

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Diabetes melitus**

Diabetes melitus adalah suatu penyakit gangguan metabolisme kronis yang ditandai dengan peningkatan glukosa darah (hiperglikemi) yang disebabkan ketidakseimbangan antara suplai dan kebutuhan glukosa. Glukosa akan tertahan didalam darah dan menimbulkan terjadinya peningkatan gula darah, hal ini terjadi karena berkurang atau tidak adanya insulin (Derek dkk., 2017)

Menurut (Cho dkk., 2018) diabetes melitus merupakan penyakit kronis yang terjadi ketika pankreas tidak mampu memproduksi insulin, atau saat tubuh tidak dapat lagi memanfaatkan insulin yang dihasilkan dengan baik.

##### **2.1.1 Etiologi dan Patofisiologi**

###### **a. Etiologi**

Pada pulau Langerhans di pankreas terdapat dua sel endokrin yaitu sel beta yang menghasilkan insulin dan sel alfa yang mensekresikan glukagon. Sel beta dan alfa terus mengubah tingkat sekresi hormon berdasarkan lingkungan glukosa. Kadar glukosa menjadi tidak seimbang apabila terjadi ketidakseimbangan antara insulin dan glukagon. Resistensi insulin atau tidak adanya insulin menyebabkan terjadinya hiperglikemia (Sapra A & Bhandari P, 2022).

Diabetes melitus tipe 1 ditandai dengan penghancuran sel beta pankreas akibat proses autoimun. Hasilnya adalah penghancuran absolut sel beta dan mengakibatkan insulin tidak ada atau sangat rendah (Sapra A & Bhandari P, 2022).

Diabetes melitus tipe 2 melibatkan serangan yang lebih berbahaya dimana terjadi ketidakseimbangan antara kadar insulin dan sensitivitas insulin yang menyebabkan defisit fungsional insulin. Resistensi insulin ini bersifat multifaktorial tetapi umumnya berkembang dari obesitas dan penuaan (Sapra A & Bhandari P, 2022)

b. Patofisiologi

Patofisiologi diabetes melitus sangat berhubungan dengan kadar insulin dalam tubuh, dan kemampuan tubuh untuk memanfaatkan insulin. Pada diabetes melitus tipe 1 terjadi kekurangan atau ketiadaan insulin didalam tubuh, sedangkan pada diabetes melitus tipe 2, jaringan perifer melawan efek insulin (Moini, 2019).

Pada diabetes melitus tipe 1 hati mampu memproduksi glukosa, tetapi glikogen hanya terbatas. Ketika insulin tidak ada, kadar glukoneogenesis menjadi tidak terkontrol, dan kadar glukosa darah menjadi tinggi. Pada saat yang sama, sel-sel lemak dan otot tidak dapat mengambil glukosa darah yang tersedia melalui transporter glukosa 4 (GLUT4) (Moini, 2019).

Pada diabetes tipe 2, resistensi insulin menyebabkan tubuh bertindak seolah-olah tubuh kekurangan insulin, padahal kadarnya tinggi. Seperti diabetes tipe 1 dalam banyak hal, bentuk ini berbeda karena hati masih dapat memproduksi glikogen dan lipolisis diatur oleh insulin. Lipoprotein plasma biasanya meningkat, seringkali karena pola makan yang buruk dan obesitas. Ketoasidosis biasanya tidak terkait dengan diabetes tipe 2 tetapi dapat disebabkan oleh stresor metabolik lainnya, dan ketika insufisiensi pankreas terjadi, produksi dan sekresi insulin berkurang. Lansia dengan diabetes tipe 2 dapat mengembangkan kondisi serius yang disebut *sindrom nonketotik hiperglikemik hiperosmolar*. Tubuh mencoba membuang kelebihan gula dengan mengeluarkannya melalui urin. Kondisi ini biasanya disebabkan oleh penyakit, infeksi atau faktor lainnya (Moini, 2019).

### 2.1.2 Klasifikasi diabetes melitus

Klasifikasi diabetes melitus menurut *American Diabetes Association* (ADA) adalah sebagai berikut:

#### a. Diabetes melitus tipe I

Diabetes melitus tipe I merupakan penyakit hiperglikemia akibat tidak adanya absolute insulin. Diabetes tipe I disebut juga *insulin dependen diabetes mellitus* (IDDM). Penderita diabetes melitus tipe I harus mendapatkan insulin pengganti.

Diabetes ini sering ditemukan pada orang yang tidak gemuk dan berusia kurang dari 30 tahun, dengan perbandingan laki-laki sedikit lebih banyak daripada wanita

b. Diabetes melitus tipe II

Diabetes melitus tipe II merupakan penyakit hiperglikemia yang disebabkan *insensitivitas* sel terhadap insulin. Kadar insulin pada diabetes melitus tipe II akan sedikit menurun atau berada dalam rentang normal. Diabetes melitus tipe II disebut juga *non insulin dependent diabetes mellitus* (NIDDM) karena insulin tetap dihasilkan oleh sel-sel beta pankreas. Diabetes melitus tipe II biasanya menyerang orang yang berusia lebih dari 30 tahun dan pasien wanita lebih banyak daripada pria

c. Diabetes melitus tipe lain

Diabetes melitus ini terjadi akibat adanya penyebab lain seperti faktor genetik fungsi sel beta, penyakit eksokrin pankreas, penyakit metabolik endokrin lain, infeksi virus, penyakit autoimun, dan sindrom genetik lain yang berkaitan dengan diabetes melitus. Bahan kimia seperti dalam pengobatan HIV/AIDS juga dapat memicu diabetes melitus tipe lain.

d. Diabetes gestasional

Diabetes gestasional terjadi pada wanita hamil yang sebelumnya tidak menderita diabetes. Sekitar 50% wanita pengidap kelainan ini akan kembali ke status nondiabetes

setelah kehamilan berakhir, namun resiko mengalami diabetes tipe II pada waktu mendatang lebih besar daripada normal

### 2.1.3 Faktor resiko penyakit diabetes melitus

Faktor resiko penyakit diabetes melitus antara lain: ras dan etnik, usia >45 tahun, riwayat keluarga, riwayat berat badan lahir rendah (kurang dari 2500 gram), obesitas, kurangnya aktifitas fisik, hipertensi (tekanan darah >140/90 mmHg), riwayat dislipidemia, banyak mengonsumsi makanan tinggi gula dan rendah serat (Perkeni, 2015).

Faktor lain yang berhubungan dengan risiko diabetes mellitus yaitu pada penderita PCOS (*Polycystic Ovary Syndrome*), atau keadaan klinis retensi insulin, penderita sindrom metabolik yang memiliki toleransi glukosa terganggu (TGT) atau glukosa darah terganggu (GDPT) sebelumnya dan mempunyai riwayat penyakit kardiovaskuler (Perkeni, 2015)

### 2.1.4 Gejala diabetes melitus

Gejala umum diabetes adalah sebagai berikut:

- a. *Polidipsia* yaitu meningkatnya rasa haus yang disebabkan karena cairan dan elektrolit dalam tubuh berkurang.
- b. *Polifagia* yaitu meningkatnya rasa lapar yang disebabkan kadar gula darah dalam jaringan berkurang
- c. *Glikosuria* yaitu kondisi urin yang mengandung glukosa, hal ini biasanya terjadi pada kadar glukosa darah 180 mg/dL

- d. *Poliuria* yaitu meningkatnya osmolaritas filtrat glomerulus dan absorpsi air dihambat dalam tubulus ginjal sehingga volume urin meningkat.
- e. Dehidrasi yang disebabkan meningkatnya kadar gula darah yang mengakibatkan cairan ekstraselular hipertonik dan air dalam sel keluar.
- f. Kelelahan yang disebabkan oleh hilangnya jaringan tubuh walaupun asupan makanan normal atau meningkat.
- g. Kehilangan berat badan yang disebabkan oleh kehilangan cairan tubuh dan penggunaan jaringan otot dan lemak akan diubah menjadi energi.
- h. Gejala lain berupa kemampuan penglihatan berkurang, kram, konstipasi, dan penyakit infeksi candidiasis.  
(Lestari dkk, 2021)

#### **2.1.5 Diagnosa diabetes melitus**

Menurut *American diabetes association* (ADA, 2011)

Diagnosis diabetes melitus dapat ditegakkan melalui 3 cara, antara lain:

- a. Apabila terdapat keluhan klasik, maka pemeriksaan glukosa plasma sewaktu  $\geq 200$  mg/dL sudah cukup untuk menegakkan diagnosis diabetes melitus.
- b. Pemeriksaan glukosa plasma puasa  $\geq 126$ mg/dL dengan adanya keluhan klasik.

- c. Tes toleransi glukosa oral (TTGO) dengan beban 75 gram glukosa. Pengujian ini lebih spesifik tetapi sulit untuk dilakukan berulang-ulang dan membutuhkan persiapan khusus.

**Tabel 2.1 Kategori Diagnosis Diabetes Melitus**

Kategori	Glukosa puasa	Glukosa 2 jam PP
Normal	<100	<140
Pra diabetes	100-125	140-199
Diabetes	≥126	≥200

## 2.2 Pengobatan Diabetes Melitus

### 2.2.1 Insulin

Insulin merupakan suatu hormon yang dikeluarkan oleh pankreas dan berfungsi mengubah glukosa menjadi energi (Ahmad, 2014). Pada penderita diabetes melitus produksi insulin didalam pankreas menjadi terganggu sehingga diperlukan pemberian insulin.

**Tabel 2.2 Jenis Insulin dan Cara Kerja Dalam Tubuh**

Jenis	Onset	Puncak	Durasi
<u>Bekerja cepat</u>			
Aspart	15 menit	1-3 jam	3-5 jam
Lispro	15 menit	30-90 menit	3-5 jam
Glulisine	15-30 menit	30-60 menit	4 jam
<u>Bekerja pendek</u>			
Actrapid (insulin manusia)	30-60 menit	2-4 jam	5-8 jam
<u>Bekerja menengah</u>			
campuran insulin manusia dengan NPH	1-2 jam	4-10 jam	14 jam atau lebih
<u>Bekerja panjang</u>			
Detemir	3-4 jam	6-8 jam	6-23 jam
Glargine	90 menit	-	24 jam
<u>Bekerja sangat panjang</u>			
Degludec	30-90 menit	-	Sampai 42 jam
<u>Campuran</u>			
NPH- Lispro/ NPH-Aspart	15-30 menit	2 puncak	14-24 jam
NPH-Regular	30-60 menit	2 puncak	14-24 jam

### 2.2.2 Antidiabetik oral

Pemilihan obat antidiabetik oral sangat menentukan keberhasilan terapi diabetes melitus. Berdasarkan mekanismenya, obat antidiabetik oral dibagi menjadi beberapa golongan antara lain:

#### a. Golongan Sulfonilurea

Antidiabetik golongan sulfonilurea merupakan golongan obat antidiabetik yang pertama ditemukan. Obat golongan ini merupakan obat pilihan untuk pasien diabetes dewasa baru dengan berat badan normal serta tidak pernah mengalami ketoasidosis. Obat golongan sulfonilurea memiliki mekanisme aksi merangsang sekresi insulin pada kelenjar pankreas (Depkes, 2005).

Obat antidiabetik golongan sulfonilurea memiliki efek samping yang ringan dan frekuensinya rendah. Efek samping antara lain gangguan saluran cerna, dan gangguan susunan syaraf pusat. Senyawa sulfonilurea dianjurkan tidak diberikan kepada pasien gangguan hati, ginjal dan tiroid (Depkes, 2005).

Obat antidiabetik golongan sulfonilurea terdapat beberapa jenis, antara lain:

##### 1) Gliburida/Glibenklamida

Glibenklamida memiliki efek menurunkan gula darah potensial sehingga pasien perlu diingatkan

jadwal makanan yang ketat. Glibenklamida sebagian besar diekskresi melalui empedu dan dikeluarkan bersama tinja. Metabolisme obat ini terjadi di dalam hati dan 25% melalui ginjal. Glibenklamida dalam dosis tertentu masih dapat diberikan pada pasien dengan kelainan fungsi hati dan ginjal. Contoh obat yang mengandung senyawa glibenklamida antara lain glibenklamid (generik), Abenon (Heroic), Clamega (Emba Megafarma), Condiabet (Armoxindo), Daonil (Aventis) dan lain-lain (Soegondo, 2004).

### 2) Glipzida

Glipzida memiliki durasi lebih lama daripada glibenklamida. Mekanisme kerja obat ini yaitu dengan menekan jumlah reseptor insulin. Glipizide di absorpsi dalam hati dan 10% glipizide diekskresikan melalui ginjal. Contoh sediaan glipzida antara lain Aldiab (Merck), Glucotrol (Pfizer), dan lain-lain (Soegondo, 2004)

### 3) Glikazida

Glikazida memiliki efek menurunkan gula darah sedang dan memiliki efek anti agregasi trombosit yang lebih potensial. Glikazida dapat diberikan pada

pasien dengan gangguan fungsi hati dan ginjal ringan. Contoh sediaan Glikazida yaitu Glucodex (Dexa Medica), Glumeco (Mecosin), Zumadiac (Prima Hexal), dan lain-lain (Soegondo, 2004)

#### 4) Glimepirida

Glimepirida memiliki waktu permulaan yang cepat dan durasi kerja yang lama sehingga umum diberikan dengan dosis tunggal. Pasien dengan resiko tinggi, yaitu pasien lanjut usia, dan pasien dengan gangguan ginjal akut dapat diberikan obat ini. Contoh sediaan glimepirida yaitu Amaryl (Soegondo, 2004).

#### 5) Glikuidon

Glikuidon memiliki efek hipoglikemik sedang dan jarang menimbulkan serangan hipoglikemik. Glikoidon dapat diberikan kepada pasien dengan gangguan fungsi ginjal berat dan gangguan fungsi hati karena obat ini diekskresi melalui empedu dan usus (Depkes, 2005)

#### b. Golongan Glinid

Glinid memiliki mekanisme kerja yang sama dengan sulfonilurea dengan cara menutup *ATP sensitive potassium channel* yang kemudian menyebabkan

depolarisasi, influx kalsium dan meningkatkan sekresi insulin. Obat ini diabsorpsi dengan cepat setelah pemberian secara oral dan dieliminasi secara cepat melalui hati. Contoh obat golongan glinid yaitu repaglinid dan nateglinid. Penggunaan obat ini yaitu saat atau sebelum makan (Lv dkk., 2020).

Efek samping utama golongan Glinid adalah hipoglikemi tingkat yang lebih ringan dibandingkan sulfonilurea. Peningkatan berat badan 2-3 kg pada obat nateglinid dan <1 kg pada repaglinid dilaporkan terjadi. Efek samping yang jarang terjadi antara lain peningkatan enzim hepatic dan reaksi hipersensitivitas (Lv dkk., 2020).

c. Golongan Biguanid/ Metformin

Metformin bekerja dengan meningkatkan sensitivitas insulin pada liver dan jaringan perifer yang menyebabkan terjadinya peningkatan masuknya glukosa pada jaringan perifer. Waktu paruh metformin berkisar 1,5-4,5 jam dan memiliki durasi kerja yang lama (Hundal dkk., 2000).

Efek samping yang paling umum dari obat ini yaitu rasa tidak nyaman pada perut, diare dan anoreksia. Efek samping tersebut dapat dikurangi dengan menitrasi dosis perlahan dan mengkonsumsi bersamaan dengan makanan

(DiPiro dkk, 2015).

d. Golongan Thiazolidenidion (TZD)

Obat antidiabetik golongan thiazolidenidion berperan dalam membantu kontrol glikemik dan resistensi insulin. Obat golongan ini terdiri dari rosiglitazone dan pioglitazone yang telah disetujui oleh FDA sebagai monoterapi atau dikombinasikan dengan metformin atau sulfonilurea. TZD juga dapat digunakan untuk mengobati sindrom ovarium polikistik karena dapat meningkatkan fungsi endotel, peningkatan ovulasi, dan pengurangan resistensi insulin (Yau dkk., 2013).

e. Golongan Alfa-Glukosidase Inhibitor (AGI)

AGI merupakan golongan obat antidiabetik oral yang digunakan dalam pengobatan diabetes melitus tipe 2. Obat golongan ini dapat digunakan pada pasien dengan gangguan toleransi glukosa dan menunda terjadinya diabetes melitus tipe 2 pada pasien. AGI sangat berguna bagi pasien yang beresiko hipoglikemia atau asidosis laktat sehingga tidak cocok dikombinasikan dengan sulfonilurea dan metformin (Derosa & Maffioli, 2012).

AGI memiliki mekanisme kerja menghambat penyerapan karbohidrat dari usus kecil. AGI secara kompetitif menghambat enzim yang mengubah karbohidrat

kompleks yang tidak dapat diserap menjadi karbohidrat sederhana yang dapat diserap. Enzim ini yaitu glukamilase, sukrase, maltase, dan isomaltase. Penundaan penyerapan karbohidrat dapat mengurangi peningkatan konsentrasi glukosa darah postprandial sekitar 3 mmol/l.

Obat yang termasuk dalam golongan ini yaitu acarbose, voglibose dan miglitol. Acarbose merupakan obat yang paling umum digunakan dalam golongan ini. Acarbose bekerja dengan menghambat alfa amilase, maltase, sukrase, dan dekstranase dan paling efektif melawan glukamilase (Derosa & Maffioli, 2012).

f. Golongan *Dipeptidyl Peptidase IV* inhibitor (DPP-IV)

DPP IV Inhibitor merupakan obat antidiabetes oral yang digunakan untuk mengobati diabetes melitus tipe 2 pada orang dewasa. Obat dari golongan ini yang mendapat persetujuan dari *Food and Drug Administration* (FDA) antara lain sitagliptin, saxagliptin, linagliptin, dan alogliptin. Vildagliptin mendapat persetujuan dari *European Medicines Agency* (EMA) tetapi tidak mendapatkan persetujuan dari FDA (Kasina dkk, 2023).

Selain memiliki efek antihiperlikemi, obat golongan DPP IV inhibitor juga memiliki efek antihipertensi, antiinflamasi, antiapoptosis, dan

imunomodulator pada jantung, ginjal, dan pembuluh darah yang tidak bergantung pada jalur inkretin. Beberapa penelitian menyatakan bahwa obat golongan ini juga dapat digunakan pada penerima transplantasi ginjal dan hati dengan diabetes baru setelah transplantasi (NODAT) (Lim dkk., 2015).

*Dipeptidyl Peptidase IV* merupakan enzim yang bekerja pada hormon inkretin, terutama GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) dan GIP (*gastric inhibitory peptide*), yang mempertahankan sekresi insulin dan menurunkan sekresi glukagon (Giugliano dkk., 2013). GLP-1 merupakan hormon yang disekresikan oleh sel L enteroendokrin dari usus kecil yang bekerja menurunkan glukosa darah dengan merangsang sekresi insulin, mengurangi konsentrasi glukagon, dan menunda pengosongan lambung (Pathak & Bridgeman, 2010). GIP merupakan hormon yang disekresikan di lambung dan usus kecil proksimal oleh sel K neuroendokrin. GIP memiliki waktu paruh 7 menit pada individu sehat dan 5 menit pada individu dengan diabetes tipe 2 (Gupta & Kalra, 2011). Hormon inkretin dilepaskan beberapa menit setelah tubuh menerima asupan makanan, dan DPP IV segera menurunkan hormon ini karena memiliki waktu paruh yang singkat. Dengan menghambat

enzim DPP IV, DPP IV inhibitor meningkatkan kadar GLP-1 dan GIP yang bekerja meningkatkan sekresi insulin sel beta pankreas, sehingga mengurangi kadar gula darah postprandial dan puasa (Giugliano dkk., 2013).

g. *Sodium glucose co-transporters 2 (SGLT-2) Inhibitor*

SGLT-2 Inhibitor merupakan obat antidiabetes oral jenis baru yang digunakan untuk mengatasi diabetes melitus tipe 2. Mekanisme kerja *SGLT-2 inhibitors* yaitu dengan menghambat reabsorpsi glukosa pada tubulus proksimal dan mendorong ekskresi glukosa ke dalam urin. Pada manusia sehat, SGLT-2 dapat menyerap sekitar 90% glukosa. Obat yang termasuk dalam golongan SGLT-2 inhibitor antara lain dapagliflozin, canagliflozin, dan empagliflozin (Amandari, 2019).

**Tabel 2.3 Profil farmakokinetik SGLT-2 Inhibitor**

	<b>Canagliflozin</b>	<b>Depagliflozin</b>	<b>Empagliflozin</b>
Absorpsi (T max)	1-2 jam	2 jam	1,5 jam
Bioavailabilitas	65%	75%	75,5-77,4%
ikatan protein	99%	91%	86,2%
Metabolisme	glukoronidasi	glukoronidasi	glukoronidasi
Waktu paruh	10,6-13,1 jam	12,9 jam	12,4 jam
Eliminasi melalui urin	33%	75%	54,4%

SGLT-2 inhibitor tidak menunjukkan interaksi dengan obat lain. Pada diabetes melitus tipe 2, obat ini dikombinasikan dengan metformin, sulfonilurea, pioglitazne, sitagliptin dan

voglibose. Inhibitor SGLT2 menunjukkan profil kemanjuran yang berharga bila digunakan bersamaan dengan obat antidiabetik oral lainnya. Berbagai penelitian telah menunjukkan bahwa SGLT-2 inhibitor dapat dikombinasikan secara fleksibel dengan agen lain untuk mencapai kadar HbA1c yang lebih baik, penurunan berat badan, dan kontrol tekanan darah. Profil keamanan penghambat SGLT2 yang relatif menguntungkan dan mekanisme kerjanya yang unik menjadikannya pilihan pengobatan yang sangat baik untuk pasien diabetes melitus tipe 2 yang tidak dapat mencapai kontrol glikemik yang memadai dengan monoterapi (Kalra dkk., 2018).

## 2.3 Daun salam (*Syzygium polyanthum*)

### 2.3.1 Klasifikasi dan morfologi

Kingdom	: <i>Plantae</i>
Divisi	: <i>Spermatophyta</i>
Sub divisi	: <i>Angiospermae</i>
Kelas	: <i>Dicotyledoneae</i>
Sub Kelas	: <i>Dialypetalae</i>
Bangsa	: <i>Myrtales</i>
Suku	: <i>Myrtaceae</i>
Marga	: <i>Syzygium</i>
Jenis	: <i>Syzygium polyanthum</i>

Pohon salam memiliki tinggi yang dapat mencapai 30 meter, dan kulit batang berwarna abu-abu. Daun salam memiliki bentuk bulat telur, dengan ujung daun yang runcing, pada pangkal daun berbentuk tumpul, tulang daun menyirip, dan tepi daun yang rata. Batang pohon salam memiliki bentuk bulan, pada permukaan batang beralur bersifat kuat dan keras. Akar pohon salam merupakan akar tunggang (Retnowati, 2007).

Pohon salam dapat ditemukan di hutan mulai dari wilayah Thailand, Burma, Semenanjung Malaysia, Sumatra, Jawa, dan Kalimantan. Daun salam sering dimanfaatkan sebagai bumbu masakan, tetapi selain itu terdapat khasiat untuk menyembuhkan diare, sakit maag, mabuk akibat alkohol dan dapat juga digunakan untuk mengobati kencing manis atau diabetes melitus (Irfiani, 2017).

### **2.3.2 Potensi daun salam sebagai antihiperqlikemia**

Flavonoid yang terkandung dalam daun salam diketahui mampu menangkap radikal bebas *reactive oxygen species* (ROS) melalui transfer elektron dan menghambat reaksi peroksidasi (Lugasi dkk., 2003). Flavonoid bekerja secara langsung terhadap sel beta pankreas dengan mengaktifkan kaskade sinyal cAMP dalam memperkuat sekresi insulin yang disensitisasi oleh gula darah.

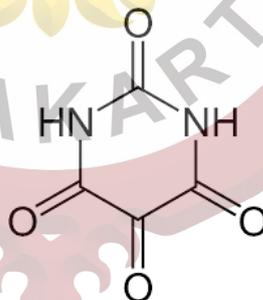
Saponin merupakan salah satu senyawa yang terkandung

dalam daun salam. Saponin memiliki khasiat sebagai antihiperqlikemia dengan cara merangsang sekresi insulin pada sel beta pankreas (Lugasi dkk., 2003).

## 2.4 Aloksan

### 2.4.1 Definisi aloksan

Aloksan merupakan suatu substrat yang secara struktural adalah derivat pirimidin sederhana, dan bersifat tidak stabil dan bersifat hidrofilik. Aloksan memiliki nama lain yaitu 2,4,5,6-tetraoxypyrimidin; 2,4,5,6-pirimidinetetron; 1,3-Diazinan-2,4,5,6-tetron (IUPAC) dan asam mesoxalylurea 5-oxobarbiturat. Rumus kimia aloksan adalah  $C_4H_4N_4O_4$  (Lenzen, 2008)



**Gambar 2.1**  
Rumus kimia aloksan

### 2.4.2 Mekanisme aloksan

Mekanisme kerja aloksan adalah dengan menghancurkan sel-sel  $\beta$  di pankreas yang menghasilkan insulin. Struktur aloksan mirip dengan glukosa sehingga saat aloksan diinduksikan ke tubuh mencit, glukosa transpoter GLUT 2 pada sel  $\beta$  pankreas akan

mengenai aloksan sebagai gula darah yang kemudian akan dibawa menuju sitosol. Aloksan mengalami proses reduksi menjadi dialuric acid didalam sel  $\beta$  pankreas. Dialuric acid kemudian mengalami autooksidasi dan menghasilkan *Reactive Oxygen Species* (ROS) (Lenzen, 2008). *Reactive Oxygen Species* (ROS) mengakibatkan fregmentasi DNA yang menyebabkan DNA menjadi rusak dan produksi insulin akan berkurang (Rohilla & Ali, 2012).

Mekanisme lain yang dilaporkan adalah dampak ROS dalam DNA pulau pankreas. Fragmentasi DNA terjadi pada sel beta yang terpapar aloksan menyebabkan kerusakan DNA yang merangsang Poli-ADP-ribosilasi, sebuah proses yang terlibat dalam perbaikan DNA. Aloksan meningkatkan konsentrasi  $Ca^{2+}$  dalam sel beta pankreas. Peningkatan konsentrasi  $Ca^{2+}$  pada akhirnya menyebabkan kerusakan sel beta pankreas (Szkudelski, 2001)

### **2.4.3 Fase induksi aloksan**

#### **a. Fase pertama**

Fase pertama terjadi pada menit pertama setelah injeksi dilakukan pada hewan uji, atau bisa disebut dengan fase hipoglikemik transien. Fase ini berlangsung maksimal 30 menit (Ighodaro dkk., 2017).

b. Fase ke-2

Fase ini muncul satu jam setelah pemberian aloksan yang menyebabkan peningkatan konsentrasi gula darah. Konsentrasi insulin plasma tercatat menurun pada waktu yang bersamaan. Fase hiperglikemik ini berlangsung selama 2-4 jam (Ighodaro dkk., 2017).

c. Fase ke-3

Fase ke-3 merupakan fase hipoglikemik yang terjadi 4-8 jam setelah injeksi aloksan, fase ini berlangsung selama beberapa jam (Ighodaro dkk., 2017).

d. Fase ke-4

Fase ke-4 merupakan fase hiperglikemik diabetik permanen yang terjadi dalam 24-48 jam setelah injeksi aloksan pada hewan uji (Ighodaro dkk., 2017).

#### **2.4.4 Rute Pemberian dan Dosis Aloksan**

Pemberian aloksan merupakan metode yang cepat untuk menghasilkan kondisi diabetik eksperimental pada hewan uji. Aloksan dapat diberikan melalui intravena (IV), subkutan (SC) atau intraperitoneal (IP). Intraperitoneal sering digunakan dalam induksi diabetes pada hewan uji, namun rute pemberian secara subkutan merupakan cara paling optimal untuk menginduksi diabetes melitus dibandingkan dengan injeksi intraperitoneal (Mostafavinia dkk., 2016).

Dosis aloksan sangat mempengaruhi keberhasilan proses induksi diabetes. Dosis yang terlalu rendah akan menyebabkan kegagalan hiperglikemia, sedangkan dosis yang terlalu tinggi dapat menyebabkan kematian pada hewan percobaan. Penelitian terdahulu menyatakan bahwa dosis aloksan untuk mencit albino berkisar antara 90 sampai 200mg/kg BB. Dosis 150mg/kgBB menjadi dosis yang paling sering digunakan (Mostafavinia dkk., 2016).

## 2.5 Mencit (*Mus musculus*)

### 2.5.1 Klasifikasi mencit

Menurut Musser 2016 klasifikasi mencit adalah :

Kingdom	: <i>Animalia</i>
Filum	: <i>Chordata</i>
Kelas	: <i>Mammalia</i>
Ordo	: <i>Rodentia</i>
Family	: <i>Muridae</i>
Spesies	: <i>Mus musculus Linnaeus</i>



**Gambar 2.2**  
**Mencit**

Mencit merupakan salah satu hewan uji yang sering digunakan untuk melakukan uji kelayakan atau keamanan suatu bahan obat dan untuk penelitian yang berkaitan dengan suatu penyakit. Mencit dipilih sebagai hewan uji karena termasuk mamalia dan memiliki sistem reproduksi, pernafasan serta peredaran darah yang menyerupai manusia (Tolistiawaty dkk, 2014).

### 2.5.2 Strain mencit

Strain mencit yang digunakan di laboratorium antara lain.

a. *Swiss webster*

Mencit galur *swiss webster* merupakan galur yang paling sering dipakai dalam berbagai macam penelitian, umumnya galur ini berwarna putih (albino). Pada Mencit galur *swiss webster* jantan yang diberikan diet tinggi lemak memiliki tingkat kejadian diabetes yang tinggi, sehingga galur *swiss webster* dapat digunakan dalam penelitian yang mempelajari penyakit metabolic (Glavas dkk., 2019)

b. *BALB/C7*

Mencit galur *BALB/C7* biasa digunakan untuk produksi plasmacytomas setelah injeksi minyak mineral untuk produksi antibodi monoklonal.

c. *C57BL/6*

Strain mencit ini memiliki nama lain strain *C57BL/6* atau *black 6*, merupakan mencit *inbreed* yang sering digunakan dalam penelitian dibidang genetik. Mencit galur *C57BL/6* ini memiliki warna coklat gelap cenderung hitam, sensitif terhadap suara dan bau, lebih suka menggigit.

Strain mencit selain yang disebutkan diatas masih banyak lagi, seperti strain *A/Jak*, *C3H*, *GRS/Ajs*, *129S1/SvIm*, *CBA/CaHN-Btk/J*, *NU/J*, *SJL/J*, dan *AKR/J* (Rudy Agung, 2018).

### 2.5.3 Pemeliharaan mencit

a. Kandang mencit

Kandang mencit dapat berupa kotak dengan ukuran panjang 40 cm x lebar 30 cm x tinggi 18 cm untuk kepadatan 5 hingga 7 ekor mencit. Kandang bisa terbuat dari bahan plastik, alumunium atau baja tahan karat, dan bahan kaca seperti akuarium.

Bahan yang cocok digunakan sebagai alas kandang mencit antara lain sobekan kertas, serutan kayu, sisa gergajian kayu, sekam padi, atau zeolit aktif. Alas kandang mencit harus diganti apabila sudah lembab atau bau amonia.

Kandang mencit sebaiknya diletakkan pada ruangan yang bersih, terlindung dari angin, hujan dan cahaya

matahari langsung. Suhu yang cocok untuk mencit yaitu sekitar 20-25°C dengan kelembaban 45-45% (Rudy Agung, 2018).

b. Pakan dan air minum

Pakan mencit harus dibuat dengan memperhatikan zat-zat gizi antara lain karbohidrat, protein, lemak, mineral serta nutrien gizi lainnya seperti vitamin. Pakan dan air minum yang diberikan pada mencit harus mudah diambil dan diberikan secara *ad libitum*. Air minum harus dicek tidak boleh ada kebocoran atau tersumbat sehingga mencit tidak bisa mengakses. Posisi pakan dan minum harus dibuat sedemikian rupa sehingga mudah diakses dan tidak terkontaminasi oleh urine dan feses (Nelson, 2016). Kebutuhan air minum mencit yaitu 15ml/100 gram BB/ hari (sekitar 5-8 ml/ekor), sedangkan kebutuhan pakan kering yaitu 15 gram/100 gram/ hari (sekitar 4,8 gram/ekor/hari) (Pusat Penelitian dan Pengembangan Peternakan, 2016).

## 2.6 Infusa

Infusa merupakan penyarian simplisia nabati dan air pada suhu 90°C selama 15 menit. Pembuatan infusa dilakukan dengan mencampurkan simplisia dan air. Infusa dipanaskan selama 15 menit dihitung dari suhu 90°C sambil diaduk secara berkala. Serkai selagi panas

menggunakan kain flanel, tambahkan air panas melalui ampas hingga diperoleh volume yang dikehendaki. Kecuali dinyatakan lain, infusa umumnya memiliki konsentrasi 10% (Dirjen POM, 1979).

Kelebihan ekstraksi dengan cara infusa memiliki kelebihan dibandingkan dengan maserasi, yaitu relatif lebih mudah, lebih ekonomis, dan lebih aplikatif digunakan pada masyarakat awam (Ditjen POM, 2014). Pembuatan infusa hampir mirip dengan pembuatan resep pada obat tradisional yang telah lama digunakan masyarakat. Masyarakat awam membuat obat tradisional dengan cara direbus, namun cara ini tidak disarankan dikarenakan senyawa berkhasiat yang terkandung dalam tumbuhan dapat rusak pada suhu 100°C. Kekurangan dari metode infusa yaitu hasil tidak dapat disimpan dan digunakan setelah 24 jam hal ini dikarenakan penyarian dengan menggunakan pelarut air tidak stabil dan mudah dicemari oleh jamur dan kapang (Aristya, 2015).

## 2.7 Landasan teori

Penelitian mengenai diabetes melitus tipe 1 terus dilakukan guna menemukan strategi pengobatan yang tepat. Penelitian dimulai dari uji *in vitro* hingga uji klinik. Rangkaian uji *in vitro* dilakukan menggunakan hewan uji dan diperlukan model hewan yang sesuai dengan pola penyakit pada manusia. Mencit galur *swiss webster* dapat digunakan sebagai model hewan uji pada penelitian mengenai penyakit diabetes karena memiliki tingkat prevalensi diabetes yang tinggi (Glavas dkk, 2019).

Pembuatan model hewan uji diabetes dapat dilakukan dengan berbagai cara, salah satunya dengan induksi aloksan. Aloksan merupakan senyawa kimia yang dapat digunakan untuk menginduksi diabetes melitus dengan mekanisme menghancurkan sel-sel  $\beta$  pankreas dengan cara meningkatkan radikal bebas *reactive oxygen species* (ROS) dan meningkatkan konsentrasi  $Ca^{2+}$  dalam sel beta pankreas. Diabetes yang dihasilkan dari induksi aloksan merupakan diabetes yang tergantung pada insulin atau disebut juga diabetes melitus tipe 1 (Rohilla & Ali, 2012). Aloksan dapat diinjeksikan secara intravena, subkutan, dan intraperitoneal. Penginjeksian aloksan pada penelitian ini dilakukan secara subkutan karena merupakan cara paling optimal untuk menginduksi diabetes melitus (Mostafavinia dkk., 2016). Dosis aloksan yang diinduksikan secara intravena yaitu 65mg/kg BB, sedangkan dosis aloksan yang diinduksikan secara subkutan dan intraperitoneal yaitu 2-3 kali dosis intravena atau 130-195 mg/kg BB (Szkuldelski, 2001). Pada penelitian ini digunakan dosis 170 mg/kg BB untuk menginduksi mencit.

Pengobatan diabetes melitus secara konvensional terdiri dari insulin dan obat antidiabetik oral. Glibenklamid merupakan salah satu contoh obat antidiabetik oral yang bekerja dengan merangsang keluarnya insulin dari sel  $\beta$  pankreas (Abraham, 2019). Selain pengobatan konvensional terdapat juga beberapa tanaman yang memiliki khasiat sebagai antidiabetik, salah satunya yaitu daun salam. Hasil isolasi daun

salam menunjukkan adanya senyawa saponin, tanin terkondensasi dan flavonoid yaitu kuersetin dan flouretin (Novira & Febriana, 2018).

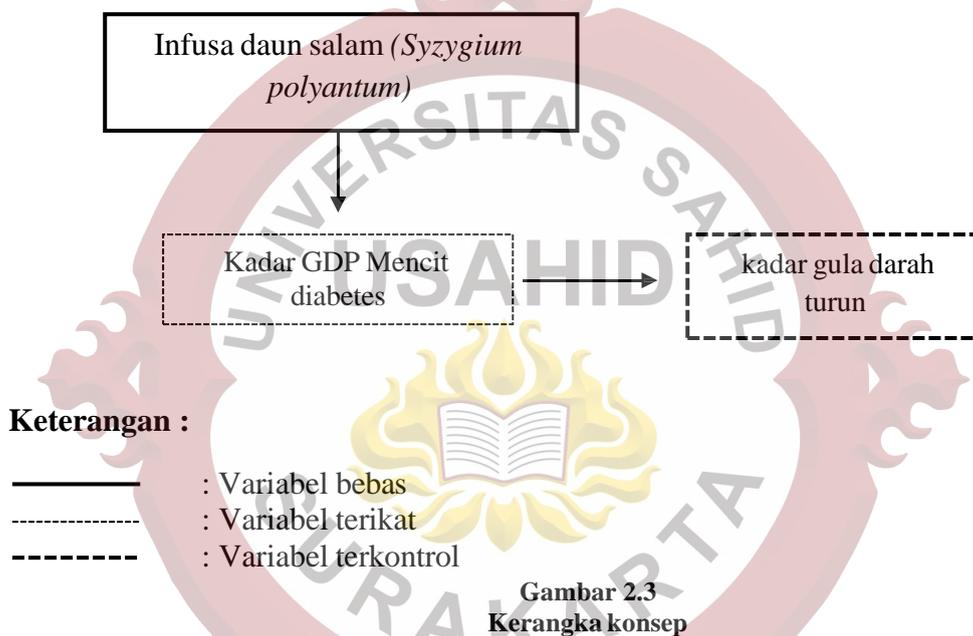
Terdapat beberapa penelitian mengenai aktifitas antidiabetes pada daun salam, salah satunya adalah penelitian yang dilakukan oleh Nur Hikmah (2016). Penelitian ini menggunakan hewan uji mencit jantan berjumlah 40 ekor. Pengkondisian diabetes pada mencit menggunakan aloksan 70 mg/kg BB secara intravena. Hasil pemberian ekstrak etanol daun salam pada mencit yang diinduksi aloksan berpengaruh secara signifikan terhadap glibenklamid dalam menurunkan kadar gula darah. Dosis yang efektif yaitu kombinasi antara glibenklamid 0,65mg/kgBB dan ekstrak etanol daun salam 250mg/kg BB (Hikmah dkk., 2016).

Penelitian yang dilakukan oleh Vidya Kartikaningrum (2022) menggunakan mencit berjumlah 20 ekor dan pengkondisian diabetes pada mencit dilakukan dengan pemberian larutan glukosa 5% secara *ad libitum* selama 7 hari. Hasil pemberian infusa daun salam selama 7 hari pada mencit diabetes menunjukkan penurunan rata-rata kadar gula darah mencit meskipun penurunannya belum mencapai kadar normal. Penurunan kadar gula darah mencit setelah perlakuan yaitu 225,9 mg/dL menjadi 204,5 mg/dL pada dosis 0,2ml/20g BB, dan 229,7 mg/dL menjadi 164,7 mg/dL pada dosis 0,4ml/20g BB.

Berdasarkan penelitian diatas peneliti tertarik melakukan penelitian mengenai uji aktivitas antidiabetes infusa daun salam terhadap mencit galur *swiss webster* yang telah diinduksi aloksan. Glibenklamid dipilih

sebagai kontrol positif karena memiliki mekanisme kerja yang sama dengan flavonoid yang terkandung dalam infusa daun salam yaitu dengan meningkatkan sekresi insulin sehingga dapat menurunkan kadar gula darah (Lutfiana Ita, 2013).

## 2.8 Kerangka konsep



## 2.9 Hipotesis

$H_0$  : tidak terdapat aktivitas antidiabetes pada infusa daun salam (*Syzygium polyanthum*) terhadap mencit yang diinduksi aloksan.

$H_1$  : terdapat aktivitas antidiabetes pada infusa daun salam (*Syzygium polyanthum*) terhadap mencit yang diinduksi aloksan.