

II. TINJAUAN PUSTAKA

A. Hiperglikemik

Hiperglikemia terdiri atas 2 yakni akut dan kronis. Hiperglikemia akut terjadi jika kadar glukosa darah meningkat atau menurun tajam dalam waktu singkat. Komplikasi akut yang biasanya terjadi adalah hipoglikemia, keadaan kadar glukosa darah kurang dari 50 mg/dL. Hiperglikemia kronis dapat mendorong produksi radikal bebas yang berlebihan dari proses auto-oksidasi glukosa, progresi protein, dan terjadi perubahan keseimbangan antioksidan tubuh. Pembentukan radikal bebas yang berlebihan dapat memicu penurunan antioksidan enzimatik tubuh dan kerusakan jaringan, sehingga menimbulkan atherosclerosis dan katarak (Szaleczky dkk., 1999).

Hiperglikemia merupakan gejala penyakit yang mengarah pada diabetes melitus. Menurut Price dan Wilson (2005), terdapat tiga macam tipe diabetes mellitus, yaitu:

1. Diabetes Mellitus Tipe I

Diabetes mellitus tipe I adalah penyakit hiperglikemia akibat ketiadaan absolute insulin. Penyakit ini disebut diabetes mellitus dependen insulin (DMDI). Pengidap penyakit ini harus mendapatkan insulin pengganti. Diabetes tipe I biasanya dijumpai pada orang yang tidak gemuk berusia kurang dari 30 tahun, dengan perbandingan laki-laki sedikit lebih banyak daripada wanita.

2. Diabetes Mellitus Tipe II

Diabetes mellitus tipe II adalah penyakit hiperglikemia akibat insensitivitas sel terhadap insulin. Kadar insulin mungkin sedikit menurun atau berada dalam rentang normal. Karena insulin tetap dihasilkan oleh sel-sel beta pankreas, maka diabetes mellitus tipe II dianggap sebagai Noninsulin Dependent Diabetes Mellitus (NIDDM). Diabetes mellitus tipe II biasanya menyerang orang yang berusia lebih dari 30 tahun dan pasien wanita lebih banyak daripada pria.

3. Diabetes Gestasional

Diabetes gestasional terjadi pada wanita hamil yang sebelumnya tidak mengidap diabetes. Sekitar 50% wanita pengidap kelainan ini akan kembali ke status nondiabetes setelah kehamilan berakhir, namun, risiko mengalami diabetes tipe II pada waktu mendatang lebih besar daripada normal

Gejala dan tanda yang akan muncul ketika seseorang mengalami diabetes mellitus adalah gula darah yang melebihi batas normal atau hiperglikemia (lebih dari 120 mg/dL atau 120 mg%), sering mengalami buang air kecil (*poliuri*), memiliki rasa haus yang tinggi (*poli dipsi*), berat badan yang terus menurun, nafsu makan yang tinggi (*polipagi*) (Arif dkk., 2015).

B. Daun Salam

Menurut Tjitrosoepomo (1988), berikut adalah klasifikasi daun salam dan morfologi tumbuhan daun salam :

Kerajaan	: Plantae
Divisi	: Spermatophyta
Sub divisi	: Angiospermae
Kelas	: Dicotyledoneae

Sub Kelas : Dialypetalae
Bangsa : Myrtales
Suku : Myrtaceae
Marga : *Syzygium*
Jenis : *Syzygium polyanthum*

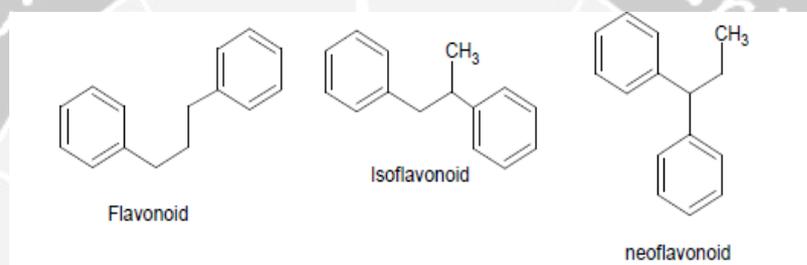
Pohon daun salam bisa mencapai 30 m, dan memiliki kulit batang yang berwarna abu-abu. Daun salam memiliki bentuk bulat telur, dengan ujung daun yang runcing, pangkal daun tumpul, tulang daun yang menyirip dan tepi daun yang rata. Batang pohon berbentuk bulat, permukaan batang yang beralur dan batang memiliki sifat yang keras dan kuat. Akar pohon termasuk akar tunggang yang menunjang batang dari bagian bawah ke segala arah (Wartini dkk. 2007).

Daun salam tumbuh menyebar dan dapat ditemukan di hutan mulai dari Thailand, Burma, Semenanjung Malaysia, Sumatra, Jawa, dan Kalimantan. Daun salam selain dimanfaatkan untuk pelengkap bumbu masak, juga dikenal memiliki khasiat untuk menyembuhkan diare, sakit maag dan mabuk akibat alkohol. Selain itu, dituliskan juga bahwa daun tersebut dapat digunakan untuk mengobati kencing manis atau diabetes melitus (Irfiani , 2017).

C. Kandungan Fitokimia Daun Salam dan Potensi Daun Salam Sebagai Antihipergikemia

Daun salam memiliki kandungan senyawa seperti minyak atsiri, yang didalamnya mengandung *tanin*, *eugenol*, *flavonoid*, serta *astringet* yang berfungsi memberi aroma. Kandungan *flavonoid* yang terdapat di daun salam adalah *kuersetin* dan *floretin*. Daun salam juga mengandung beberapa vitamin, di antaranya vitamin C, vitamin A, thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, vitamin B12 dan folat,serta mineral seperti selenium (Aljamal, 2010).

Menurut Sovia (2006) flavonoid mempunyai kerangka dasar karbon yang terdiri dari 15 atom karbon, dimana dua cincin benzen (C_6) terikat pada suatu rantai propane (C_3) sehingga membentuk suatu susunan $C_6-C_3-C_6$. Struktur dasar flavonoid terdiri dari dua cincin benzen yang terikat dengan 3 atom carbon (propana). Flavonoid dapat dibagi menjadi 3 struktur dasar yaitu flavonoid atau 1,3-diarilpropana, isoflavonoid atau 1,2-diarilpropana, dan neoflavonoid atau 1,1-diarilpropana. Pembagian flavonoid dapat dilihat pada Gambar 1.



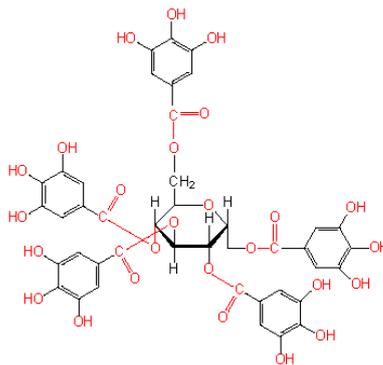
Gambar 1. Struktur Kimia Flavonoid (Sumber : Sovia, 2006)

Flavonoid merupakan senyawa antioksidan polifenol yang alami terdapat pada tumbuhan, buah-buahan, dan minuman seperti teh. *Flavonoid* dapat menurunkan kadar kolesterol dan kadar trigliserida dalam darah, serta melindungi pembuluh arteri dari kerusakan akibat kolesterol. *Flavonoid* dapat menghambat reabsorpsi glukosa dari ginjal dan dapat meningkatkan kelarutan glukosa darah sehingga akan diekskresikan melalui urin, sehingga dapat menurunkan kadar glukosa darah (Fahri dkk., 2005).

Flavonoid dapat mencegah komplikasi atau progresifitas diabetes mellitus dengan cara membersihkan radikal bebas yang berlebihan, memutuskan rantai reaksi radikal bebas, mengikat ion logam (*chelating*) dan memblokir jalur poliol dengan menghambat enzim aldose reduktase. Flavonoid berfungsi dalam penghambatan terhadap enzim alfa glukosidase

melalui ikatan hidrosilasi dan substitusi pada cincin β . Prinsip penghambatan ini sama dengan acarbose yang digunakan sebagai obat untuk penanganan diabetes mellitus, yaitu dengan menghasilkan penundaan hidrolisis karbohidrat, disakarida dan absorpsi glukosa serta menghambat metabolisme sukrosa menjadi glukosa dan fruktosa (Ridwan dkk., 2012).

Menurut Elok dkk, (2010), senyawa tanin termasuk ke dalam senyawa polifenol yang artinya senyawa yang memiliki bagian berupa fenolik. Senyawa tanin dibagi menjadi dua berdasarkan pada sifat dan struktur kimianya, yaitu tanin yang terhidrolisis dan tanin yang terkondensasi. Tanin atau lebih dikenal dengan asam tanat, biasanya mengandung 10% H_2O . Struktur kimia tanin adalah kompleks dan tidak sama. Asam tanat tersusun 5 - 10 residu ester galat, sehingga galotanin sebagai salah satu senyawa turunan tanin dikenal dengan nama asam tanat. Beberapa struktur kimia senyawa tanin dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 2. Struktur kimia tannin (Sumber : Elok dkk., 2010)

Tanin dapat terhidrolisis dibagi menjadi 2 yaitu ellagitanin dan gallotanin. Ellagitanin memiliki beberapa turunan, yaitu *lagerstroemi*, *flosin B* dan *reginin A*. dan memiliki sifat yang mirip dengan hormon insulin (*insulin-like compound*). Tiga senyawa ini mampu meningkatkan aktivitas transport

glukosa ke dalam sel adiposa secara *in vitro*. Gallotanin dapat meningkatkan fungsi penyerapan glukosa sekaligus dapat menghambat adipogenesis. Tanin diketahui dapat memacu metabolisme glukosa dan lemak sehingga timbunan kedua sumber kalori ini dalam darah dapat dihindari. Tanin mempunyai aktivitas antioksidan dan aktivitas hipoglikemik yaitu dengan meningkatkan glikogenesis dan juga berfungsi sebagai astringent atau pengkhelat yang dapat mengerutkan membran epitel usus halus sehingga mengurangi penyerapan sari makanan dan sebagai akibatnya menghambat asupan gula dan laju peningkatan gula darah tidak terlalu tinggi (Hernawan dkk., 2004).

Tanin dibagi menjadi dua kelompok yaitu tanin yang mudah terhidrolisis dan tanin terkondensasi. Tanin yang mudah terhidrolisis merupakan polimer gallic dan ellagic acid yang berikatan ester dengan sebuah molekul gula, sedangkan tanin terkondensasi merupakan polimer senyawa flavonoid dengan ikatan karbon-karbon berupa catechin dan gallocatechin (Patra dan Saxena, 2010). Tanin yang berasal dari hijauan (leguminosa) umumnya membentuk tanin terkondensasi dan mempunyai ikatan kompleks dengan protein yang lebih kuat dibandingkan dengan tanin terhidrolisis. Tanin dapat berinteraksi dengan protein dan ada tiga bentuk ikatan yaitu: (1) ikatan hidrogen, (2) ikatan ion, (3) ikatan kovalen. Tanin terhidrolisis dan terkondensasi berikatan dengan protein dengan membentuk ikatan hidrogen antara kelompok fenol dari tanin dan kelompok karboksil (aromatik dan alifatik) dari protein. Ikatan kuat antara tanin dan protein akan berpengaruh terhadap pencernaan protein (Mueller, 2006).

D. Aloksan

Aloksan adalah suatu substrat yang secara struktural adalah derivat pirimidin sederhana, dan bersifat tidak stabil serta merupakan senyawa hidrofilik. Nama lain dari aloksan adalah 2,4,5,6- tetraoxypirimidin; 2,4,5,6-primidinetetron; 1,3-Diazinan-2,4,5,6-tetron (IUPAC) dan asam Mesoxalylurea 5-oxobarbiturat. Rumus kimia aloksan adalah $C_4H_2N_2O_4$. Waktu paruh aloksan pada pH 7,4 dan suhu 37°C adalah 1,5 menit (Nugroho dan Puwaningsih, 2004).

Aloksan merupakan bahan kimia yang digunakan untuk menginduksi diabetes pada binatang percobaan yang dapat diberikan secara intravena, intraperitoneal, atau subkutan pada binatang percobaan. Aloksan bersifat toksik selektif terhadap sel beta pankreas yang memproduksi insulin karena terakumulasinya aloksan secara khusus melalui transporter glukosa yaitu GLUT2. Semakin tingginya konsentrasi aloksan tidak berpengaruh pada jaringan percobaan lainnya (Kram dan Keller, 2001).

Efek diabetogeniknya bersifat antagonis terhadap glutathion yang bereaksi dengan gugus SH. Aloksan bereaksi dengan merusak substansi esensial di dalam sel beta pankreas sehingga menyebabkan berkurangnya granula – granula pembawa insulin di dalam sel beta pankreas. Aloksan meningkatkan pelepasan insulin dan protein dari sel beta pankreas tetapi tidak berpengaruh pada sekresi glucagon. Efek ini spesifik untuk sel beta pankreas sehingga aloksan dengan konsentrasi tinggi tidak berpengaruh terhadap jaringan lain. Aloksan mungkin mendesak efek diabetogenik oleh kerusakan

membran sel beta dengan meningkatkan permeabilitas (Kram dan Keller, 2001).

E. Mencit (*Mus musculus* L.) dan Pengambilan Sampel Darah

Menurut Hoff (2002), taksonomi dari mencit adalah sebagai berikut :

Kingdom :	Animalia
Filum :	Chordata
Class :	Mammalia
Ordo :	Rodentia
Famili :	Muridae
Genus :	Mus
Species :	<i>Mus musculus</i> L.

Mencit dipilih sebagai hewan percobaan karena mencit merupakan mamalia yang memiliki sistem reproduksi, pernapasan dan peredaran darah yang menyerupai manusia (Ngatijian, 1991). Mencit digunakan dalam penelitian untuk menguji aktivitas ekstrak daun salam sebagai antihiperglikemia yang ditunjukkan dengan penurunan kadar glukosa darah. Pengambilan sampel darah pada mencit dilakukan dengan memotong ujung ekor mencit dan dianalisis dengan *glucometer*. Pengambilan darah dilakukan untuk pemeriksaan kadar glukosa darah awal dan memastikan mencit yang digunakan normal sebelum hewan uji diberi perlakuan (Stefi dkk., 2015).

F. Ekstraksi

Menurut Mukhriani, (2014) ekstraksi merupakan proses pemisahan bahan dari campurannya dengan menggunakan pelarut yang sesuai. Proses ekstraksi dihentikan ketika tercapai kesetimbangan antara konsentrasi senyawa dalam pelarut dengan konsentrasi dalam sel tanaman. Berdasarkan bentuk campuran yang diekstraksi, dapat dibedakan dua macam ekstraksi yaitu :

1. Ekstraksi padat-cair adalah substansi yang diekstraksi terdapat di dalam campurannya yang berbentuk padat.
2. Ekstraksi cair-cair adalah substansi yang diekstraksi terdapat di dalam campurannya yang berbentuk cair

Ekstraksi Daun Salam dilakukan dengan metode maserasi. Maserasi adalah ekstraksi simplisia menggunakan pelarut dengan pengadukan yang dilakukan pada suhu kamar. Pelarut yang digunakan adalah etanol 96 % karena etanol memiliki sifat sebagai pelarut universal karena mampu mengambil senyawa polar dan non polar dalam ekstraksi bahan alam (Reichardt dan Welton, 2011).

G. Mikroenkapsulasi

Mikroenkapsulasi merupakan suatu proses penyalutan secara tipis partikel padat, tetesan cairan dan dispersi zat cair oleh bahan penyalut. Mikro kapsul sebagai hasil dari proses mikroenkapsulasi mempunyai ukuran antara 1-5.000 μm , memiliki kelarutan dan stabilitas yang baik (Wang dkk., 2004). Prinsip mikroenkapsulasi yaitu pencampuran antara fase air, fase zat inti dan fase bahan penyalut sampai terbentuk emulsi yang stabil kemudian proses penempelan bahan penyalut pada permukaan bahan inti dan proses pengecilan ukuran partikel. Keuntungan mikroenkapsul yaitu kecilnya partikel yang tersalut dapat digunakan dalam berbagai bentuk sediaan farmasi, mengendalikan pelepasan senyawa aktif dari bahan obat, membuat senyawa aktif lebih aman, melindungi bahan yang peka terhadap lingkungannya, melindungi pengaruh efek yang tidak diinginkan karena pengaruh cahaya,

kelembaban dan oksigen. Teknik mikroenkapsulasi dapat menggunakan berbagai cara yaitu pembentukan polimer dengan reaksi kimia, *spray drying*, *coextrusion*, *layer by layer deposition*, *coating* dan sebagainya (Zhao dkk., 2011). Mikroenkapsulasi memiliki beberapa sifat karakteristik seperti pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Mikroenkapsulasi Ekstrak Serbuk Daun Salam.

Parameter	Pengujian	Standar	Referensi
Organoleptik	Bau	Normal	Depkes RI, (2000)
	Rasa	Normal	
	Warna	Normal	
Cemaran mikrobial	Angka Lempeng Total (ALT)	3×10^3	SNI 01-4320-1996
fisik	Kadar air	< 10 %	Arifin dkk, (2006)
	Kecepatan kelarutan	Sesuai dengan hasil	Riahna dkk, 2013
	Ukuran partikel	Sesuai dengan hasil	Sugindro dkk, (2008)

Mikroenkapsulasi adalah suatu proses penyalutan tipis suatu bahan inti baik berupa padatan, cairan atau gas dengan suatu polimer sebagai dinding pembentuk mikrokapsul. Mekanisme mikroenkapsulasi melindungi senyawa aktif dengan cara permeabilitas selektif membran sel memberikan perlindungan terhadap inti sel dari kondisi lingkungan yang berubah-ubah dan berperan dalam pengaturan metabolisme sel (Lachman dan Lieberman, 1994). Menurut Thies (1996) mikroenkapsulasi dapat melindungi senyawa aktif dikarenakan mengandung suatu zat aktif atau bahan inti yang dikelilingi suatu pelapis atau sel.

Menurut Risch (1995) mikroenkapsulasi dapat mencegah degradasi karena radiasi cahaya atau oksigen, dan juga memperlambat terjadinya

evaporasi. Mikroenkapsulasi dapat melindungi senyawa aktif dipengaruhi oleh beberapa faktor yaitu bahan inti, bahan penyalut dan pelarut. Bahan inti digunakan sebagai bahan yang akan disalutkan kedalam senyawa aktif, bahan inti sebaiknya bersifat tidak bereaksi dengan dengan bahan penyalut. Bahan penyalut digunakan untuk melapisi inti dengan tujuan menghilangkan rasa dan bau yang tidak sedap, meningkatkan stabilitas, mencegah penguapan, dan melindungi terhadap perubahan lingkungan. Pelarut digunakan untuk melarutkan bahan penyalut dan mendispersikan bahan inti.

H. *Spray drying*

Metode pengeringan menggunakan *spray dryer* banyak digunakan untuk menghasilkan partikel halus berupa serbuk atau kristal dengan cara mendispersikan larutan ke dalam udara panas dalam bentuk droplet atau tetesan kecil. Prinsip dasar *spray drying* adalah memperluas permukaan cairan yang akan dikeringkan dengan cara pembentukan *droplet* yang selanjutnya dikontakkan dengan udara pengering, sehingga air dalam bentuk kabut bisa menguap dengan cepat dan yang tertinggal hanyalah serbuk atau bubuk kering (McCabe, 1976). Aliran uap air akan menghambat oksigen sehingga terjadinya oksidasi selama pengeringan hampir tidak ada. Pengeringan menggunakan *spray dryer* dapat dilakukan pada suhu *inlet* 100 sampai 200 °C, dan suhu *outlet* 38 sampai 65 °C (Ghandi dkk., 2012)

I. Maltodekstrin

Maltodekstrin merupakan produk hidrolisis pati yang mengandung unit α -D-glukosa yang sebagian besar terikat melalui ikatan 1,4 glikosidik dengan

DE kurang dari 20. Maltodekstrin sangat banyak aplikasinya seperti bahan pengental sekaligus dapat dipakai sebagai emulsifier dan bahan pengisi. Bahan pengisi perlu digunakan untuk menghilangkan kecenderungan bubuk menempel di dinding pengering pada alat *spray dryer* (Kembaren dkk., 2013).

Maltodekstrin mempunyai berbagai fungsi yaitu mencakup dalam pembentukan film, pengikat rasa dan lemak, serta mereduksi *permeability* oksigen pada matriks dinding. Beberapa alasan yang mendasari maltodekstrin untuk bahan mikroenkapsulasi seperti mengurangi reaktifitas bahan inti dengan lingkungan, *controlled release* yang cocok untuk bahan inti obat-obatan, maltodekstrin dapat meningkatkan proses dan tekstur, maltodekstrin dapat memperkuat kelarutan Wilson dan Shah (2007). Beberapa penelitian mikroenkapsulasi yang menggunakan maltodekstrin sebagai bahan dinding pelapis sudah dilakukan diantaranya pada proses mikroenkapsulasi oleoresin ampas jahe (Fatchul dkk., 2014).

J. Hipotesis

1. Serbuk ekstrak daun salam dan mikroenkapsulasi ekstrak serbuk daun salam mengandung senyawa fitokimia berupa tanin dan flavonoid
2. Karakteristik mikroenkapsulasi ekstrak serbuk daun salam dengan penambahan maltodekstrin sesuai dengan standar mikroenkapsulasi, yaitu memiliki bau, warna, ukuran partikel, kecepatan kelarutan dan rasa yang sesuai, memiliki angka lempeng total 3×10^3 , serta kadar air yang kurang dari 10%.

3. Serbuk ekstrak daun salam dalam bentuk mikroenkapsulasi dapat menurunkan kadar glukosa darah pada mencit.

