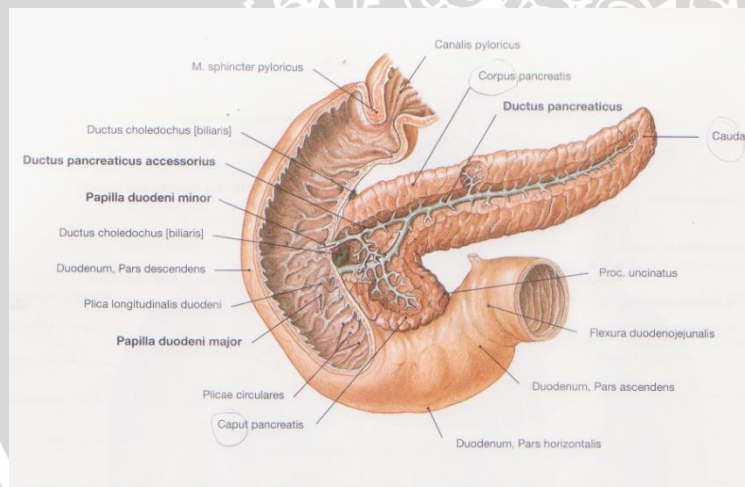


BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Anatomi dan Fisiologi Pankreas dalam Metabolisme Glukosa

Pankreas merupakan organ retroperitoneal yang terletak di bagian posterior dari dinding lambung. Letaknya diantara duodenum dan limfa, di depan aorta abdominalis dan arteri serta vena mesenterica superior (Gambar 2.1). Pankreas terdiri bagian kepala/caput yang terletak di sebelah kanan, diikuti corpus ditengah, dan cauda di sebelah kiri. Ada sebagian kecil dari pankreas yang berada di bagian belakang Arteri Mesenterica Superior yang disebut dengan Processus Uncinatus (Sobotta, 2010).



Gambar 2.1 Anatomi Pankreas (Sobotta, 2010)

Jaringan penyusun pankreas (Guyton dan Hall, 2006) terdiri dari :

1. Jaringan eksokrin, berupa sel sekretorik yang berbentuk seperti anggur yang disebut sebagai asinus/*Pancreatic acini* yang merupakan jaringan yang menghasilkan enzim pencernaan ke dalam duodenum.

2. Jaringan endokrin yang terdiri dari pulau-pulau Langerhans/ *Islet of Langerhans* yang tersebar di seluruh jaringan pankreas, yang menghasilkan insulin dan glukagon ke dalam darah.

Terdapat 1-2 juta pulau-pulau Langerhans pada manusia yang terdiri dari tiga sel mayor, yaitu sel α , sel β (menghasilkan hormon insulin), dan sel δ .

Masuknya glukosa ke dalam sel otot dipengaruhi oleh dua keadaan. Pertama, ketika sel otot melakukan kerja yang lebih berat, sel otot akan lebih permeabel terhadap glukosa. Kedua, ketika beberapa jam setelah makan, glukosa darah akan meningkat dan pankreas akan mengeluarkan insulin yang banyak. Insulin yang meningkat tersebut menyebabkan peningkatan transport glukosa ke dalam sel. Insulin dihasilkan di darah dalam dengan bentuk bebas dengan waktu paruh plasma ± 6 menit, bila tidak berikatan dengan reseptor pada sel target, maka akan didegradasi oleh enzim insulinase yang dihasilkan terutama di hati dalam waktu 10-15 menit (Guyton, 2006).

Dalam tubuh kita terdapat mekanisme reabsorpsi glukosa oleh ginjal. Normalnya, glukosa tidak akan muncul di urin karena glukosa difiltrasi dan direabsorpsi di tubulus proksimal. Namun, ketika beban filtrasi melebihi kapasitas kemampuannya untuk reabsorpsi glukosa, maka glukosa akan ditemukan di urin. Pada manusia dewasa, rata-rata transportasi maksimum glukosa sekitar 375mg/menit dengan glukosa di plasma darah 300mg/100ml Sedangkan beban filtrasi atau *GFR/Glomerular Filtration Rate* hanya sekitar 125ml/menit (Guyton, 2006).

2.2 Biosintesis, Sekresi, dan Kerja Insulin

2.2.1 Biosintesis Insulin

Insulin diproduksi di sel β pankreas yang berfungsi dalam proses masuknya glukosa dari darah ke dalam sel. Hal ini awalnya disintesis sebagai rantai tunggal 86-prekursor asam amino polipeptida, preproinsulin. Kemudian pemrosesan proteolitik menghilangkan amino-terminal sinyal peptida, sehingga menimbulkan proinsulin. Proinsulin adalah struktur yang berhubungan dengan faktor pertumbuhan seperti insulin I dan II, yang mengikat lemah dengan reseptor insulin. Pembelahan dari sebuah fragmen 31-residu internal dari proinsulin menghasilkan peptida C dan A (21 asam amino) dan B (30 asam amino) rantai insulin, yang dihubungkan oleh ikatan disulfida. Molekul insulin yang matang dan peptida C disimpan bersama-sama dalam sel β . Karena peptida C dibersihkan lebih lambat dari insulin, itu adalah penanda yang berguna untuk sekresi insulin dan memungkinkan diskriminasi endogen dan eksogen sumber insulin dalam evaluasi hipoglikemi (Powers, 2012).

2.2.2 Sekresi Insulin

Glukosa adalah kunci pengatur sekresi insulin oleh sel β pankreas, meskipun asam amino, keton, berbagai nutrisi, peptida gastrointestinal, dan neurotransmitter juga mempengaruhi sekresi insulin. Kadar glukosa $> 3,9$ mmol/L (70 mg/dL) merangsang sintesis insulin, terutama dengan meningkatkan translasi protein dan pengolahan. Glukosa menstimulasi sekresi insulin dimulai dengan transportasi ke dalam sel β oleh GLUT 2. Glukosa difosforilasi oleh glikokinase menjadi glukosa 6-fosfat. Lalu, melalui glikolisis dihasilkan ATP yang menghambat aktivitas dari kanal K^+ . Kanal sensitif ATP terdiri dari dua protein yang terpisah. Penghambatan kanal K^+ ini menginduksi depolarisasi membran

sel β , yang membuka saluran kanal kalsium (menyebabkan masuknya kalsium) dan merangsang sekresi insulin (Powers, 2012).

2.2.3 Kerja Insulin

Homeostasis glukosa mencerminkan keseimbangan antara produksi glukosa di hati dan pengambilan glukosa perifer dan pemanfaatannya. Insulin adalah regulator yang paling penting dari keseimbangan metabolik ini, tetapi input saraf, sinyal metabolik, dan hormon lainnya (misalnya, glukagon) mengakibatkan integrasi kontrol dari pasokan glukosa dan pemanfaatannya. Dalam keadaan puasa, level insulin yang rendah meningkatkan produksi glukosa hepatic dengan mengaktifkan glukoneogenesis dan glikogenolisis dan mengurangi penyerapan glukosa dalam jaringan sensitif terhadap insulin (otot rangka dan lemak), sehingga menyebabkan mobilisasi prekursor disimpan seperti asam amino dan asam lemak bebas (lipolisis). Glukagon disekresikan oleh sel α pankreas ketika glukosa darah atau kadar insulin rendah, merangsang glikogenolisis dan glukoneogenesis oleh hati dan medulla ginjal. Setelah makan, beban glukosa memunculkan kenaikan insulin dan glukagon rendah, menyebabkan kebalikan dari proses ini. Insulin, hormon anabolik, meningkatkan penyimpanan karbohidrat dan lemak dan sintesis protein (Powers, 2012).

2.3 Diabetes Melitus

2.3.1 Definisi

Diabetes Melitus (DM) atau disebut diabetes saja merupakan penyakit metabolik menahun akibat pankreas tidak memproduksi cukup insulin atau tubuh tidak dapat menggunakan insulin yang diproduksi secara efektif. Insulin adalah

hormon yang mengatur keseimbangan kadar gula darah. Akibatnya terjadi peningkatan konsentrasi glukosa di dalam darah (Kemenkes RI, 2014).

2.3.2 Epidemiologi

Menurut RISKESDAS 2013, prevalensi Diabetes di Indonesia berdasarkan wawancara yang terdiagnosis dokter sebesar 1,5%. DM terdiagnosis dokter atau gejala sebesar 2,1%. Prevalensi DM berdasarkan diagnosis dokter dan gejala meningkat sesuai dengan bertambahnya umur, namun mulai umur ≥ 65 tahun cenderung menurun. Prevalensi DM pada perempuan cenderung lebih tinggi dari pada laki-laki dan di perkotaan cenderung lebih tinggi dari pada perdesaan. Prevalensi DM cenderung lebih tinggi pada masyarakat dengan tingkat pendidikan tinggi dan dengan kuintil indeks kepemilikan tinggi.

2.3.3 Patogenesis

Resistensi insulin pada otot dan liver serta kegagalan sel beta pankreas telah dikenal sebagai patofisiologi kerusakan sentral dari DM tipe II. Belakangan diketahui bahwa kegagalan sel beta terjadi lebih dini dan lebih berat daripada yang diperkirakan sebelumnya. Selain otot, liver dan sel beta, organ lain seperti: jaringan lemak (meningkatnya lipolisis), gastrointestinal (defisiensi incretin), sel alpha pancreas (hiperglukagonemia), ginjal (peningkatan absorpsi glukosa), dan otak (resistensi insulin), kesemuanya ikut berperan dalam menimbulkan terjadinya gangguan toleransi glukosa pada DM tipe II (PERKENI, 2015).

2.3.4 Klasifikasi

DM diklasifikasikan menjadi empat macam, yaitu (PERKENI, 2015):

- DM Tipe I : Destruksi sel beta, umumnya menjurus ke defisiensi insulin absolut (Autoimun dan Idiopatik)

- Tipe II : Bervariasi, mulai yang dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang dominan defek sekresi insulin disertai resistensi insulin
- Tipe lain : Defek genetik fungsi sel beta
 - Defek genetik kerja insulin
 - Penyakit eksokrin pankreas
 - Endokrinopati
 - Karena obat atau zat kimia
 - Infeksi
 - Sebab imunologi yang jarang
 - Sindrom genetik lain yang berkaitan dengan DM
- Diabetes mellitus gestasional

2.3.5 Diagnosis

Menurut ADA (2015), kriteria diagnosis Diabetes yaitu bila terdapat salah satu atau lebih hasil pemeriksaan gula darah pada empat pilihan. Pertama, menggunakan metode NGSP-tersertifikasi dan terstandarisasi pada pemeriksaan DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*) dengan hasil A1C (*Glycohemoglobin*) $\geq 6,5\%$. Kedua, nilai FPG (*Fasting Plasma Glucose*) ≥ 126 mg/dL dengan puasa terlebih dahulu tanpa pasokan kalori selama ≥ 8 jam. Ketiga, nilai 2-jam PG (*Plasma Glucose*) ≥ 100 mg/dL selama OGTT (*Oral Glucose Tolerance Test*) menggunakan 75g glukosa yang dilarutkan ke dalam air. Yang keempat adalah nilai PG acak ≥ 100 mg/dL pada orang dengan gejala hiperglikemia.

2.3.6 Faktor Risiko

Faktor risiko diabetes menurut ADA (2015), yaitu aktivitas fisik yang kurang, riwayat keluarga dengan diabetes, ras/etnik yang berisiko tinggi (Afrika Amerikan, Latin, Amerika asli, Asia Amerikan, Kepulauan Pasifik), usia > 45 tahun, wanita dengan riwayat melahirkan bayi dengan berat badan lahir lebih dari 4 kg atau terdiagnosisi GDM (*Gestational Diabetes Mellitus*), hipertensi (>140/90 mmHg), dislipidemia HDL (*High Density Lipoprotein*) <35 mg/dl dan atau trigliserida > 250 mg/dl, wanita dengan sindroma ovarium polistik, nilai A1C $\geq 5,7\%$, IGT (*Impaired Glucose Tolerance*), atau IFG (*Impaired Fasting Glycaemia*) pada pemeriksaan sebelumnya, dan kondisi klinis lain yang berhubungan dengan resistensi insulin (obesitas parah, akanthosis nigrikans), serta adanya riwayat penyakit kardiovaskular (stroke, penyempitan pembuluh darah koroner jantung, pembuluh darah arteri kaki).

2.3.7 Penatalaksanaan

Menurut Ndraha (2014), yang menjadi dasar utama tata laksana adalah gaya hidup sehat yang terdiri dari edukasi terus menerus, mengikuti petunjuk pengaturan makan secara konsisten, dan melakukan latihan jasmani secara teratur. Bila dengan gaya hidup sehat ini glukosa darah belum terkendali, maka diberikan monoterapi OHO dimulai dengan dosis kecil dan ditingkatkan secara bertahap sesuai dengan respons kadar glukosa darah. Jika glukosa darah belum terkendali lagi, maka diberikan kombinasi 2 OHO dengan cara kerja berbeda. Bila glukosa darah belum juga terkendali, maka ada dua pilihan yaitu yang pertama gaya hidup sehat dan kombinasi terapi 3 OHO atau GHS dan kombinasi terapi 2 OHO bersama insulin basal (insulin kerja menengah atau kerja panjang yang diberikan malam hari menjelang tidur).

Bila dengan cara diatas glukosa darah tetap tidak terkontrol, maka pemberian OHO dihentikan, dan terapi beralih kepada insulin intensif. Pada terapi insulin ini diberikan kombinasi insulin basal untuk mengendalikan glukosa darah puasa, dan insulin kerja cepat atau kerja pendek untuk mengendalikan glukosa darah prandial (Ndraha, 2014)

2.3.8 Manifestasi Klinis

Menurut ADA (2015), beberapa pasien tidak bisa diklasifikasikan dengan jelas tipenya. Manifestasi klinis dan perjalanan penyakit diabetes melitus hampir sama pada kedua tipe. Pada pasien yang terdiagnosis dengan diabetes melitus tipe II biasanya muncul ketoasidosis. Pada anak-anak dengan diabetes tipe I disertai dengan gejala poliuria dan polidipsi dan ketoasidosis diabetik.

2.4 Stres Oksidatif

2.4.1 Biomarker Stres Oksidatif

Biomarker didefinisikan sebagai suatu karakteristik yang secara objektif dapat diukur dan dievaluasi sebagai indikator normal terhadap proses biologi, patologi, atau respon farmakologi terhadap intervensi terapeutik (Dalle-Donne, dkk., 2006). Menurut Suarsana (2013), stres oksidatif didefinisikan sebagai kelebihan produksi radikal bebas yang dapat menyebabkan kerusakan sel, kondisi patologis dan kematian sel. Stres oksidatif timbul akibat reaksi metabolik yang menggunakan oksigen dan mengakibatkan gangguan pada keseimbangan antara oksidan dan antioksidan sel. Stres oksidatif pada tikus dapat menyebabkan kadar malonaldehid hati meningkat, sehingga malondialdehid dapat digunakan sebagai biomarker stres oksidatif.

2.4.2 Radikal bebas

Para ahli biokimia menyebutkan bahwa radikal bebas merupakan salah satu bentuk senyawa oksigen reaktif, yang secara umum diketahui sebagai senyawa yang memiliki elektron yang tidak berpasangan. Senyawa ini terbentuk di dalam tubuh, dipicu oleh bermacam-macam faktor. Radikal bebas bisa terbentuk, misalnya, ketika komponen makanan diubah menjadi bentuk energi melalui proses metabolisme. Pada proses metabolisme ini, sering kali terjadi kebocoran elektron. Dalam kondisi demikian, mudah sekali terbentuk radikal bebas, seperti anion superoksida, hidroksil, dan lain-lain. Radikal bebas juga dapat terbentuk dari senyawa lain yang sebenarnya bukan radikal bebas, tetapi mudah berubah menjadi radikal bebas. Misalnya, hidrogen peroksida (H_2O_2), ozon, dan lain-lain. Kedua kelompok senyawa tersebut sering diistilahkan sebagai *Reactive Oxygen Species* (ROS) (Winarsi, 2007).

Radikal bebas di dalam tubuh merupakan bahan yang sangat berbahaya. Senyawa yang mengandung satu atau lebih elektron yang tidak berpasangan. Adanya elektron yang tidak memiliki pasangan itulah yang mengakibatkan senyawa tersebut sangat reaktif mencari pasangannya. Hal ini ditunjukkan oleh sifatnya yang sangat menarik atau menyerang elektron di sekelilingnya. Senyawa radikal bebas juga dapat mengubah suatu molekul menjadi suatu radikal. Kemiripan sifat antara radikal bebas dan oksidan terletak pada agresivitas untuk menarik elektron di sekelilingnya. Oleh karena itu, radikal bebas dianggap sama dengan oksidan. Namun, tidak setiap oksidan merupakan radikal bebas, karena radikal bebas lebih berbahaya dengan tingginya reaktivitas senyawa yang mengakibatkan terbentuknya senyawa radikal baru. Bila senyawa radikal baru tersebut bertemu dengan molekul lain, akan terbentuk radikal baru lagi, dan

seterusnya sehingga akan terjadi reaksi berantai (*chain reactions*). Reaksi seperti ini akan berlanjut terus dan baru akan berhenti apabila reaktivitasnya diredam oleh senyawa yang bersifat antioksidan (Sayuti, 2015).

2.4.3 Radikal Bebas dan Stres Oksidatif terhadap Patofisiologi DM

Glukosa dapat teroksidasi sebelum berikatan atau setelah berikatan dengan protein (*glycated protein*) dan menghasilkan *Reactive Oxygen Species* (ROS). Pada penderita DM, kadar peroksida lipid dan kadar *Thiobarbituric Acid Reactive Substances* (TBARS) plasma lebih tinggi dibanding orang normal. Kombinasi glikasi dan oksidasi glukosa menghasilkan pembentukan AGEs (*Advanced Glycogen End-Products*). *Glycated protein* dan AGEs *modified protein* dapat mengakibatkan stres oksidatif dengan melepaskan anion superoksida, hidrogen peroksida, dan karbonil toksik yang dapat merusak protein (Widowati, 2008). Hiperglikemia pada kondisi DM dapat meningkatkan kadar radikal bebas dalam tubuh yang selanjutnya dapat menyebabkan stres oksidatif yang ditandai dengan terjadinya peningkatan kadar MDA darah (Endrinaldi, 2007).

2.4.4 Patofisiologi terhadap Pankreas

Menurut Depkes 2005, Diabetes melitus tipe II bukan disebabkan oleh kurangnya sekresi insulin, namun karena sel-sel sasaran insulinik gagal atau tak mampu merespon insulin secara normal. Keadaan ini lazim disebut sebagai "Resistensi Insulin".

Resistensi insulin yang terjadi, mengakibatkan kondisi hiperglikemia dan hiperinsulinemia yang nantinya menunjukkan tingkatan kerusakan struktur dan morfologi pulau Langerhans maupun sel-sel di sekitarnya akibat radikal bebas atau ROS yang dibentuk secara berlebihan selama hiperglikemia dan hiperinsulinemia. Radikal bebas tersebut selanjutnya akan bereaksi dengan

komponen membran sel pankreas seperti fosfolipid, asam lemak tidak jenuh, dan protein yang nantinya mampu menyebabkan terjadinya reaksi peroksidasi lipid dengan membentuk malondialdehida (MDA). Kondisi ini membuat volume pulau Langerhans menurun (atrofi), dimana struktur dan batas pulau langerhans sudah mulai menyatu dengan sel-sel acinar disekitarnya. Hal ini menunjukkan adanya kematian dan kerusakan sel akibat stress oksidatif yang ditimbulkan oleh radikal bebas tersebut (Sholikhatin, 2016).

2.4.5 Streptozotosin

Menurut Nugroho (2006), Streptozotosin (STZ) dapat digunakan untuk menginduksi baik DM tipe 1 maupun tipe 2 pada hewan uji. STZ memberikan gangguan respon terhadap glukosa dan sensitivitas sel β terhadap glukosa, namun sel α dan δ tidak dipengaruhi secara signifikan. STZ menembus sel β Langerhans melalui transporter glukosa GLUT 2 dan menghasikan perubahan DNA sel β pankreas. Alkilasi DNA oleh STZ melalui gugus nitrosourea mengakibatkan kerusakan pada sel β pankreas. STZ merupakan donor NO (nitric oxide) yang mempunyai kontribusi terhadap kerusakan sel tersebut melalui peningkatan aktivitas guanilil siklase dan pembentukan cGMP. Selain itu, STZ juga mampu membangkitkan oksigen reaktif yang mempunyai peran tinggi dalam kerusakan sel β pankreas. Xantin oksidase yang meningkat mengkatalisis reaksi pembentukan anion superoksida aktif. Dari pembangkitan anion superoksida, terbentuk hidrogen peroksida dan radikal superoksida. NO dan oksigen reaktif tersebut adalah penyebab utama kerusakan sel β pankreas.

2.4.6 Malondialdehid

Endrinaldi (2007) menyebutkan bahwa hiperglikemia yang merupakan ciri dari diabetes dapat meningkatkan kadar radikal bebas dalam tubuh yang

selanjutnya dapat menyebabkan stres oksidatif yang ditandai dengan terjadinya peningkatan kadar MDA darah. Produksi radikal bebas yang berlebihan yang tidak seimbang dengan antioksidan endogen menyebabkan stress oksidatif. Radikal bebas berdampak negatif terhadap membran sel terutama asam lemak tak jenuh (fosfolipid dan glikolipid). Radikal bebas dapat menimbulkan reaksi rantai yang dikenal dengan peroksidasi lipid. Akibat akhir dari reaksi ini adalah terputusnya rantai asam lemak menjadi senyawa yang toksik terhadap sel, diantaranya adalah MDA.

Malondialdehid (MDA) merupakan salah satu produk final dari lipid peroksidasi, senyawa ini terbentuk akibat degradasi dari radikal bebas hidroksil terhadap asam lemak tak jenuh, yang selanjutnya di transformasi menjadi radikal yang sangat reaktif (Endrinaldi, 2007). Kemampuan radikal hidroksil membentuk reaksi rantai dengan atom hidrogen dari membran sel terbentuklah lipid peroksida. Kelanjutan dari reaksi ini terputusnya rantai asam lemak menjadi senyawa MDA, 9-hidroksi nonenal, etana dan pentana. Semua aldehyd ini mempunyai daya perusak yang tinggi terhadap sel tubuh (Endrinaldi, 2007).

2.5 Antioksidan

Senyawa antioksidan adalah suatu inhibitor yang dapat digunakan untuk menghambat autooksidasi. Oleh karena itu, tubuh memerlukan suatu substansi penting yakni antioksidan yang dapat membantu melindungi tubuh dari serangan radikal bebas. Antioksidan dalam kadar tertentu mampu menghambat atau memperlambat kerusakan akibat proses oksidasi (Sayuti, 2015).

Antioksidan dapat berupa enzim (misalnya superoksida dismutase atau SOD, katalase, dan glutathion peroxidase), vitamin (misalnya vitamin E,C,A, dan β -karoten), dan senyawa lain (misalnya flavonoid, albumin, bilirubiin,

seruloplasmin, dan lain-lain). Antioksidan enzimatis merupakan sistem pertahanan utama (primer) terhadap kondisi stres oksidatif dan bekerja dengan cara mencegah terbentuknya senyawa radikal bebas baru. Selain antioksidan yang bersifat enzimatis, ada juga antioksidan non enzimatis yang dapat berupa senyawa nutrisi maupun non nutrisi. Kedua kelompok antioksidan non enzimatis ini disebut juga antioksidan sekunder karena dapat diperoleh dari asupan makanan seperti vitamin C, E, A, dan β karoten. Glutation, asam urat, bilirubin, albumin dan flavonoid juga termasuk kelompok ini. Senyawa-senyawa tersebut berfungsi menangkap senyawa oksidan serta mencegah terjadinya reaksi berantai (Winarsi, 2007).

2.6 Daun Kemiri (*Aleurites moluccana*)

2.6.1 Deskripsi dan klasifikasi

Kemiri (*Aleurites moluccana*), juga dikenal dengan *candlenut*, merupakan salah satu pohon serbaguna yang sudah dibudidayakan secara luas di dunia yang merupakan jenis asli Indo-Malaysia dan sudah diintroduksi ke Kepulauan Pasifik sejak jaman dahulu. Di Indonesia, kemiri telah lama ditanam, baik untuk tujuan komersial maupun untuk menunjang kehidupan masyarakat sehari-hari. Kemiri dapat digunakan untuk berbagai tujuan; bijinya dapat digunakan sebagai bahan media penerangan, masakan dan obat-obatan, sedangkan batangnya dapat digunakan untuk kayu (Krisnawati, 2011).

Penyebaran kemiri di Indonesia hampir meliputi seluruh wilayah kepulauan. Meskipun daerah penyebarannya luas dan pertumbuhannya mudah, kemiri belum banyak ditanam dalam bentuk hutan tanaman berskala besar. Daerah budidaya kemiri yang utama untuk wilayah Indonesia dapat dijumpai di Provinsi Sumatera Utara, Sumatera Barat, Sumatera Selatan, Bengkulu, Lampung, Jawa Barat, Kalimantan Barat, Kalimantan Selatan, Kalimantan Timur, Bali, Sulawesi Selatan, Maluku dan Nusa Tenggara Timur (Krisnawati, 2011).



Gambar 2.6.1 Pohon dan daun kemiri (*Aleurites moluccana*) (Krisnawati, 2011).

Pohon kemiri memiliki tinggi kira-kira 20 m dengan diameter 0,9 m. Batang pohon kemiri tidak bercabang dan berwarna abu-abu kecoklatan. Daunnya memiliki panjang 10-20 cm dan berwarna putih keperakan jika masih muda dan akan berwarna hijau jika sudah tua. Bunga kemiri berwarna putih-kehijauan dengan lebar 10-15 cm sedangkan buahnya berbentuk bulat dan berwarna hijau sampai kecoklatan. Di dalam buah berisi 2-3 biji kemiri (Krisnawati, *et al.*, 2011).

Taksonomi pohon kemiri adalah sebagai berikut:

Nama botani : *Aleurites moluccana* (L.) Willd.

Marga : Euphorbiaceae

Submarga : Crotonoideae

Sinonim : *Aleurites javanica* Gand., *Aleurites remyi* Sherff, *Aleurites triloba* Forster & Forster f., *Camirium moluccanum* (L.) Ktze., *Croton moluccanus* L., *Jatropha moluccana* L.

Hampir semua bagian dari pohon kemiri seperti daun, buah, kulit, kayu, akar, getah dan bunganya dapat dimanfaatkan, bahkan biji kemiri yang kering juga lazim digunakan sebagai bahan masakan di Indonesia dan Malaysia. Pada sejumlah lahan pertanian, kemiri umumnya ditanam sebagai penahan angin, pembatas, penaung, stabilisator tanah dan pengisi lahan-lahan yang kosong. Di daerah perkotaan, kemiri umumnya ditanam sebagai pohon peneduh dan memberikan pemandangan yang indah dengan daunnya yang lebar dan bunga putih kecilnya yang menarik. (Krisnawati, *et al.*, 2011).

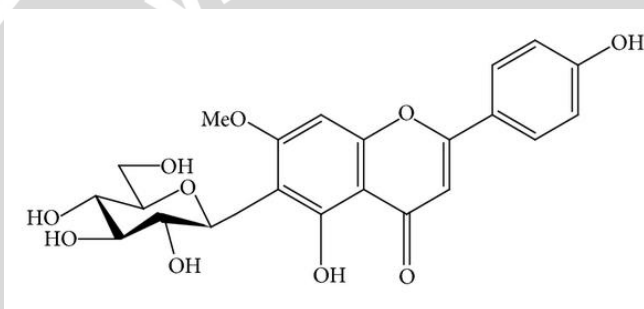
2.6.2 Fungsi daun kemiri

Daun kemiri diyakini memiliki banyak fungsi terutama untuk kesehatan. Ekstrak metanol dari daun kemiri juga mengandung alkaloid, flavonoid, tannin, sterol, asam amino, dan karbohidrat telah terbukti memiliki efek antiinflamasi dan antipiretik dengan menghambat sintesis histamin, serotonin, dan prostaglandin (Niazi, *et al.*, 2010).

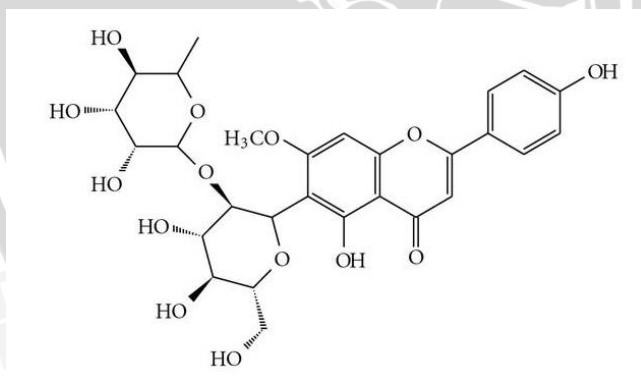
2.7 Swertisin dan 2"-O-Rhamnosylswertisin

2.7.1 Deskripsi

Ekstrak metanol daun kemiri memiliki kandungan flavonoid yang terbagi menjadi dua macam, yaitu Swertisin dan 2"-O-Rhamnosylswertisin. Menurut Wuhan (2015), swertisin dapat dilarutkan dengan menggunakan metanol, etanol, piridin, dan lain-lain. Belum ada penelitian lebih lanjut mengenai sifat kimia dan fisika dari swertisin maupun 2"-O-rhamnosylswertisin.



Gambar 2.7.1.1 Struktur kimia swertisin (Dadheech, *et al.*, 2013)



Gambar 2.7.1.2 Struktur kimia 2"-O-rhamnosylswertisin (Quintao, *et al.*, 2011).

2.7.2 Fungsi

Pada penelitian sebelumnya, telah diisolasi, diidentifikasi, dan ditemukan bahwa kandungan flavonoid yang ada pada ekstrak daun kemiri adalah swertisin dan 2"-O-rhamnosylswertisin. Dengan persiapan ekstraksi standar yaitu daun yang kering dimaserasi selama 5 hari di sebuah reaktor tanpa diaduk, dengan

perbandingan etanol:air=70:30 pada suhu ruang. Selanjutnya larutan diperkolasi dan dikonsentrasikan pada suhu 70°C di bawah *vacuum* dan dilanjutkan dengan analisis. Kemudian didapatkan hasil bahwa ekstrak daun kemiri memiliki efek antinosiseptif potensial pada penelitian model sensitisasi inflamasi mekanis dengan menggunakan agen induktor yang berbeda, yaitu λ -carrageenan, CFA, dan PGE₂ pada tikus (Quintao, *et al.*, 2011).

Swertisin merupakan komponen aktif utama yang memiliki efek antidiabetik dengan menghambat enzim alfa glukosidase (Wu, *et al.*, 2011). Pada penelitian sebelumnya ditemukan bahwa ekspresi glukagon dan somatostatin mengindikasikan swertisin juga bisa menginduksi diferensiasi sel (Dadheech, *et al.*, 2013). Swertisin dan 2"-O-rhamnosylswertisin, antioksidan yang termasuk golongan flavonoid, merupakan senyawa yang dapat melindungi tubuh dari serangan radikal bebas yang menghambat reaksi oksidasi dengan mengikat radikal bebas dan molekul yang sangat reaktif, sehingga kerusakan sel akan dihambat (Winarsi, 2007).

Pada penelitian sebelumnya, ditemukan bahwa kandungan flavonoid yaitu swertisin pada daun kemiri memiliki efek potensial sebagai agen yang menstimulasi sekresi insulin sebagai efek antihiperlikemik (Folador, 2010). Ekstrak daun kemiri yang mengandung flavonoid yaitu 2"-O-rhamnosylswertisin memiliki efek antinosiseptif potensial pada penelitian model sensitisasi inflamasi mekanis dengan menggunakan agen induktor yang berbeda, yaitu λ -carrageenan, CFA (*Complete Freund Adjuvant*) dan PGE₂ (Prostaglandin E) pada tikus (Quintao, *et al.*, 2011).