

**EFEK PENURUNAN KADAR GULA DARAH FRAKSI LARUT
ETIL ASETAT DARI EKSTRAK ETANOLIK DAUN JAMBU
BIJI (*Psidium guajava* L.) PADA KELINCI JANTAN GALUR
NEW ZEALAND YANG DIBEBANI GLUKOSA**

SKRIPSI



Oleh :

**MURYANTI
K 100 050 095**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA
SURAKARTA
2010**

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Diabetes Mellitus (DM) yang dikenal juga dengan kencing manis atau kencing gula menjadi penyakit yang divonis “tidak bisa sembuh”. Dalam daftar ranking pembunuh manusia, DM menduduki peringkat keempat. Pada kongres Federasi Diabetes Internasional di Paris tahun 2003 terungkap bahwa sekitar 194 juta orang di dunia mengidap penyakit ini. Badan Kesehatan Dunia (WHO) memperkirakan pada tahun 2025 jumlah penderitanya akan melonjak sampai 333 juta orang. Di Indonesia predikat diabetisi mengenai lebih dari 2,5 juta orang dan diperkirakan terus bertambah (Mistra, 2004).

Diabetes merupakan gangguan metabolik yang ditunjukkan dengan adanya resistensi dari aksi insulin, penurunan sekresi insulin, atau keduanya. Diabetes diklasifikasikan menjadi dua, yaitu diabetes tipe 1 dan tipe 2. Diabetes tipe 1 disebabkan karena defisiensi *absolute* dari insulin, sedang diabetes tipe 2 ditandai dengan resistensi insulin dan sekresi insulin yang tidak mencukupi (Dipiro *et al.*, 2005).

Seiring perkembangan zaman yang semakin canggih seperti sekarang ini, pemakaian dan pendayagunaan obat tradisional di Indonesia mengalami kemajuan yang sangat pesat. Obat-obatan tradisional kembali dilirik masyarakat sebagai salah satu alternatif pengobatan, disamping obat-obatan modern yang berkembang di pasar (Ivan, 2003). Salah satu tanaman yang secara empiris digunakan untuk obat antidiabetes yaitu *Psidium guajava* L. Beberapa penelitian telah dilakukan untuk

mendukung efek *Psidium guajava* dalam menurunkan kadar glukosa darah, diantaranya pemberian ekstrak etanol daun jambu biji dosis 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB, dan 400 mg/kgBB pada tikus yang diinduksi aloksan secara signifikan menurunkan kadar serum glukosa pada jam ke-2, ke-4, dan ke-6 (Yadav *et al.*, 2008). Pengamatan selama 5 minggu pada tikus yang diinduksi streptozotocin memberikan hasil bahwa pemberian suplemen buah jambu biji dosis 0,571 g/hari dapat menurunkan kadar glukosa darah sewaktu pada minggu ke-3, ke-4, dan ke-5 dengan penurunan berturut-turut sebesar 12,3%, 24,79%, dan 7,9% dibanding dengan kelompok normal (Yusof *and* Said, 2004).

Berdasarkan penelitian di atas, dapat diketahui bahwa pemberian ekstrak etanol daun jambu biji dan suplemen buah jambu biji dapat menurunkan kadar glukosa darah. Untuk mendapatkan senyawa aktif yang dapat menurunkan kadar glukosa darah, maka dilakukan pemisahan senyawa dengan jalan fraksinasi bertingkat dengan menggunakan senyawa semipolar yaitu etil asetat dari ekstrak etanol. Oleh karena itu, pada penelitian ini akan dilakukan pengujian terhadap fraksi larut etil asetat dari ekstrak etanol daun jambu biji terhadap penurunan kadar glukosa darah pada kelinci jantan galur New Zealand dengan metode uji toleransi glukosa oral.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah tersebut dapat dirumuskan permasalahan sebagai berikut :

Apakah fraksi larut etil asetat dari ekstrak etanolik daun jambu biji dapat menurunkan kadar glukosa darah pada kelinci jantan galur New Zealand yang dibebani glukosa?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui efek penurunan kadar glukosa darah dari fraksi larut etil asetat dari ekstrak etanolik daun jambu biji pada kelinci jantan galur New Zealand yang dibebani glukosa.

D. Tinjauan Pustaka

1. Tinjauan Tanaman Jambu Biji

a. Sistematika Tanaman

Tanaman jambu biji diklasifikasikan sebagai berikut:

Divisi	: Spermatophyta
Subdivisi	: Angiospermae
Kelas	: Dicotyledonae
Bangsa	: Myrtales
Suku	: Myrtaceae
Marga	: <i>Psidium</i>
Jenis	: <i>Psidium guajava</i> Linn

(Backer *and* Van Den Brink, 1968)

b. Nama lain

Guajava pyrifera (L.) Kuntze, *Myrtus guajava* var. *pyrifera* (L.) Kuntze, *Myrtus guajava* (L.) Kuntze, *Psidium aromaticum*, *Psidium cujavillus* Burm. f., *Psidium guajava* var. *cujavillum* (Burman) Krug and Urb., *Psidium guajava* var. *guajava*, *Psidium guava* Griseb., *Psidium guayava* Raddi, *Psidium igatemyensis* Barb. Rodr., *Psidium pomiferum* L., *Psidium pumilum* var. *guadalupense*, *Psidium*

pumilum Vahl, *Psidium pyrifera* L. *P. aromaticum* blanco, *P. pomiferum* L., *P. pyrifera* L (Dalimartha, 2003).

c. Kandungan kimia :

Daun jambu biji mengandung tannin dengan kadar 5-12%, minyak atsiri, minyak lemak dan asam malat (Anonim, 1989), flavonoid (quercetin, quercetin-3-*O*-glucopyranoside dan morin) (Tachakittirungrod *et al.*, 2007), senyawa *polyphenol* (avikularin, guajaverin, leukosianidin, asam elagat, asam psidiolat, amritosid, zat samak, pirogalol) (Sudarsono *et al.*, 1996).

d. Efek Farmakologi :

Ekstrak air daun *Psidium guajava* dapat menghambat diare pada tikus percobaan, menggunakan morfin sebagai obat standart pembanding. Daun *Psidium guajava* memberikan efek antispasmodik pada pasien yang memperoleh pengobatan diare yang akut. Ekstrak air dan ekstrak etanol tumbuhan obat *Psidium guajava* memperlihatkan aktivitas antimicrobial terhadap *E.coli*. Pada percobaan terhadap tikus, ekstrak air daun *Psidium guajava* memperlihatkan efek menyembuhkan batuk dengan berkurangnya frekuensi batuk yang disebabkan oleh *Aerosol capsaisin*, walaupun tidak sekuat dekstromethorphan (Sudarsono, *et al.*, 2002).

2. Metabolisme Glukosa

Masuknya (influks) glukosa ke dalam darah, meningkatnya kadar glukosa darah, yang menyebabkan terekskresinya insulin dari pankreas dan menurunkan sekresi glukagon. Selanjutnya, menyebabkan peningkatan pengambilan glukosa oleh hati, urat-urat daging dan jaringan lemak. Juga merangsang sintesis glikogen

dalam hati dan urat daging dengan jalan mengurangi produksi *cyclic Adenin Monofosfat* (cAMP) dan proses fosforilasi atau sintesis glukogen yang aktif. Dalam kondisi pengambilan atau konsumsi glukosa maksimal ada kemungkinan lebih banyak lagi glikogen (sekitar 0,5 kg) yang diencerkan dalam jaringan yang lebih besar, disimpan dalam urat daging (total) (Linder, 1992).

Kelebihannya glukosa akan dikonversi menjadi asam-asam lemak dan trigliserida terutama oleh hati dan jaringan lemak. Trigliserida yang terbentuk dalam hati dibebaskan ke dalam plasma sebagai *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL) yang akan diambil oleh jaringan lemak untuk disimpan (Linder, 1992).

Jika influks glukosa dari intestin berhenti (terutama setelah penyerapan karbohidrat makanan) kadar glukosa darah mulai menurun, dan memberi isyarat untuk mengambil langkah proses kebalikan dari yang disebutkan di atas seperti pada sekresi hormon oleh pankreas. Sekarang (dalam keadaan kebalikan ini) glukagon akan memobilisasi glikogen hati melalui sistem cAMP protein kinase dan meningkatkan sintesis enzim yang dibutuhkan untuk proses kebalikan dari glikolisis (atau glukoneogenesis dari asam amino), hal ini dibutuhkan jika karbohidrat tidak segera tersedia. Glukagon juga dapat membebaskan asam lemak dari trigliserida yang disimpan dalam jaringan lemak tetapi norepinefrin dibebaskan dari ujung saraf simpatetik mungkin lebih penting dan dengan demikian tidak ada insulin. Glikogen fosforilase dalam urat daging juga diaktifkan melalui system cAMP, tetapi dengan katekolamin (dibebaskan dalam keadaan stres dan olahraga), bukan dengan glukagon. Dalam keadaan stres katekolamin dapat menyebabkan mobilisasi glikogen dan hidrolisis trigliserida walaupun dalam

keadaan tidak membutuhkan, fenomena tersebut secara langsung. Glukosa urat daging yang disimpan dalam bentuk glikogen harus digunakan in situ dan tidak pernah dibebaskan ke dalam peredaran darah, karena jaringan ini tidak mempunyai *glucose-6-fosfatase* yang merupakan enzim yang unik untuk hati dan ginjal (Linder, 1992).

3. Tinjauan Diabetes Melitus

Diabetes mellitus adalah keadaan hiperglikemia kronik disertai berbagai kelainan metabolik akibat gangguan hormonal, yang menimbulkan berbagai komplikasi kronik pada mata, ginjal, saraf, dan pembuluh darah, disertai lesi pada membran basalis dalam pemeriksaan dengan mikroskop elektron.

Diabetes mellitus diketahui sebagai suatu penyakit yang disebabkan oleh gangguan menahun terutama pada sistem metabolisme karbohidrat dalam tubuh. Gangguan metabolisme tersebut disebabkan berkurangnya produksi hormon insulin, yang diperlukan dalam proses pengubahan gula menjadi tenaga serta sintesis lemak. Kondisi yang demikian itu, mengakibatkan terjadinya hiperglikemi, yaitu meningkatnya kadar gula dalam darah atau terdapatnya kandungan gula dalam air kencing dan zat-zat keton serta asam yang berlebihan (Lanywati, 2001). Bila beban glukosa diberikan pada seorang penderita diabetes, glukosa plasma meningkat lebih tinggi dan kembali ke nilai normal lebih lambat daripada yang terjadi pada orang normal. Diabetes ditandai oleh *poliuria*, *polidipsia*, penurunan berat badan tubuh walaupun terjadi *polifagia* (peningkatan nafsu makan), hiperglikemia, glikosuria, ketosis, asidosis, dan koma. Terjadi bermacam-macam

kelainan biokimia, tetapi gangguan yang mendasari sebagian besar kelainan tersebut adalah:

- a. penurunan pemasukan glukosa ke dalam berbagai jaringan perifer dan
- b. peningkatan pembebasan glukosa ke dalam sirkulasi darah hati (peningkatan glukogenesis hati)

(Ganong, 2003)

Diabetes dapat diklasifikasikan sebagai berikut:

- a. Diabetes mellitus tipe I atau diabetes mellitus tergantung insulin (DMTI) atau *Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (IDDM).

Kelompok DM tipe I adalah penyakit diabetes mellitus yang sangat tergantung suntikan insulin. Pada jenis ini pankreas kehilangan kemampuan untuk memproduksi insulin. Kebanyakan penderitanya masih muda, tidak gemuk dan gejalanya biasa timbul pada masa kanak-kanak (Widowati, *et al.*, 1997). Pada tipe ini terdapat destruksi dari sel beta pankreas, sehingga tidak memproduksi insulin lagi dengan akibat sel-sel tidak bisa menyerap glukosa dari darah (Katzung, 2002).

- b. Diabetes mellitus tipe II atau Diabetes mellitus tidak tergantung insulin (DMTTI) atau *Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (NIDDM).

Lazimnya diabetes mellitus tipe ini menyerang orang yang berusia diatas 40 tahun dengan insidensi lebih besar pada orang gemuk dan pada usia lebih lanjut. Penyebabnya adalah penyusutan sel-sel beta akibat proses penuaan. Hipofungsi sel-sel β ini bersama resistensi insulin yang meningkat mengakibatkan kadar gula darah meningkat (hiperglikemia) (Tjay *and* Rahardja, 2007).

c. Diabetes mellitus tipe lain

Diabetes mellitus tipe lain berhubungan dengan keadaan atau sindrom tertentu yaitu mereka yang menjadi penderita diabetes mellitus akibat berbagai penyakit yang dideritanya, misalnya, penyakit pankreas, penyakit hormonal, kelainan insulin atau reseptornya, karena minum obat-obatan tertentu untuk pengobatan penyakit lain, sindrom genetik tertentu, dan lain sebagainya (Dalimartha, 2003).

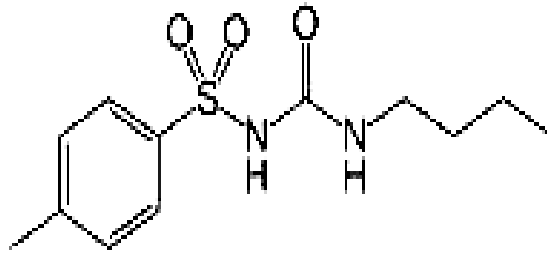
d. *Diabetes Mellitus Gestasional* (DMG)

Diabetes mellitus gestasional adalah diabetes yang timbul selama kehamilan artinya kondisi diabetes atau intoleransi glukosa yang didapati selama masa kehamilan, biasanya pada trimester kedua atau ketiga (Hardiman, 2002). Kehamilan dengan DMG yang berkomplikasi harus dirawat sejak usia kehamilan 34 minggu dan biasanya memerlukan insulin (Anonim, 2001).

Obat hipoglikemik yang dapat digunakan untuk mengontrol kadar glukosa darah diantaranya yaitu :

a. Pemicu sekresi insulin (*Insulin Secretagogue*)

Antidiabetika oral jenis sulfonilureum memobilisasi insulin tubuh. Senyawa ini meningkatkan sekresi insulin sel β pulau-pulau Langerhans. Sekaligus insulin yang terikat pada protein plasma yang biologik tidak aktif, dapat dibebaskan dan dengan demikian diaktifkan kembali (Schumack, *et al.*, 1990). Contoh obat golongan sulfonilurea diantaranya yaitu: tolbutamide, tolazamid, chlorpropamide, gliburide, glipizide, dan glimepiride (Katzung, 2002).



Gambar 1. Struktur Kimia Tolbutamide

(Aurtherhoff *and* Kovar, 2002)

b. Penambah sensitivitas terhadap insulin

Kerja utamanya adalah untuk mengurangi resistensi insulin dengan meningkatkan ambilan glukosa dan metabolisme dalam otot dan jaringan adipose (Katzung, 2002). Contoh obat yang termasuk golongan ini adalah Tioglitazone, Rosiglitazone, dan Pioglitazone.

c. Penghambat *glukosidase alfa*

Acarbose dan miglitol merupakan penghambat kompetitif *glucosidase alfa* usus dan memodulasi pencernaan *pasca prandial* dan absorpsi zat tepung dan disakarida. Akibat klinis pada hambatan enzim adalah untuk meminimalkan pencernaan pada usus bagian atas dan menunda pencernaan (dan juga absorpsi) zat tepung dan disakarida yang masuk pada usus kecil bagian *distal*, sehingga menurunkan glikemik setelah makan dan menciptakan suatu efek hemat insulin (Katzung, 2002).

4. Kriteria Diagnosis Diabetes Melitus

Tabel 1. Kriteria Diagnosis DM dan Kerusakan atau Gangguan Homeostatis Glukosa

Diabetes Mellitus*	Gangguan Homeostasis Glukosa	Normal
Gejala DM**	Gangguan glukosa puasa: GDP: 110-126 mg/Dl (6,1-7,0 mmol/L)	GDP<110 mg/Dl (6,1 mmol/L) 2Jpp<140 mg/L (7,75 mmol/L)
GP kausal***200mg/Dl GDP 126mg/Dl (7,0 mmol/L) atau 2Jpp 200mg/Dl (11,1 mmol/L) dengan beban glukosa sebanyak 75 g	Gangguan toleransi glukosa: 2Jpp: 140-200 mg/L (7,75-11,1 mmol/L)	

Keterangan :

* Positif bila memenuhi salah satu dari dua kriteria pada pengujian di hari yang berbeda

** Gejala termasuk poliuri, polidipsi, atau kehilangan berat tubuh yang tidak dapat dijelaskan

*** Kausal berarti tanpa memperhatikan saat konsumsi pangan terakhir

GP : Glukosa Plasma

GDP : Glukosa Darah Puasa

2Jpp : 2 jam post prandial

(Siagian dan Rimbawan, 2004)

5. Penyarian

Penyarian adalah proses penarikan zat yang dapat larut dari bahan yang tidak dapat larut dengan pelarut cair. Zat aktif yang terdapat dalam berbagai simplisia dapat digolongkan ke dalam alkaloida, glikosida, flavonoid dan lain-lain (Anonim, 1986).

Cara penyarian dapat dibedakan menjadi infundasi, maserasi, perkolasi dan penyarian berkesinambungan (Anonim, 1986). Hasil penyarian berupa ekstrak, ekstrak merupakan sediaan pekat yang diperoleh dengan mengekstraksi zat aktif

dari simplisia nabati atau hewani menggunakan pelarut yang sesuai, kemudian hampir semua pelarut diuapkan (Anonim, 1995). Metode ekstraksi dipilih berdasarkan beberapa faktor seperti sifat dari bahan mentah obat dan daya penyesuaian dengan tiap macam metode ekstraksi dan kepentingan dalam memperoleh ekstrak yang sempurna atau mendekati sempurna dari obat. Sifat dari bahan mentah obat merupakan faktor utama yang harus dipertimbangkan dalam memilih metode ekstraksi (Ansel, 1989). Jenis ekstraksi dari bahan ekstraksi mana yang sebaiknya digunakan tergantung pada kelarutan bahan, kandungan serta stabilitasnya (Voigt, 1995).

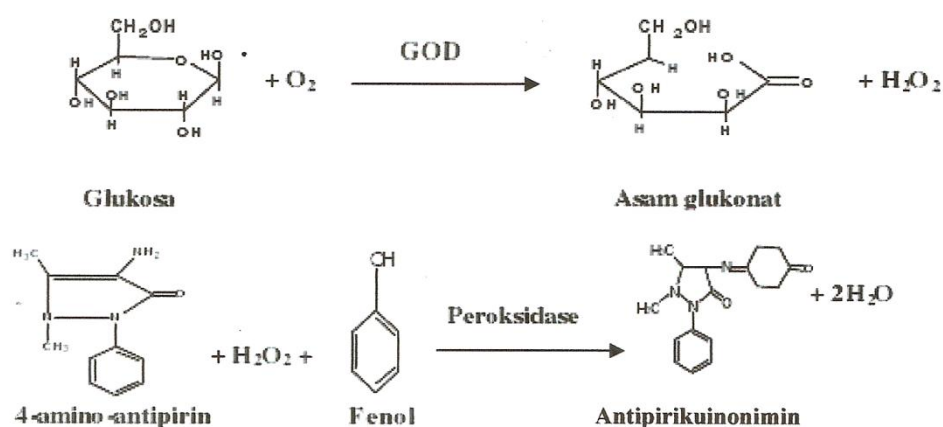
Maserasi merupakan cara penyarian yang sederhana. Maserasi dilakukan dengan cara merendam serbuk simplisia dalam cairan penyari. Cairan penyari akan menembus dinding sel dan masuk ke dalam rongga sel yang mengandung zat aktif, zat aktif akan larut dan karena adanya perbedaan konsentrasi antara larutan zat aktif di dalam sel dengan yang di luar sel, maka larutan yang terpekat didesak keluar. Peristiwa tersebut berulang sehingga terjadi keseimbangan konsentrasi antara larutan diluar sel dan di dalam sel (Anonim, 1986).

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).

6. Metode GOD PAP

Metode umum yang digunakan untuk mengukur kadar glukosa darah yaitu dengan menggunakan glukosa oksidase atau heksokinase. Metode enzimatik GOD PAP lebih spesifik dalam menentukan kadar glukosa darah karena hanya bereaksi dengan β -D-glukosa (Bishop, *et al.*, 2005). Glukosa oksidase (GOD) mengkatalisis oksidasi glukosa. Pada reaksi ini terbentuk H_2O_2 yang dengan adanya peroksidase (POD) akan bereaksi dengan 2,4- dikloro fenol dan 4-amino antipirin. Oksidasi ini menimbulkan zat warna merah antipirikuinonimin yang intensitasnya sebanding dengan kadar glukosa. Gambar reaksi pembentukan warna merah dapat dilihat pada gambar 2.



Gambar 2. Reaksi Pembentukan Warna Metode Enzimatik GOD-PAP

E. Keterangan Hipotesis

Hasil pengujian menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun jambu biji dan suplemen buah jambu biji dapat menurunkan kadar glukosa darah, maka diduga bahwa fraksi larut etil asetat dari ekstrak etanol dapat menyari zat-zat yang kemungkinan tersari di dalam penyari yang digunakan sebelumnya. Dengan demikian, dapat diduga bahwa fraksi larut etil asetat dari ekstrak etanol daun jambu biji (*Psidium guajava* L.) dapat menurunkan kadar glukosa darah pada kelinci yang telah dibebani glukosa.