

**UJI PENURUNAN KADAR GLUKOSA DARAH TABLET
EFFERVESCENT KOMBINASI EKSTRAK DAUN DEWANDARU
(*Eugenia uniflora* L.) DAN HERBA SAMBILOTO (*Andrographis
paniculata* [Burm.f.] NESS) PADA TIKUS YANG DIBEBANI
GLUKOSA**

SKRIPSI



Oleh :

**SIDIK EKA HAPSORO
K 100 050 219**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA
SURAKARTA
2009**

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Prevalensi diabetes mellitus (DM) di dunia terus meningkat. Di Indonesia diperkirakan ada 1-2% dari populasi, artinya 1 dari 50-100 orang adalah penderita diabetes mellitus (DM) (Kurniawan, 2005). Jumlah tersebut diperkirakan mengalami peningkatan secara terus menerus. Sedangkan di dunia, jumlah penderita diabetes mellitus akan meningkat dari 171 juta jiwa pada tahun 2000 menjadi 366 juta jiwa pada tahun 2030 (Wild *et al.*, 2004).

Diabetes mellitus di Indonesia dikenal dengan penyakit gula atau kencing manis yang didefinisikan sebagai sekumpulan gejala yang muncul pada seseorang yang ditandai dengan kadar glukosa darah yang melebihi normal (hiperglikemia) akibat tubuh kekurangan insulin baik relatif maupun absolut atau kurang efektifnya insulin (Rivai, 2002).

Sampai saat ini obat antidiabetes masih dirasa mahal terutama oleh masyarakat golongan menengah ke bawah dan adanya efek samping merupakan suatu kendala. Oleh karena itu perlu dicari alternatif lain untuk mengatasi penyakit diabetes. Herba untuk mengatasi diabetes cukup banyak jenisnya. Salah satunya adalah sambiloto (Dalimarta S., 2001).

Herba sambiloto [*Andrograpis paniculata* (Burm .f.) Ness] mengandung senyawa kimia antara lain: *Diterpen lakton* yang terdiri *andrographolida*, *neoandrographolida*, *deoksi-andrographolida*, *dehidroandrographolida*, *flavonoid*,

tanin, saponin (Madsuda *et al.*, 1994). Ekstrak etanol herba sambiloto dapat meningkatkan sensitivitas insulin, menghambat peningkatan resistensi insulin (Subramanian *et al.*, 2008; Syahrin *et al.*, 2006) dan memperpanjang masa hidup tikus diabetes (Syahrin *et al.*, 2006). Ekstrak etanol herba sambiloto juga mempunyai efek menurunkan glukosa darah pada uji toleransi glukosa dengan efek yang meningkat dengan peningkatan dosis pada kisaran dosis yang diberikan (0,5-2,0/kg bb) (Yulinah *et al.*, 2001).

Pada tikus diabetes yang terinduksi streptozosin terjadi peningkatan kadar *malondialdehyde* (MDA) dengan penurunan aktivitas antioksidan endogen (Mahdi *et al.*, 2003). Peningkatan kadar glukosa dalam darah disebabkan oleh kerusakan pankreas sehingga tidak dapat menghasilkan insulin. Kerusakan pankreas ini dapat disebabkan oleh senyawa radikal bebas yang merusak sel-sel pada pankreas sehingga tidak dapat berfungsi (Studiawan, 2004).

Pengobatan diabetes saat ini dilakukan dengan mengkombinasikan antara antidiabetes dan antioksidan. Hal ini disebabkan obat antidiabetes tidak bekerja memperbaiki sel pankreas- β yang rusak akibat radikal bebas, tetapi hanya menstimulasi pelepasan insulin dari sel pankreas- β (Adnyana *et al.*, 2004).

Dewandaru (*Eugenia uniflora* L.) memiliki kandungan kimia antara lain: saponin, flavonoid, tannin, polifenol dan terpenoid (Hutapea *et al.*, 1994; Utami *et al.*, 2005). Ekstrak daun dewandaru memiliki aktivitas antioksidan, sebagai penangkap radikal dimana aktivitas ekstrak etanol (IC₅₀ 8,866 μ g/ml) hampir mirip dengan vitamin E dengan nilai IC₅₀ 3,11 μ g/ml (Utami *et al.*, 2005), sebagai penangkap *malondialdehyde* (MDA) dengan nilai IC₅₀ 33,03 μ g/ml (Utami dan

Nurwaini., 2008), dan dapat mengikat ion fero (Fe^{2+}) dengan nilai IC_{50} 78,9 g/ml (Nurwaini dan Utami., 2008). Oleh karena itu kombinasi dari sambiloto dan dewandaru diharapkan memberi efek yang lebih baik sebagai penurun glukosa darah dan antioksidan pada tikus yang dibebani glukosa.

Diabetes mellitus merupakan salah satu penyakit dimana penderita harus mengkonsumsi obat di sepanjang hidupnya. Untuk mengurangi rasa tidak enak ketika mengkonsumsi obat yaitu dengan membuat sediaan dalam bentuk tablet *effervescent*

Pada penelitian ini diharapkan adanya aktivitas penurunan kadar glukosa pada kombinasi antara ekstrak dewandaru (*Eugenia unifloura* L.) dan sambiloto (*Andrographis paniculata*) secara peroral. Hasil ini diharapkan dapat digunakan sebagai data ilmiah yang melandasi penggunaan tablet *effervescent* ini sebagai antidiabetes.

B. Perumusan Masalah

Dari latar belakang masalah di atas dapat dirumuskan permasalahan yaitu bagaimana aktivitas tablet *effervescent* kombinasi sambiloto dan dewandaru sebagai penurun glukosa darah pada tikus yang telah dibebani glukosa?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas tablet *effervescent* kombinasi sambiloto dan dewandaru sebagai penurun glukosa darah pada tikus yang telah dibebani glukosa.

D. Tinjauan Pustaka

1. Tanaman Dewandaru (*Eugenia uniflora* linn.)

a. Klasifikasi tanaman dewandaru (*Eugenia uniflora* linn.)

Divisi	: Spermathopyta
Sub Divisi	: Angiospermae
Kelas	: Dicotyledonae
Sub Kelas	: Dialypetalae
Bangsa	: Mirtales
Suku	: Myrtaceae
Marga	: Eugenia
Famili	: <i>Eugenia uniflora</i> L.

(Backer and Brink, 1965)

b. Nama Daerah

Jawa	: Asam selong, belimbing londo, dewandaru.
Sumatera	: Cereme asam.

c. Deskriptif tanaman

Habitus	: Perdu tegak, tahunan, tinggi ± 5 meter.
Batang	: Tegak berkayu, bulat, coklat.
Daun	: Tunggal, berhadapan, berseling atau tersebar lonjong, ujung runcing, pangkal meruncing, tepi rata, pertulangan menyirip, panjang ± 5 cm, lebar ± 4 cm, berwarna hijau, daun penumpu tidak ada.

- Bunga : Tunggal, beraturan, berkelamin dua, daun pelindung kecil, berwarna hijau, kelopak berdaun lekat, bertajuk tiga sampai lima, benang sari banyak putih, putik silindris, mahkota berbentuk kuku, kuning.
- Buah : Buni, bulat, batu, kotak, diameter $\pm 1,5$ cm, merah.
- Biji : Kecil, keras, coklat
- Akar : Tunggang, coklat

(Hutapea *et al.*, 1994)

d. Kandungan Zat Kimia

Eugenia mengandung saponin, flavonoid, tannin (Hutapea, 1994), vitamin C, senyawa atsiri seperti sineol, sitronella, terpenin, sesquiterpen (Anonim, 1992) dan antosianin suatu turunan fenil benzo pirilium (Einbond *et al.*, 2004).

e. Manfaat

Sebagai obat diare (Hutapea, 1994) dan untuk obat flu (Anonim, 1992).

2. Tanaman Sambiloto (*Andrographis Paniculata* Nees)

a. Klasifikasi tanaman sambiloto (*Andrographis Paniculata* Nees)

- Divisi : Spermatophyta.
- Sub Divisi : Angiospermae.
- Kelas : Dicotyledonae.
- Ordo : Solanaceae
- Famili : Acanthaceae.
- Genus : *Andrographis*.

Spesies : *Andrographis Paniculata Nees.*

(Backer and Brink, 1965)

b. Nama daerah

Sambiloto juga mempunyai nama lain yaitu :

Sumatra : Sambilata (Melayu)

Jawa : Sambiloto (Jawa Tengah), Ki Oray (Sunda)

Maluku : Papaitan

Minang : Ampadu tanah.

(Syamsuhidayat dan Hutapea, 1994)

c. Deskriptif tanaman

Merupakan tanaman liar yang banyak tersebar di Asia Tenggara, termasuk di Indonesia. Tinggi tanaman dapat mencapai 1m, batang bentuk persegi empat. Daun tunggal, letak berhadapan, tangkai daun sangat pendek bahkan sampai hampir tidak bertangkai, bentuk lanset, ukuran kira-kira 12 cm x 13 cm, bertepi rata, permukaan atas berwarna hijau tua, permukaan bawah berwarna lebih pucat. Bunga majemuk, bentuk malai, ukuran kecil, berwarna putih, terdapat di ketiak dan ujung tangkai. Buah kecil memanjang ukuran lebih kurang 0,30 - 0,40 cm x 1,50 - 1,90 cm, berlekuk, terdiri dari 2 rongga, berwarna hijau dan akan pecah bila buah masak, biji kecil, gepeng, berwarna hitam (Syamsuhidayat dan Hutapea, 1994).

d. Kandungan zat kimia

Daun dan percabangan mengandung laktone yang terdiri dari deoksi andrografolid, andrografolid (zat pahit), flavonoid, alkane, keton, aldehid, mineral (kalium, kalsium, natrium), asam kersik, dan damar. Flavonoid diisolasi terbanyak

dari akar, yaitu polimetoksiflavon, andrografen, paniculin (Dalimartha, 2001) juga mengandung saponin, flavonoid dan tannin (Syamsuhidayat dan Hutapea, 1994).

e. Manfaat

Sambiloto dapat digunakan sebagai obat demam, gatal-gatal pada kulit, radang, gigitan ular dan binatang berbisa lainnya, kencing manis, disentri, masuk angin, malaria, radang telinga, saluran pernafasan, ginjal akut, usus, rahim, sakit perut, tipus, penambah nafsu makan, keracunan makanan (Syamsuhidayat dan Hutapea, 1994).

3. Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus (DM) yang di Indonesia dikenal sebagai penyakit gula atau kencing manis adalah sekumpulan gejala yang muncul pada seseorang yang ditandai dengan kadar glukosa darah yang melebihi normal (hiperglikemik) akibat tubuh kekurangan insulin baik relatif maupun absolut atau kurang efektifnya insulin (Rivai, 2002).

Penyebab diabetes mellitus adalah kekurangan hormon insulin yang berfungsi memanfaatkan glukosa sebagai sumber energi dan mensintesis lemak. Akibatnya ialah glukosa bertumpuk di dalam darah (hiperglikemia) dan akhirnya diekskresikan lewat kemih tanpa digunakan (*glycosuria*). Karena itu, produksi kemih sangat meningkat dan pasien harus sering kencing, merasa sangat haus, berat badan menurun dan merasa lelah (Tjay dan Raharja, 2002).

a. Klasifikasi Diabetes Mellitus

1) Diabetes mellitus tipe I

Diabetes ini disebut sebagai diabetes mellitus yang tergantung insulin atau IDDM (*Insulin Dependent Diabetes mellitus*). Diabetes jenis ini paling sering terjadi pada anak-anak dan dewasa muda, namun demikian dapat juga ditemukan pada setiap umur. Destruksi sel-sel pembuat insulin melalui mekanisme imonologik menyebabkan hilangnya hampir seluruh insulin endogen. Pemberian insulin eksogen terutama tidak hanya untuk menurunkan kadar glukosa plasma melainkan juga untuk menghindari ketoasidosis diabetika (KAD) (Woodley dan Whelan, 1995).

Gangguan produksi insulin pada DM tipe 1 umumnya terjadi karena kerusakan sel-sel β pulau langerhans yang disebabkan oleh reaksi autoimun. Namun adapula yang disebabkan oleh bermacam-macam virus, diantaranya virus Cocksakie, Rubella, CMVirus, Herpes, dan lain sebagainya. Ada beberapa tipe otoantibodi yang dihubungkan dengan DM Tipe 1, antara lain ICCA (*Islet Cell Cytoplasmic Antibodies*), ICSA (*Islet Cell Surface Antibodies*), dan antibody terhadap GAD (*Glutamic acid Decarboxylase*) (DeFronzo, 1997).

2) Diabetes melitus tipe II

Diabetes ini tidak tergantung insulin atau NIDDM (Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus). Diabetes jenis ini biasanya timbul pada umur lebih dari 40 tahun. Kebanyakan pasien diabetes jenis ini bertubuh gemuk, dan resistensi terhadap kerja insulin dapat ditemukan pada banyak kasus. Insulin eksogen dapat digunakan untuk mengobati hiperglikemia yang membandel pada para pasien jenis ini (Woodley dan Whelan, 1995).

Pada DM tipe 2 ditandai dengan adanya penurunan sensitifitas insulin (resistensi insulin) dan penurunan sekresi insulin. Penyebab resistensi insulin

walaupun belum terungkap jelas, tetapi ada beberapa faktor yang banyak berperan diantaranya faktor keturunan, diet, latihan jasmani yang kurang, kegemukan yang bersifat sentral.

Keadaan awal pada DM tipe 2 yaitu terjadinya resistensi baik di jaringan otot, lemak dan di hati, tetapi belum terjadi hiperglikemia, oleh karena sel beta pankreas masih mampu mengimbangi resistensi insulin dengan memproduksi atau mensekresi insulin yang lebih banyak (hiperinsulinemia). Dengan berjalannya waktu akhirnya sel beta pankreas mengalami penurunan dalam mensekresi insulin, sehingga terjadi hiperglikemia puasa dan diabetes terjadi. Selanjutnya, fungsi sel beta pankreas yang menurun menyebabkan pelepasan insulin yang tidak mencukupi untuk mengimbangi glukosa yang berlebihan setelah makan (terjadi peningkatan kadar glukosa setelah makan), pada keadaan ini disamping adanya kerusakan sel beta pankreas yang progresif ada faktor kedua yang berpengaruh pada sekresi insulin penderita DM tipe 2 yaitu tidak terjadinya sekresi insulin fase 1 (DeFronzo, 1997).

3) Diabetes melitus lain (sekunder)

Pada diabetes jenis ini hiperglikemia berkaitan dengan penyebab lain yang jelas, meliputi penyakit-penyakit pankreas, pankreatektomi, sindroma chusing, acromegali dan sejumlah kelainan genetik yang tak lazim (Woodley dan Whelan, 1995).

4) Diabetes Gestasional

Istilah ini dipakai pada pasien yang menderita hiperglikemia selama kehamilan. Pada pasien-pasien ini toleransi glukosa dapat kembali normal setelah persalinan (Woodley dan Whelan, 1995)

b. Penatalaksanaan Penyakit

Tujuan utama penatalaksanaan terapi pada pasien DM adalah menurunkan resiko penyakit komplikasi mikrovaskuler dan makrovaskuler untuk memperbaiki gejala, menurunkan mortalitas, dan memperbaiki kualitas hidup. Pendekatan normal glikemia akan menurunkan resiko berkembangnya penyakit mikrovaskuler, tapi sekarang digiatkan untuk mengurangi faktor resiko kardiovaskuler (misal : menghentikan merokok, terapi dislipidemia, kontrol tekanan darah, dan terapi antiplatelet) untuk menurunkan kemungkinan berkembangnya penyakit makrovaskuler.

Hiperglikemia tidak hanya meningkatkan resiko penyakit mikrovaskuler. Penurunan komplikasi mikrovaskuler target terapi intervensi gaya hidup (diet) (DiPiro *et al.*, 2005).

1) Terapi non farmakologi

a) Diet

Terapi nutrisi direkomendasikan bagi semua penderita DM. Untuk pasien dengan DM tipe 1 fokus pengaturan insulin, dengan keseimbangan diet untuk mencapai dan memelihara berat badan. Pasien tipe 2 sering membutuhkan kalori untuk membatasi kehilangan berat badan.

b) Olahraga

Aerobik dapat memperbaiki resistensi insulin dan kontrol glikemik yang utama pada pasien dan menurunkan faktor resiko kardiovaskuler, yang berhubungan dengan penurunan berat badan, dan memperbaiki kesehatan.

2) Terapi Farmakologi

Tahun 1995 hanya ada dua pilihan bagi pasien DM, Sulfonilurea (untuk DM tipe 2) dan insulin (DM tipe 1). Sekarang terdapat 5 kelas untuk pengobatan DM tipe 2 : α -glucosidase inhibitors, biguanides, meglitinides, peroxisome proliferators activated receptor γ agonists (thiazolidinediones or glitazones), dan sulfonilureas. Biguanide dan thiazolidinediones mampu menurunkan resistensi insulin. Sulfonilurea dan meglitinide mampu meningkatkan rangsang pelepasan insulin. Pasien dengan DM tipe 1 membutuhkan 0,5-1,0 U/kg insulin per hari dibagi dalam beberapa dosis (DiPiro *et al.*, 2005).

Tolbutamid memiliki struktur sulfonamida dimana gugus-p.amino diganti dengan -metil. Resorpsinya dari usus lengkap, memiliki $t_{1/2}$ 4-5 jam, kerjanya bertahan 6-12 jam. Dalam hati zat ini dioksidasi menjadi metabolit inaktif, yang diekskresikan 80% lewat kemih (Hardman *et al.*, 2001).

c. Hubungan Antara Diabetes Mellitus dan Radikal Bebas

Stres oksidatif meningkat pada pasien yang menderita diabetes mellitus. Kerusakan sel oksidatif disebabkan oleh radikal bebas yang dapat menyebabkan peningkatan resiko penyakit diabetes mellitus. Reaktivitas oksigen secara umum pada sel ditangkap oleh enzim antioksidan. Diabetes juga menginduksi perubahan jaringan dan aktivitas enzim antioksidan. Agen hipoglikemik herbal beraksi pada penangkapan metabolit oksigen atau meningkatkan sintesis molekul antioksidan (Mahdi *et al.*, 2003).

Beberapa hipotesis menjelaskan tentang radikal bebas pada diabetes mellitus, seperti glikosilasi protein non enzimatis, autooksidasi glukosa gangguan metabolisme glutathione, perubahan enzim antioksidan dan pembentukan lipid

peroksidasi. Peningkatan radikal bebas secara umum menyebabkan gangguan fungsi sel dan kerusakan oksidatif pada membran. Pada kondisi tertentu antioksidan mempertahankan sistem perlindungan tubuh melalui efek penghambat pembentukan radikal bebas. Efisiensi mekanisme pertahanan tersebut mengalami perubahan pada diabetes mellitus. Penangkapan radikal bebas yang tidak efektif dapat menyebabkan kerusakan jaringan (Rajasekaran *et al.*, 2005 ; Kaleem, 2006).

Peningkatan kadar glukosa dalam darah disebabkan oleh kerusakan pankreas sehingga tidak dapat menghasilkan insulin. Kerusakan pankreas ini dapat disebabkan oleh senyawa radikal bebas yang merusak sel-sel pada pankreas sehingga tidak dapat berfungsi (Studiawan, 2004).

d. Uji Efek Anti Diabetes

Jenis-jenis hewan percobaan yang digunakan meliputi mencit, tikus, kelinci, atau anjing. Pemberian antidiabetik dilakukan secara kuratif. Pada toleransi glukosa, hiperglikemia hanya berlangsung beberapa jam setelah pemberian glukosa sebagai diabetagen. Uji efek antidiabetes dapat dilakukan dengan dua metode, yakni :

1) Metode Uji Toleransi Glukosa

Prinsipnya adalah kepada kelinci yang telah dipuasakan selama lebih kurang 20-24 jam, diberikan larutan glukosa per oral setengah jam sesudah pemberian sediaan obat yang diuji. Pada awal percobaan sebelum pemberian obat, dilakukan pengambilan cuplikan darah vena telinga dari masing-masing kelinci sejumlah 0,5 ml sebagai kadar glukosa darah awal. Pengambilan cuplikan darah vena diulangi setelah perlakuan pada waktu-waktu tertentu (Anonim, 1993).

2) Metode Uji Diabetes Aloksan

Prinsipnya adalah induksi diabetes dilakukan pada mencit yang diberi suntikan aloksan monohidrat dengan dosis 70 mg/kg bobot badan. Penyuntikan dilakukan secara intravena pada ekor mencit. Perkembangan hiperglikemia diperiksa setiap hari. Pemberian obat antidiabetik secara oral dapat menurunkan kadar glukosa darah dibandingkan terhadap mencit positif (Anonim, 1993).

e. Metode Pengukuran Glukosa Darah

Secara umum ada 3 macam metode yang berlainan untuk menentukan kadar glukosa (Widowati *et al.*, 1997) yaitu:

1) Metode Reduksi (Glukc-DH[®])

Metode ini adalah sebuah metode rutin enzimatik oleh karena spesifikasinya yang tinggi, kepraktisan dan keluwesannya. Pengukuran dilakukan pada daerah UV. Prinsip metode ini adalah glukosa dehidrogenase mengkatalisis oksidasi dari glukosa. Metode Glukc-DH[®] dapat digunakan pada bahan sampel yang dideproteinisasi atau yang tidak dideproteinisasi serta untuk *hemolysate* (Widowati *et al.*, 1997).

2) Metode Ezimatik (GOD-PAP)

Metode enzimatik yaitu reaksi kalorimetrik-enzimatik untuk pengukuran pada daerah cahaya yang terlihat oleh mata. Prinsip metode ini adalah glukosa oxidase (GOD) mengkatalisa oksidasi glukosa sehigga terbentuk Hidrogen Peroksida (H₂O₂) yang dengan adanya Peroksidase (POD) bereaksi dengan 4-amino-antypirine dan 2,4-dichlorophenol. Jumlah zat warna merah (kuinonimin) yang terjadi sebanding dengan konsentrasi glukosa. Penentuan glukosa dengan GOD-PAP dapat digunakan untuk bahan sampel dengan atau tanpa deproteinisasi (Widowati *et al.*, 1997).

3) Metode Kondensasi Gugus Amino (O-Toluidine)

Prinsip metode ini adalah glukosa bereaksi dengan O-toluidin dalam asam asetat panas dan menghasilkan senyawa berwarna hijau yang dapat ditentukan secara fotometer. Penentuan glukosa dengan O-toluidin dapat digunakan untuk bahan sampel yang dideproteinisasi maupun yang tidak di-deproteinisasi (Widowati *et al.*, 1997).

4. Antioksidan

Antioksidan merupakan senyawa yang dapat menghambat reaksi oksidasi atau suatu zat yang dapat menetralkan atau menangkap radikal bebas (Murray *et al.*, 2000). Antioksidan berperan dalam pengobatan diabetes mellitus. Antioksidan dapat membantu memperbaiki sel β pankreas yang rusak sehingga dapat meningkatkan sekresi insulin (Chauhan *et al.*, 2008).

Atas dasar fungsinya antioksidan dapat dibedakan menjadi 3 (tiga) yaitu :

a. Antioksidan Primer

Antioksidan ini berfungsi untuk mencegah terbentuknya radikal bebas baru karena dapat merubah radikal bebas menjadi molekul yang berkurang dampak negatifnya sebelum sempat bereaksi. Antioksidan primer yang ada dalam tubuh yang sangat terkenal adalah enzim *superoksida dismutase* (SOD). Enzim ini sangat penting untuk melindungi rusaknya sel-sel dalam tubuh akibat serangan radikal bebas (Winarsi, 2005).

b. Antioksidan Sekunder

Antioksidan sekunder merupakan senyawa yang berfungsi menangkap radikal bebas serta mencegah terjadinya reaksi berantai sehingga tidak terjadi kerusakan yang lebih besar. Contoh antioksidan sekunder yang populer adalah vitamin E, vitamin C, dan betakaroten yang dapat diperoleh dari buah-buahan (Winarsi, 2005).

c. Antioksidan Tersier

Antioksidan tersier merupakan senyawa yang memperbaiki sel-sel dan jaringan yang rusak karena serangan radikal bebas. Biasanya yang termasuk kelompok ini adalah enzim misalnya *metionin sulfoksidan reduktase* yang dapat memperbaiki DNA dalam inti sel. Enzim tersebut bermanfaat untuk perbaikan DNA pada penderita kanker (Winarsi, 2005).

7. **Tablet Effervescent**

Tablet *effervescent* merupakan tablet tidak bersalut yang dibuat dengan cara mengempa bahan-bahan aktif berupa sumber asam dan sumber basa (karbonat). Bila tablet *effervescent* dimasukkan dalam air mulailah terjadi reaksi kimia antara sumber asam kemudian menghasilkan gas dalam bentuk karbon dioksida. Disamping menghasilkan larutan yang jernih, tablet *effervescent* juga memberikan rasa yang enak dan segar karena adanya karbonat yang membantu memperbaiki rasa. Keuntungan tablet *effervescent* sebagai bentuk sediaan obat adalah kemungkinan penyiapan larutan dalam waktu seketika yang mengandung dosis obat tepat (Banker dan Anderson, 1986).

Dengan memperhatikan kompresibilitas dan kompaktibilitas, pertimbangan yang digunakan untuk memilih bahan-bahan tambahan yang digunakan untuk

membuat tablet *effervescent* adalah sama dengan yang digunakan untuk membuat tablet pada umumnya (Lindberg et al, 1992) hal yang harus diperhatikan dalam pemilihan bahan-bahan untuk tablet *effervescent* yang membedakan dari tablet biasa adalah sifat higroskopis bahan. Untuk alasan ini bentuk anhidrat dengan sedikit atau tidak menyerap air atau dengan partikel air yang terikat pada bentuk hidrat yang stabil dianjurkan untuk dipakai. Akan tetapi sedikit air juga dibutuhkan untuk proses granulasi (Mohrle, 1980). Menurut Lindberg et al (1992), penting juga untuk memilih bahan yang mudah terbasahi.

E. Landasan Teori

Peningkatan kadar glukosa dapat menghasilkan *reactive oxygen species* (ROS) pada sel β melalui jalur autooksidasi glukosa, aktivasi protein kinase C (PKC), pembentukan metilglioksal dan glikasi, metabolisme heksosamin, pembentukan sorbitol, dan fosforilasi oksidatif (Robertson, 2004). Pada tikus diabetes yang terinduksi streptozosin terjadi peningkatan kadar *malondialdehyde* (MDA) dengan penurunan aktivitas antioksidan endogen (Mahdi *et al.*, 2003). Penggunaan antioksidan pada pengobatan diabetes mellitus berguna untuk pencegahan komplikasi diabetes akibat peroksidasi lipid (Kaleem *et al.*, 2006).

Ekstrak etanol herba sambiloto dapat meningkatkan sensitivitas insulin , menghambat peningkatan resistensi insulin (Subramanian *et al.*, 2008; Syahrin *et al.*, 2006) dan memperpanjang masa hidup tikus diabetes (Syahrin *et al.*, 2006). Ekstrak etanol herba sambiloto juga mempunyai efek menurunkan glukosa darah pada uji

toleransi glukosa dengan efek yang meningkat dengan peningkatan dosis pada kisar dosis yang diberikan (0,5-2,0/kgBB) (Yulinah et al., 2001).

Ekstrak daun dewandaru memiliki aktivitas antioksidan, sebagai penangkap radikal dimana aktivitas ekstrak etanol (IC₅₀ 8,866 µg/ml) hampir mirip dengan vitamin E dengan nilai IC₅₀ 3,11 µg/ml (Utami *et al.*, 2005), sebagai penangkap *malonaldialdehyde* (MDA) dengan nilai IC₅₀ 33,03 µg/ml (Utami dan Nurwaini., 2008), dan dapat mengikat ion fero (Fe²⁺) dengan nilai IC₅₀ 78,9 µg/ml (Nurwaini dan Utami., 2008).

F. Hipotesis

Tablet kombinasi ekstrak dewandaru (*Eugenia uniflora* L.) dan sambiloto (*Andrographis paniculata*) dapat menurunkan kadar glukosa darah pada tikus yang dibebani glukosa.