah memberikan efek menurunkan kadar glukosa darah, sedang penelitian yang dilakukan oleh Rina (2008) ekstrak etil asetat daun seledri mulai dosis 50 mg/kgbb sudah memberikan efek menurunkan kadar glukosa darah yang sama dengan akarbose dosis 2,33 mg/kgbb.

Sebagai kelanjutan penelitian tersebut, maka penelitian daun seledri ini di uji penurunan kadar glukosanya dengan metode dekokta yaitu menggunakan air yang bersifat polar sehingga diharapkan dapat menyari semua zat aktif yang terkandung dalam daun seledri. Dalam kandungan kimia daun seledri antara lain saponin dan flavonoid. Saponin memiliki BM besar dan polaritas yang tinggi (Evans, 2002). Flavonoid merupakan senyawa polar sehingga dapat larut dalam pelarut etanol, metanol, aseton, dan air (Markham, 1988).

F. Hipotesis

Ekstrak air daun seledri (*Apium graveolens L.*) mempunyai efek menurunkan kadar glukosa darah pada kelinci jantan lokal.