

**EFEK PENURUNAN KADAR GULA DARAH OLEH
BAGIAN LARUT AIR DARI FRAKSI ETIL ASETAT
EKSTRAK ETANOL DAUN JAMBU BIJI (*Psidium guajava*
Linn.) PADA KELINCI YANG DIBEBANI GLUKOSA**

SKRIPSI



Oleh:

**LIA FIBRIARINI
K100050096**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA
SURAKARTA
2010**

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Diabetes Mellitus adalah salah satu penyakit yang menjadi masalah pada kesehatan masyarakat. Diabetes Mellitus tercantum dalam urutan keempat prioritas penelitian nasional untuk penyakit degeneratif setelah penyakit kardiovaskuler, serebrovaskuler dan geriatrik (Rimbawan dan Siagian, 2004).

Berdasarkan penelitian diabetes di Surabaya dan analisis data dari poliklinik diabetes di seluruh Indonesia, diperkirakan jumlah penderita diabetes di Indonesia pada tahun 1994 adalah 2,5 juta jiwa. Pada tahun 2000, penderita diabetes meningkat menjadi 4 juta jiwa (Tjokroprawiro, 2001). Jumlah ini diperkirakan akan meningkat. Di Indonesia diperkirakan ada 1-2% dari populasi, artinya 1 dari 50-100 orang adalah penderita diabetes mellitus (DM) (Kurniawan, 2005).

Diabetes Mellitus merupakan penyakit metabolisme kronik yang secara nyata berdampak pada kesehatan, kualitas hidup dan harapan hidup penderita serta pada sistem asuhan kesehatan pada umumnya. Pada diabetes mellitus tipe 1 umumnya terjadi karena kerusakan sel-sel β pulau langerhans yang disebabkan oleh reaksi autoimun, sedangkan untuk diabetes mellitus tipe 2 disebabkan karena sel-sel sasaran insulin gagal atau tidak mampu merespon insulin secara normal (Anonim, 2005).

Pengobatan diabetes mellitus meliputi olahraga, diet dan pengontrolan berat badan yang dilakukan secara kontinyu merupakan hal penting dan utama serta efektif dalam memperbaiki homeostatis glukosa. Namun pengelolaan *life style*

tersebut boleh jadi tidak cukup dan kesulitan konsistensi penderita lebih memilih terapi minum obat (oral antidiabetes) atau insulin. Adanya efek samping atau efek lain menyebabkan obat oral antidiabetes selalu tidak memuaskan dalam efek samping hipoglikemia dan tidak dapat menghindari komplikasi diabetes yang lebih lanjut. Oleh karena itu sebagai alternatif pengobatan dipergunakan obat-obat tradisional (Santoso dan Zaini, 2002).

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa jambu biji mempunyai efek antidiabetes, diantaranya dosis 0,571 g/hari dapat menurunkan kadar glukosa darah sewaktu pada tikus yang diinduksi streptozotocin (Yusof *and* Said, 2004). Pemberian ekstrak air daun jambu biji dosis 50-800 mg/kgBB signifikan ($p < 0,05$) memberikan efek hipoglikemik pada tikus normal dan diabetes yang diinduksi streptozotocin (Ojewole, 2005). Penelitian lain menunjukkan pemberian ekstrak etanol daun jambu biji dengan dosis 100 mg/kg BB, 200 mg/kg BB dan 400 mg/kg BB dapat menurunkan kadar glukosa darah pada tikus yang diinduksi aloksan (Yadav *et al*, 2008).

Berdasarkan penelitian di atas diketahui bahwa pemberian ekstrak air daun jambu biji telah memberikan pengaruh yang sangat nyata terhadap penurunan kadar glukosa darah. Oleh sebab itu perlu dilakukan penelitian lebih lanjut apakah bagian larut air dari fraksi etil asetat ekstrak etanol masih dapat memberikan pengaruh terhadap penurunan kadar glukosa darah pada kelinci yang dibebani glukosa.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas dapat dirumuskan permasalahan yaitu

Apakah bagian larut air dari fraksi etil asetat ekstrak etanol daun jambu biji (*Psidium guajava* L.) dapat menurunkan kadar gula darah pada kelinci yang dibebani glukosa?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini dilakukan untuk menentukan pengaruh bagian larut air dari fraksi etil asetat ekstrak etanol daun jambu biji (*Psidium guajava* L) terhadap penurunan kadar gula darah pada kelinci yang dibebani glukosa dengan metode GOD - PAP.

D. Tinjauan Pustaka

1. Jambu biji (*Psidium guajava* L.)

a. Sistematika tanaman jambu biji (*Psidium guajava* L.)

Divisi	: Spermatophyta
Sub devisi	: Angiospermae
Kelas	: Dicotyledonae
Bangsa	: Myrtales
Suku	: <i>Myrtaceae</i>
Marga	: <i>Psidium</i>
Spesies	: <i>Psidium guajava</i> L

(Vann Stennis, 2003)

b. Kandungan kimia

Kandungan kimia daun jambu biji (*Psidium guajava* L.) adalah asam psidiolat, asam ursolat, asam krategolat, asam oleahulat, asam gualavolat, quersetin dalam

bentuk aglikon, guadjaverin (quersetin 3-0- β , D-arabinosida), isoquersetin (quersetin 3-0- β , D-glukosida), hiperin (quersetin 3-0- β , D-galaktosida), quersitrin (quersetin 3-0- β , D-L-ramnosida) dan 5 macam senyawa flavonol, komponen minyak atsiri daun antara lain limonene, kariofilen, sesquiterpen alkohol (Sudarsono *et al*, 2002).

c. Khasiat dan kegunaan

Jambu biji bukan hanya daunnya saja yang berkhasiat, tetapi juga buah, bunga dan kulit batangnya, seperti untuk pengobatan kencing manis (diabetes mellitus), maag, sakit perut terutama diare, masuk angin, luka-luka dan sebagainya. Dari pengalaman atau secara empiris buah jambu biji masak dapat digunakan sebagai pencahar, untuk mengobati luka, peluruh haid, menghentikan pendarahan dan obat diare (Anonim, 1985). Daun jambu biji digunakan untuk pengobatan diare akut dan kronis, disentri, perut kembung pada bayi dan anak, kadar kolesterol darah meninggi, haid tidak lancar, sering buang air kencing, luka, sariawan. Buah digunakan untuk pengobatan diabetes mellitus, kadar kolesterol darah tinggi, sembelit (Dalimartha, 2003).

2 Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus dipakai untuk menyatakan suatu kelompok penyakit yang mempunyai manifestasi menonjol berupa hiperglikemia (Woodley, 1995). Diabetes terjadi karena adanya peningkatan kadar gula (glukosa) darah kronis akibat kekurangan insulin baik absolut maupun relatif (Katzung, 2002). Sedangkan definisi diabetes mellitus menurut Rivai (2002) 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.

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).

Diabetes mellitus diklasifikasikan menjadi :

a. Diabetes Mellitus tipe 1

Diabetes ini disebut sebagai diabetes mellitus yang tergantung insulin atau (DMTI). 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 imunologik 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, 1995).

b. Diabetes Mellitus tipe 2

Diabetes Mellitus tipe 2 atau Diabetes Mellitus tidak tergantung insulin (DMTTI) yaitu sebagian kecil sel β langerhans yang memproduksi insulin dalam pankreas mengalami kerusakan, pankreas masih memproduksi insulin tetapi insulin yang ada tidak bisa bekerja secara sempurna, sehingga penderita tidak tergantung dengan penggunaan insulin. Diabetes Mellitus tipe ini lazimnya

diderita orang yang berumur di atas 40 tahun dengan insidensi lebih besar pada orang gemuk dan pada usia lanjut. Orang-orang yang hidupnya makmur dan kurang olahraga lebih besar resikonya terkena diabetes mellitus tipe ini (Tjay dan Rahardja, 2007).

c. Diabetes Mellitus pada kehamilan (*Gestasional Diabetes*) adalah klasifikasi operasional bukan klasifikasi berdasarkan kondisi patofisiologis. Diabetes yang diderita sebelum hamil disebut *pregestasional diabetes*. Wanita yang mengalami diabetes tipe 1 pada saat hamil dan wanita dengan asimtomatik diabetes tipe 2 yang tidak terdiagnosis dikelompokkan menjadi gestasional diabetes. Namun, kebanyakan wanita penderita gestasional diabetes memiliki homeostatis glukosa yang normal selama paruh pertama (sampai bulan ke-5) masa hamil. Selain itu, juga mengalami defisiensi insulin relatif pada paruh kedua (antara bulan ke-4 dan ke-5) masa hamil. Pada umumnya kadar gula darah kembali normal setelah melahirkan. Namun gestasional diabetes meningkatkan resiko diabetes tipe 2 pada usia lanjut (Rimbawan dan Siagian, 2004).

d. Diabetes Mellitus tipe lain disebabkan karena kelainan genetik kerja insulin, penyakit pankreas, endokrinopati dan karena obat atau zat kimia (Kurniawan, 2005).

Gejala-gejala Diabetes Mellitus meliputi :

- a. Poliuria disebabkan oleh peningkatan pengeluaran urin.
- b. Polidipsia disebabkan oleh peningkatan rasa haus akibat volume urin yang sangat besar dan keluarnya air yang menyebabkan dehidrasi ekstra sel. Dehidrasi intrasel mengikuti dehidrasi ekstrasel karena air intrasel akan berdifusi keluar sel

mengikuti penurunan gradien konsentrasi ke plasma yang hipertonic (sangat pekat) dehidrasi intrasel merangsang pengeluaran ADH (Anti Diuretik Hormon) dan menimbulkan rasa haus (Corwin dan Elizabeth, 2001).

c. Rasa lelah dan kelemahan otot akibat katabolisme protein di otot dan ketidakmampuan sebagian sel untuk menggunakan glukosa sebagai energi. Gangguan aliran darah yang dijumpai pada pasien diabetes lama juga berperan menimbulkan kelelahan (Corwin dan Elizabeth, 2001).

d. Polifagia (peningkatan rasa lapar) akibat keadaan pasca absorptif yang kronik, katabolisme protein, lemak dan kelaparan relatif sel sering terjadi penurunan berat badan (Corwin dan Elizabeth, 2001).

Obat untuk penderita diabetes mellitus dikenal sebagai obat hipoglikemik oral. Pemilihan obat hipoglikemik oral yang tepat sangat menentukan keberhasilan terapi diabetes (Anonim, 2005). Obat-obat ini nampaknya mempengaruhi metabolisme glukosa dengan merangsang sekresi insulin dan juga dengan mengurangi resistensi terhadap insulin. Obat-obat ini indikasinya adalah untuk penatalaksanaan penderita dewasa tidak hamil dengan diabetes mellitus tipe 2 dan jenis lain (Woodley, 1995).

Terapi Diabetes Mellitus meliputi :

a. Insulin

Insulin adalah polipeptida dengan BM kira-kira 6000. Polipeptida ini terdiri dari 51 asam amino. Insulin disintesis oleh sel β pulau langerhans berupa proinsulin. Insulin yang diekstraksi dari pankreas babi atau sapi berupa kristal putih dan tidak berbau (Handoko dan Suharto, 1995).

Sekresi insulin terutama dipengaruhi oleh kadar glukosa darah, bila kadar ini naik, misalnya sesudah makan, maka sel-sel β melepaskan simpanan insulinnya. Kemudian dalam waktu 20 menit sel-sel β mensintesa lagi persediaan baru. Juga isomer-isomer glukosa seperti manosa dan fruktosa (dalam buah-buahan dan madu), dan makanan yang kaya akan protein menstimulir produksi insulin. Beberapa antagonis insulin sebagai glukagon, somatropin dan kortikosteroida yang mempersulit kerja insulin, mendorong pembentukannya pula, sedangkan adrenalin dan nor adrenalin serta makan terlalu sedikit atau berpuasa justru menghambat produksi insulin (Tjay and Raharja, 2007).

Insulin meningkatkan penyimpanan lemak maupun glukosa di dalam sel sasaran khusus serta mempengaruhi pertumbuhan sel dan fungsi metabolisme berbagai jenis jaringan. Setelah insulin memasuki sirkulasi, maka insulin akan diambil oleh reseptor khusus yang telah ditentukan pada membran oleh kebanyakan jaringan (Katzung, 2002).

b. Anti Diabetes Mellitus oral

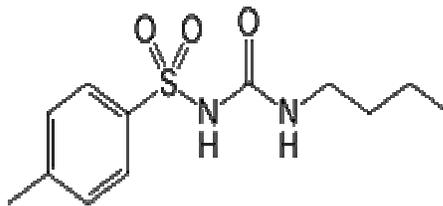
Pengidap diabetes tipe 2, walaupun dianggap tidak tergantung insulin juga dapat memperoleh manfaat dari terapi insulin. Kemungkinan pengidap diabetes tipe 2 mengalami defisiensi pelepasan insulin. Pengidap diabetes tipe 2 lain dapat diobati dengan obat-obat hipoglikemik oral. Obat-obat ini dapat digunakan secara efektif hanya apabila individu memperlihatkan sekresi insulin. Obat ini bekerja dengan merangsang sel-sel beta pankreas untuk meningkatkan pelepasan insulin dan meningkatkan kepekaan reseptor insulin sel. Obat-obat ini juga mengurangi glukoneogenesis oleh hati. Obat-obat hipoglikemik oral berbeda-beda dalam aspek kerja, waktu untuk mencapai kerja puncak dan lama kerja. Obat-obat ini

dikontraindikasikan bagi individu dengan penyakit ginjal (Corwin dan Elizabeth, 2001).

Ada 4 golongan obat hipoglikemik oral, yaitu golongan sulfonilurea, golongan biguanid, inhibitor alfa glukosidase, dan *insulin sensitizing agent*.

1) Sulfonilurea (Tolbutamid)

Tolbutamid (Gambar 1) mengandung tidak kurang dari 98,0 % dan tidak lebih dari 101,0% $C_{12}H_{18}N_2O_3S$, dihitung dari zat yang telah dikeringkan. Pemerian: serbuk hablur putih, tidak berbau, rasa agak pahit. Tolbutamida obat turunan dari karbutamida (Anonim, 1995). Mekanisme kerjanya dengan cara berikatan dengan membran sel, maka permeabilitas membran terhadap ion kalsium menjadi menurun, terjadi depolarisasi dari sel dan ion kalsium memasuki sel, selanjutnya terjadilah sekresi insulin. Struktur tolbutamid disajikan dalam Gambar 1.



Gambar 1. Struktur Tolbutamid (Aurtherhoff dan Kovar, 2002)

Daya hipoglikemiknya relatif lemah, maka jarang menyebabkan hipoglikemia. Obat ini banyak digunakan pada penderita diabetes tipe-2 (Tjay dan Rahardja, 2007). Dosis: permulaan 0,5-1 g pada waktu makan (guna menghindari iritasi lambung), bila perlu dinaikkan tiap minggu sampai maksimal 1-2 g. Dosis di atas 2 g perhari diperkirakan tidak ada gunanya (Tjay dan Rahardja, 2007).

2) Biguanid

Obat golongan biguanid bekerja dengan cara menurunkan kadar glukosa darah tapi tidak sampai di bawah normal. Contoh obat golongan ini adalah metformin. Obat ini dianjurkan untuk pasien gemuk (Indeks Masa Tubuh/IMT >30) sebagai obat tunggal (Mansjoer, dkk., 1999).

3) Inhibitor alfa glukosidase.

Obat ini bekerja secara kompetitif menghambat kerja enzim alfa glukosidase di dalam saluran cerna, sehingga menurunkan hiperglikemia *post prandial* (Mansjoer, dkk., 1999). Contoh obat yang termasuk inhibitor alfa glukosidase adalah acarbose.

4) Insulin *sensitizing agent*.

Thiazolidindion adalah golongan obat baru yang mempunyai efek farmakologi meningkatkan sensitivitas insulin, sehingga bisa mengatasi masalah resistensi insulin dan berbagai masalah akibat resistensi insulin tanpa menyebabkan hipoglikemi (Mansjoer, dkk., 1999).

c. Diet

Terapi diet adalah pengaturan makanan bagi penderita diabetes mellitus secara umum bertujuan menjaga dan memelihara tingkat kesehatan optimal sehingga dapat melakukan aktivitas seperti biasanya (Krisnastuti dan Diah, 1995). Pendidikan kepatuhan terhadap diet adalah komponen penting lain pada pengobatan diabetes tipe 1 dan 2. Rencana diet diabetes dihitung secara individual tergantung pada kebutuhan pertumbuhan, rencana penurunan berat (biasanya untuk pasien diabetes 2) dan tingkat aktivitas. Distribusi kalori biasanya 50-60%

dari karbohidrat kompleks, 20% dari protein dan 30% dari lemak. Diet juga mencakup serat, vitamin dan mineral. Sebagian pasien tipe 2 mengalami pemulihan kadar glukosa darah mendekati normal hanya dengan intervensi diet, karena ada kalanya peran faktor kegemukan (Corwin dan Elizabeth, 2001).

d. Program olahraga

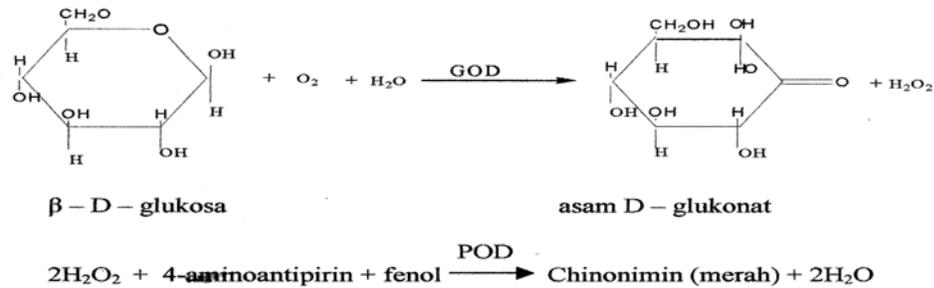
Program olahraga untuk pengidap diabetes tipe 2 yang utama adalah intervensi terapeutik ketiga untuk diabetes mellitus. Olahraga digabung dengan pembatasan diet akan mendorong penurunan berat dan dapat meningkatkan kepekaan insulin. Untuk kedua tipe diabetes olahraga terbukti dapat meningkatkan pemakaian glukosa oleh sel sehingga kadar glukosa darah turun. Olahraga juga dapat meningkatkan kepekaan sel terhadap insulin (Woodley, 1995).

Pengidap diabetes tipe 1 harus berhati-hati sewaktu berolahraga karena dapat terjadi penurunan glukosa darah yang mencetuskan hipoglikemia. Hal ini terutama terjadi apabila pemberian insulin tidak disesuaikan dengan program olahraga (Woodley, 1995).

3. Metode enzimatis GOD-PAP

Kadar glukosa darah ditetapkan secara enzimatis dengan reagen GOD PAP (DiaSys). Mekanismenya adalah glukosa yang ada dioksidasi oleh enzim glukosa oksidase (GOD) dengan O_2 menjadi asam D glukonat disertai pembentukan H_2O_2 . dengan adanya enzim peroksidase (POD), H_2O_2 akan membebaskan O_2 yang selanjutnya mengoksidasi 4-aminoantipirin (aseptor) menjadi senyawa warna

merah (chinonimin). Besarnya intensitas warna yang berbanding lurus dengan kadar gula yang ada. Reaksi pembentukan warna disajikan dalam Gambar 2.



Gambar 2. Reaksi Pembentukan Warna Metode Enzimatik GOD-PAP

4. Penyarian

Ekstrak adalah sediaan pekat yang diperoleh dengan menyari zat aktif dari simplisia nabati (Anonim, 1995). Ekstraksi atau penyarian merupakan peristiwa perpindahan massa zat aktif yang semula berada di sel ditarik oleh cairan penyari sehingga zat aktif larut dalam cairan hayati. Pada umumnya penyarian akan bertambah baik bila permukaan serbuk simplisia yang bersentuhan dengan penyari semakin luas. Cara penyarian dapat dibedakan menjadi infundasi, maserasi, perkolasi dan sokletasi (Anonim, 1986).

Pemilihan cairan penyari harus mempertimbangkan bentuk, faktor cairan penyari yang baik. Penyari harus memenuhi kriteria sebagai berikut : murah dan mudah diperoleh, stabil secara fisika dan kimia, netral, tidak mudah menguap, selektif (hanya menarik obat berkhasiat yang dikehendaki), tidak mempengaruhi zat berkhasiat (Anonim, 1986).

Maserasi adalah cara ekstraksi yang sederhana. Kecuali dinyatakan lain maserasi dilakukan dengan cara dimasukkan 10 bagian simplisia atau campuran simplisia dengan derajat halus yang cocok dalam bejana kemudian dituangi dengan 75 bagian cairan penyari, ditutup dan dibiarkan selama 5 hari terlindung dari cahaya sambil sering diaduk, lalu diserikai, diperas, kemudian ampas dicuci dengan cairan penyari secukupnya hingga diperoleh 100 bagian, maserat dipindahkan ke dalam bejana tertutup, dibiarkan di tempat yang sejuk, terlindung dari cahaya selama 2 hari, lalu dienaptuangkan atau disaring (Anief, 2000).

Partisi (fraksinasi) bertujuan untuk memisahkan senyawa-senyawa dalam ekstrak kasar. Fraksinasi merujuk pada pemisahan lebih “halus”. Fraksi-fraksi yang telah didapatkan dari proses partisi kemudian diuji aktivitasnya dan akan dihasilkan satu atau lebih fraksi yang memberikan aktivitas biologi pada makhluk uji (Anonim, 2005 *cit* Saputra, 2008). Metode partisi pelarut biasanya menggunakan dua pelarut yang tidak campur didalam corong pisah. Pada metode ini komponen terdistribusi dalam dua pelarut berdasarkan perbedaan koefisien partisi (Sarker *et al*, 2005).

E. Landasan Teori

Penelitian sebelumnya menunjukkan pemberian suplemen buah jambu biji dosis 0,571 g/hari dapat menurunkan kadar glukosa darah sewaktu pada tikus yang diinduksi streptozotocin (Yusof *and* Said, 2004). Rebusan buah jambu biji dosis 2 g/kgBB dan 4 g/kgBB berpotensi dalam menurunkan kadar glukosa darah setingkat dengan dosis acarbose pada tikus yang diinduksi aloksan (Anonim,

2009). Pemberian ekstrak air daun jambu biji dosis 50-800mg/kgBB signifikan ($p < 0,05$) memberikan efek hipoglikemik pada tikus normal yang diinduksi streptozotocin (Ojewole, 2005). Penelitian lain menunjukkan pemberian ekstrak etanol daun jambu biji dengan dosis 100 mg/kg BB, 200 mg/kg BB dan 400 mg/kg BB dapat menurunkan kadar glukosa darah pada tikus yang diinduksi aloksan (Yadav *et al*, 2008).

F. Hipotesis

Pemberian ekstrak air daun jambu biji telah memberikan pengaruh yang sangat nyata terhadap penurunan kadar glukosa darah, maka dapat diduga bagian larut air dari fraksi etil asetat ekstrak etanol daun jambu biji juga dapat memberikan pengaruh terhadap penurunan kadar glukosa darah.