

II. TINJAUAN PUSTAKA

A. Diabetes Melitus

Penyakit ini disebabkan oleh gen/ keturunan dan karena pengaruh gaya hidup. Diabetes berasal dari bahasa Yunani *siphon* yang berarti “mengalirkan” Mellitus berasal dari bahasa latin yang bermakna madu atau manis. Diabetes mellitus ditandai hiperglikemia yang berhubungan dengan gangguan metabolisme yang berhubungan dengan abnormalitas metabolisme karbohidrat, lemak dan protein (Sukandar, 2008).

Etiologi

Diabetes melitus adalah suatu sindroma klinik yang ditandai oleh poliuri, polidipsi, dan polifagi, disertai peningkatan kadar glukosa darah atau hiperglikemia (glukosa puasa ≥ 126 mg/dl atau postprandial ≥ 200 mg/dl atau glukosa sewaktu ≥ 200 mg/dl). Bila DM tidak segera diatasi akan terjadi gangguan metabolisme lemak dan protein, dan resiko timbulnya gangguan mikrovaskuler atau makrovaskuler meningkat (Tony dan Suharto, 2005).

Dari beberapa penelitian terbukti bahwa diabetes melitus mempunyai etiologi yang heterogen, dimana berbagai lesi akhirnya dapat mengakibatkan insufisiensi insulin. Jenis-jenis gangguan yang dianggap sebagai etiologi diabetes melitus :

a. Kelainan fungsi atau jumlah sel-sel beta yang bersifat genetik

Determinan genetik dianggap sebagai faktor penting pada kebanyakan penderita diabetes. Pada pasien-pasien yang menderita diabetes melitus insulin dependen, determinan genetik ini dinyatakan oleh peningkatan atau penurunan frekuensi antigen histokompatibilitas tertentu (HLA) dan respon imunitas abnormal yang akan mengakibatkan pembentukan auto-antibodi sel pulau langerhans. Pada penderita diabetes melitus insulin dependen, penyakit mempunyai kecenderungan familial yang kuat. Penyakit ini sering menyerang anak-anak, remaja, dan dewasa dari keluarga yang sama secara autosom dominan. Kelainan yang diturunkan ini dapat langsung mempengaruhi sel beta dan mengubah kemampuannya untuk mengenali dan menyebarkan rangsangan sekretoris atau serangkaian langkah kompleks yang merupakan bagian dari sintesis atau pelepasan insulin. Besar kemungkinan keadaan ini meningkatkan kerentanan individu yang terserang penyakit tersebut terhadap kegiatan faktor-faktor lingkungan di sekitarnya, termasuk virus atau diet tertentu.

b. Faktor-faktor lingkungan yang mengubah fungsi dan integritas sel β .

Beberapa faktor lingkungan dapat mengubah integritas dan fungsi sel beta pada individu yang rentan. Faktor-faktor tersebut ialah:

a. Agen yang dapat menimbulkan infeksi, seperti virus cocksackie B dan virus penyakit gondok.

b. Diet pemasukan kalori, karbohidrat dan glukosa yang diproses secara berlebihan.

c. Obesitas dan kehamilan

- c. Gangguan sistem imunitas
 - a. Autoimunitas disertai pembentukan sel-sel antibodi antipankreatis dan akhirnya akan menyebabkan kerusakan sel-sel pankreas insulin.
 - b. Peningkatan kepekaan terhadap kerusakan sel beta oleh virus.
- d. Kelainan aktivitas insulin

Pengurangan kepekaan terhadap insulin endogen juga dapat menyebabkan diabetes. Mekanisme ini terjadi pada pasien penderita kegemukan dan diabetes. Alasan akan gangguan kepekaan jaringan terhadap insulin mungkin pengurangan jumlah tempat-tempat reseptor insulin yang terdapat dalam membran sel yang responsif terhadap insulin atau gangguan glikolisis intrasel (Santoso, 1993).

Diagnosis

Keluhan dan gejala yang khas ditambah hasil pemeriksaan glukosa darah sewaktu > 200 mg/dl atau glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dl sudah cukup untuk menegakkan diagnosis DM. Bila hasil pemeriksaan glukosa darah meragukan, pemeriksaan TTGO (Tes Toleransi Glukosa Oral) diperlukan untuk memastikan diagnosis DM. Untuk diagnosis DM dan gangguan toleransi glukosa lainnya diperiksa glukosa darah 2 jam setelah beban glukosa. Sekurang-kurangnya diperlukan kadar glukosa darah 2 kali abnormal untuk konfirmasi diagnosis DM pada hari yang lain atau TTGO yang abnormal. Konfirmasi tidak diperlukan pada keadaan khas hiperglikemia dengan dekompensasi metabolik akut, seperti ketoasidosis, berat badan yang menurun cepat, dll (Mansjoer, 2000).

Klasifikasi

Klasifikasi etiologis DM *American Diabetic Association* (1997) sesuai anjuran Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI) adalah:

1. Diabetes melitus tipe 1

Diabetes melitus tipe 1 disebut juga diabetes melitus tergantung insulin (*insulin-dependent diabetes mellitus/ IDDM*), adalah diabetes yang disebabkan oleh gangguan autoimun dimana terjadi penghancuran sel-sel β pankreas penghasil insulin. Pasien biasanya berusia dibawah 30 tahun, mengalami onset akut. Penyakit ini tergantung pada terapi insulin, dan cenderung lebih mudah mengalami ketosis (Rubenstein, 2007).

2. Diabetes melitus tipe 2

Bentuk yang lebih sering dijumpai, meliputi sekitar 90% pasien yang menyandang diabetes. Pasien diabetes khasnya menderita obesitas, dewasa dengan usia lebih tua dengan gejala ringan sehingga penegakan diagnosis bisa saja baru dilakukan pada stadium penyakit yang sudah lanjut, seringkali setelah ditemukannya komplikasi seperti retinopati atau penyakit kardiovaskuler. Insensitivitas jaringan terhadap insulin (resistensi insulin) dan tidak adekuatnya respon sel β pankreas terhadap glukosa plasma yang khas, menyebabkan produksi glukosa hati berlebihan dan penggunaannya yang terlalu rendah oleh jaringan. Ketosis tidak sering terjadi karena pasien memiliki jumlah insulin yang cukup untuk mencegah lipolisis. Walaupun pada awalnya bisa dikendalikan dengan diet dan obat hipoglikemik oral, banyak pasien yang akhirnya memerlukan insulin tambahan, sehingga

menjadi penyandang diabetes tipe 2 yang membutuhkan insulin.

(Rubenstein, 2007)

3. Diabetes tipe lain

a. Defek genetik fungsi sel beta :

- *Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) 1, 2, 3*

- DNA mitokondria

b. Efek genetik kerja insulin

c. Penyakit eksokrin pankreas

- Pankreatitis

- Tumor/ pankreatektomi

- Pankreatopati fibrokalkulus

d. Endokrinopati:

Akromegali, sindrom Cushing, feokromositoma, dan hipertiroidisme

d. Karena obat/ zat kimia

- Vacor, pentamidin, asam nikotinat

- Glukokortikoid, hormon tiroid

- Tiazid, dilantin, interferon α , dan lain-lain

e. Infeksi

- Rubela kongenital

- Sitomegalovirus

f. Penyebab imunologi yang jarang: antibodi antiinsulin

g. Sindrom genetik lain yang berkaitan dengan DM:

Sindrom Down, sindrom Klinefelter, Sindrom Turner, dan lain-lain

(Mansjoer, 2000).

4. Diabetes Melitus Gestasional (DMG)

Sebagian besar wanita yang mengalami diabetes saat hamil memiliki homeostasis glukosa yang normal pada paruh pertama kehamilan dan berkembang menjadi defisiensi insulin relatif selama paruh kedua, sehingga terjadi hiperglikemia. Hiperglikemia menghilang pada sebagian besar wanita setelah melahirkan, namun mereka memiliki peningkatan risiko menyangkut diabetes tipe 2 (Rubenstein, 2007).

Komplikasi diabetes melitus (DM) secara bermakna mengakibatkan peningkatan morbiditas dan mortalitas, demikian juga dihubungkan dengan kerusakan ataupun kegagalan fungsi beberapa organ vital tubuh seperti pada mata maupun ginjal serta sistem saraf. Penderita DM juga berisiko tinggi mengalami percepatan timbulnya aterosklerosis, yang selanjutnya akan menderita penyakit jantung koroner, penyakit vaskuler perifer dan stroke, serta kemungkinan besar menderita hipertensi ataupun dislipidemia maupun obesitas. Banyak faktor risiko yang berperan dalam mekanisme terjadinya komplikasi kardiovaskuler ini, diantaranya hiperglikemia, hipertensi, dislipidemia, dan hiperinsulinemia. Hiperglikemia merupakan salah satu faktor terpenting dalam patogenesis komplikasi kronik, khususnya vaskuler diabetik. Hiperglikemia memperantarai efek merugikan melalui banyak mekanisme, karena glukosa dan metabolitnya banyak digunakan dalam sejumlah jalur metabolisme (Hardiman, 2006).

Pada uji farmakologi/ bioaktivitas pada hewan percobaan, keadaan diabetes melitus dapat diinduksi dengan cara pankreatektomi dan pemberian zat kimia (Suharmiati, 2003). Bahan toksik yang mampu menimbulkan efek

pankreatektomi disebut diabetogen, diantaranya adalah aloksan, pyrinuron, dan streptozotosin (Ganong, 2003). Selain itu, zat kimia lain yang dapat digunakan sebagai induktor (diabetogen) yaitu diaksosida, adrenalin, glukagon, EDTA. Diabetogen diberikan secara parenteral. Diabetogen yang lazim digunakan adalah aloksan karena obat ini cepat menimbulkan hiperglikemi yang permanen dalam waktu dua sampai tiga hari. Aloksan (2,4,5,6-tetraoxypyrimidin) secara selektif merusak sel dari pulau Langerhans dalam pankreas yang mensekresi hormon insulin (Suharmiati, 2003).

Aloksan merupakan bahan kimia yang digunakan untuk menginduksi diabetes pada binatang percobaan. Aloksan merangsang terjadinya keadaan diabetes pada tikus percobaan ketika diberikan secara parenteral : intravena, subkutan ,atau intraperitoneal. Dosis yang diberikan tergantung pada jenis hewan (Eizirik, 1994). Ketika aloksan diberikan intraperitoneal atau subkutan dosis efektif yang diberikan tidak lebih dari 150mg/kg (szkuldeski,2001).

B. Metabolisme Glukosa

Kadar glukosa darah merupakan parameter utama untuk menilai metabolisme karbohidrat , contoh khas adalah penyakit diabetes melitus dimana terjadi gangguan metabolisme karbohidrat sehingga kadar glukosa meningkat melebihi ambang normal (Henry dan Howanitz, 1996).

Menurut Murray (2003), Sumber glukosa darah yang dibutuhkan oleh tubuh adalah :

- a. Karbohidrat dalam makanan (glukosa, galaktosa, fruktosa)

Karbohidrat dalam makanan terdapat dalam bentuk polisakarida, disakarida, dan monosakarida. Karbohidrat dipecah oleh *ptyalin* dalam saliva di dalam mulut. Enzim ini bekerja optimum pada pH 6,7 sehingga akan dihambat oleh getah lambung ketika makanan sudah sampai di lambung. Dalam usus halus, *amilase* pankreas yang kuat juga bekerja atas polisakarida yang dimakan. *Ptyalin* saliva dan *amilase* pankreas menghidrolisis polisakarida menjadi hasil akhir berupa disakarida, laktosa, maltosa, sukrosa. Laktosa akan diubah menjadi glukosa dan galaktosa dengan bantuan enzim *laktase*.

Menurut Ganong (2003), Glukosa dan fruktosa dihasilkan dari pemecahan sukrosa oleh enzim *sukrase*. Sedangkan enzim *maltase* akan mengubah maltosa menjadi 2 molekul glukosa. Monosakarida akan masuk melalui sel mukosa dan kapiler darah untuk diabsorpsi di intestinum. Masuknya glukosa ke dalam epitel usus tergantung konsentrasi tinggi Na^+ di atas permukaan mukosa sel. Glukosa diangkut oleh mekanisme *ko-transport aktif natriumglukosa* dimana transport aktif natrium menyediakan energi untuk mengabsorpsi glukosa melawan suatu perbedaan konsentrasi. Mekanisme di atas juga berlaku untuk galaktosa. Pengangkutan fruktosa menggunakan mekanisme yang berbeda yaitu dengan mekanisme difusi fasilitasi. Unsur-unsur gizi tersebut diangkut ke dalam hepar lewat vena porta hati. Galaktosa dan fruktosa segera dikonversi menjadi glukosa di dalam hepar .

b. Glukoneogenesis

Glukoneogenesis merupakan istilah yang digunakan untuk semua mekanisme dan lintasan yang bertanggung jawab atas perubahan senyawa non karbohidrat menjadi glukosa atau glikogen. Proses ini memenuhi kebutuhan

tubuh atas glukosa pada saat karbohidrat tidak tersedia dengan jumlah yang cukup di dalam makanan. Substrat utama bagi glukoneogenesis adalah asam amino glukogenik, laktat, gliserol, dan propionat. Hepar dan ginjal merupakan jaringan utama yang terlibat karena kedua organ tersebut mengandung komplemen lengkap enzim-enzim yang diperlukan.

c. Glikogenolisis

Mekanisme penguraian glikogen menjadi glukosa yang dikatalisasi oleh enzim *fosforilase* dikenal sebagai glikogenolisis. Glikogen yang mengalami glikogenolisis terutama simpanan di hati, sedang glikogen otot akan mengalami deplesi yang berarti setelah seseorang melakukan olahraga yang berat dan lama. Di hepar dan ginjal (tetapi tidak di dalam otot) terdapat enzim *glukosa 6-fosfatase*, yang membuang gugus fosfat dari glukosa 6-fosfat sehingga memudahkan glukosa untuk dibentuk dan berdifusi dari sel ke dalam darah.

Insulin ialah suatu polipeptida dengan BM kira-kira 6000, terdiri 51 asam amino, dan tersusun dalam 2 rantai, rantai A dan rantai B yang dihubungkan jembatan disulfida (Tony dan Suharto, 2005). Insulin disintesa oleh sel β pankreas. Kontrol utama atas sekresi insulin adalah sistem umpan balik negatif langsung antara sel β pankreas dengan konsentrasi glukosa dalam darah. Peningkatan kadar glukosa darah seperti yang terjadi setelah penyerapan makanan secara langsung merangsang sintesis dan pengeluaran insulin oleh sel β pankreas (Sherwood, 2001).

Insulin akan menurunkan kadar glukosa darah dengan cara membantu uptake glukosa ke dalam otot dan jaringan lemak, penyimpanan glukosa sebagai glikogen dalam hati, dan menghambat sintesis glukosa (glukoneogenesis) di hati (Silbernagl, 2006). Menurut Sacher dan McPhernon (2004), secara keseluruhan efek hormon insulin adalah mendorong penyimpanan energi dan meningkatkan penggunaan glukosa.

Menurut para ahli faktor-faktor yang mempengaruhi kadar glukosa darah adalah

1. Enzim

Glukokinase penting dalam pengaturan glukosa darah setelah makan (Murray, 2003).

2. Hormon

Insulin bersifat menurunkan kadar glukosa darah. Glukagon, GH, ACTH, glukokortikoid, epinefrin, dan hormon tiroid cenderung menaikkan kadar glukosa darah, dengan demikian mengantagonis kerja insulin (Murray, 2003).

3. Sistem gastrointestinal

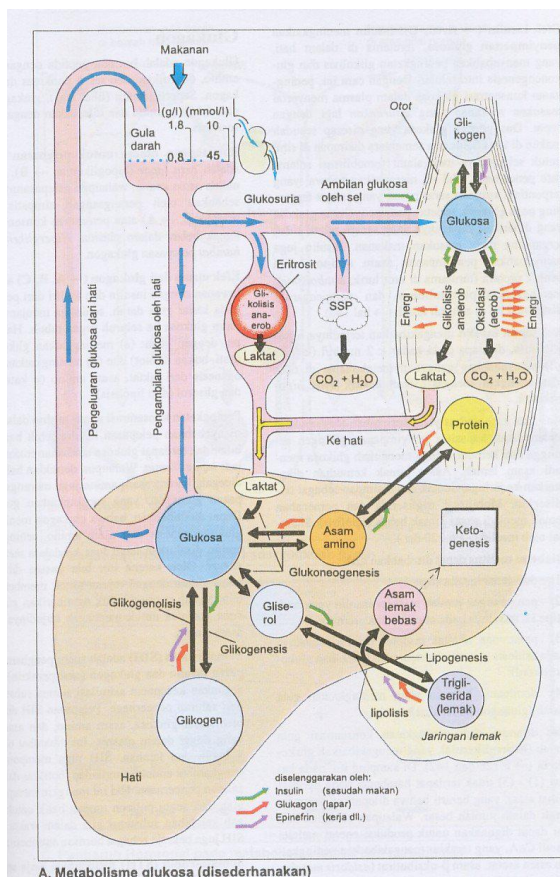
Gangguan pada sistem gastrointestinal dapat mengurangi absorpsi karbohidrat di usus dan menurunkan glukosa darah (Sherwood, 2001).

4. Stress

Hampir semua jenis stres akan meningkatkan sekresi ACTH oleh kelenjar hipofise anterior. ACTH merangsang korteks adrenal untuk mengeluarkan kortisol. Kortisol ini yang akan meningkatkan pembentukan glukosa. (Guyton & Hall, 2007).

5. Asupan karbohidrat

Penurunan dan peningkatan asupan karbohidrat (pati) mempengaruhi kadar glukosa dalam darah (Sherwood, 2001).



Gambar 3. Metabolisme Glukosa (Silbernagl, 2006)

C. Insulin

Insulin adalah polipeptida yang terdiri dari rantai A dengan 21 asam amino dan rantai B dengan 30 asam amino. Kedua rantai tersebut berikatan dengan ikatan disulfida. Pada manusia, gen untuk insulin terletak di lengan pendek kromosom 11. Insulin disintesis oleh sel beta diawali dengan translasi RNA insulin oleh ribosom yang melekat pada RE membentuk preprohormon. Preprohormon diubah menjadi proinsulin, lalu melekat pada golgi membentuk insulin. Waktu paruh insulin dalam sirkulasi sekitar 5-6 menit.

Mekanisme kerja insulin

Menurut Sherwood (2001), insulin memiliki empat efek yang dapat menurunkan kadar kadar glukosa darah:

1. Insulin sebagai pengangkut glukosa, mempermudah masuknya sebagian besar sel. Namun ada beberapa jaringan yang tidak bergantung akan insulin seperti otak, hati, dan otot yang aktif. Pada hati, insulin secara khusus meningkatkan metabolisme glukosa di organ tersebut.
2. Insulin merangsang glikogenesis, pembentukan glikogen dari glukosa , baik di otot maupun di hati.
3. Insulin menghambat glikogenolisis, penguraian glikogen menjadi glukosa. Dengan menghambat uraian glikogen menjadi glukosa, insulin meningkatkan penyimpanan karbohidrat dan menurunkan pengeluaran glukosa oleh hati.
4. Insulin menurunkan keluaran glukosa dari hati dengan menghambat glukoneogenesis, perubahan asam amino menjadi glukosa hati. Insulin melakukan hal ini melalui 2 cara, pertama dengan menurunkan jumlah asam amino dalam darah yang tersedia bagi hati untuk glukoneogenesis dan menghambat enzim-enzim hati yang diperlukan untuk mengubah asam amino menjadi glukosa.

D. Morfologi Tikus

Dalam pengembangan penelitian obat-obatan untuk mengatasi penyakit, untuk menguji keamanannya dilakukan penelitian melalui hewan coba. Agar sesuai dengan kondisi manusia, diperlukan spesies hewan coba yang memiliki mekanisme farmakokinetik yang ditetapkan menyerupai manusia. Salah satu

hewan coba yang dapat digunakan adalah tikus. Penggunaan tikus sebagai hewan coba untuk obat-obatan memiliki beberapa alasan diantaranya karena : (a) metabolisemenya yang sama dengan manusia, (b) Beberapa karakteristik anatomis dan fisiologis yang sama, (c) Dapat digunakan dalam jumlah besar, yang diperlukan untuk tujuan komparatif, (d) Untuk memeliharanya tidak membutuhkan biaya yang terlalu mahal. Selanjutnya, pemilihan tikus disesuaikan dengan galur yang diperlukan. (Kacew and Festing, 1999).

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) memiliki beberapa sifat menguntungkan seperti: cepat berkembang biak, mudah dipelihara dalam jumlah banyak, lebih tenang, dan ukurannya lebih besar daripada mencit. Tikus putih juga memiliki ciri-ciri albino, kepala kecil, dan ekor yang lebih panjang dibandingkan badanya, pertumbuhannya cepat, tempramennya baik, kemampuan laktasi tinggi, dan tahan terhadap perlakuan (Isroi, 2010).

Galur tikus berhubungan dengan tikus yang telah dikembangkan di laboratorium yang generasinya telah diisolasi. Galur pada tikus dibuat untuk menghasilkan tikus yang mirip satu sama lain dan dapat digunakan pada penelitian. Salah satunya adalah galur *Sprague Dawley*. (Anonim, 2004)

Sprague Dawley berasal dari R. Dawley, Perusahaan Sprague-Dawley, di Madison, Wisconsin, pada tahun 1925. Tikus ini berasal dari perkawinan tikus jantan *hybrid* (tidak diketahui asalnya) yang ditempatkan satu kandang dengan tikus betina (kemungkinan dari galur Wistar), sampai generasi ketujuh. Setelahnya, tikus-tikus ini dipelihara di luar untuk mengembangkan generasi yang stabil (Harlan, 1999). *Sprague Dawley* memiliki masa hidup rata-rata antara

24,5-25 bulan. Tikus ini tahan terhadap tekanan (Harlan, 1999). Pola nutrisi diet tinggi lemak yang diperlakukan pada tikus ini tampak sama dengan patogenesis pada manusia. (Kucera *et al*, 2011). Keuntungan utama tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague Dawley* adalah ketenangan dan kemudahan penanganannya (Isroi, 2010).

Jika penelitian dilakukan dengan menggunakan tikus jantan dan betina dalam satu kandang, dikhawatirkan dapat terjadi perubahan kardiovaskuler karena adanya gangguan perubahan metabolisme hormonal dan metabolik (Wexler and Greenberg, 1978). Selain itu, adanya hormon gonad pada tikus betina dikhawatirkan dapat mempengaruhi respon terhadap obat-obatan, sedangkan pada tikus jantan respon ini tidak terjadi (Harlan, 1999). Oleh karena itu, untuk penelitian ini digunakan tikus jantan galur *Sprague Dawley*.

E. Klasifikasi Pisang Ambon

Pisang adalah salah satu tanaman buah yang berasal dari kawasan di Asia Tenggara, termasuk Indonesia (Warintek, 2011).

Taksonomi tanaman pisang :

Kingdom : *Plantae*
 Divisi : *Magnoliophyta*
 Kelas : *Liliopsida*
 Ordo : *Zingiberales*
 Famili : *Musaceae*
 Genus : *Musa*
 Species : *Musa paradisiaca* (Warintek, 2011).



Gambar 4. *Musa paradisiaca*

Tanaman pisang merupakan tumbuhan dengan batang basah yang besar dan tersusun dari pelepah-pelepah daun. Tanaman ini memiliki helaian daun yang lebar, berbentuk oval, memanjang, dengan tulang-tulang daun yang menyirip dan kecil-kecil.

Pisang dikelompokkan menjadi beberapa kategori berdasarkan penggunaannya. Pisang ambon termasuk pada kategori tanaman pisang yang dimakan buahnya tanpa dimasak disebut *Musa paradisiaca var sapientum*.

Kandungan Kimia dalam Kulit Pisang

Selain dikonsumsi sebagai buah, roti, selai pisang, juga dimanfaatkan sebagai bahan baku industri tepung pisang. Dari pemanfaatan buah pisang tersebut menyisakan limbah kulit pisang, yang belum dimanfaatkan secara optimal. Kulit buah pisang masak yang berwarna kuning kaya akan senyawa flavonoid, maupun senyawa fenolik yang lainnya, disamping banyak mengandung karbohidrat, mineral seperti kalium dan natrium, serta selulosa. (Sariatun, 2007).

Kandungan yang terdapat dalam 100 g kulit pisang adalah moisture 82,6 g, protein 4,60 g, ether extractives 5,13 g, Ash 8,98 g, Karbohidrat 41,9 g, Phospor 140 mg Calcium 204,80 mg. Terdapat juga zat-zat antioksidan dan antinutrien seperti carotenes 1,27 mg, β -carotenes 0,49 mg, vitamin C 1,80 mg, tannin 1114 mg, dan total oksalat 1,05 mg serta terdapat juga polyphenol dan flavonoid yang tinggi yaitu polyphenol 680 mg dan flavonoid sebesar 818,75 mg dalam ekstrak etanol per 100 g kulit pisang *musa paradisiaca* (Nagarajah, 2011).

Parameter	Kandungan dalam kulit pisang
Poliphenol (mg)	680.00
Flavonoid (mg)	818.75

Tabel 1. Total Poliphenol, Total Flavonoid kulit pisang. (Nagarajah, 2011).

Flavonoid merupakan salah satu golongan fenol terbesar yang banyak ditemukan dalam tumbuhan-tumbuhan hijau. Flavonoid mempunyai kerangka dasar karbon yang terdiri dari 15 atom karbon dengan cincin benzena (C6) yang terikat dengan suatu rantai propan (C3) membentuk konfigurasi C6-C3-C6. Susunan gugus tiga karbon ini yang akan menentukan bagaimana senyawa flavonoid diklasifikasikan.

Flavonoid dibagi lagi menjadi enam kelas, yaitu flavon, flavanon, isoflavon, flavonol, flavanol (katekin dan proantosianidin), dan antosianin. Flavonoid yang mengandung substituen -OH multipel memiliki aktivitas antioksidan yang sangat kuat melawan radikal peroksid. Flavonoid merupakan komponen utama yang berkontribusi untuk kapasitas antioksidan pada buah-buahan dan sayur-sayuran. Flavonoid bisa membantu mencegah penyakit yang berhubungan dengan stres oksidatif dan memiliki aktivitas antimikroba, antikarsinogenik, antiplatelet, antiiskemik, antialergi, dan antiinflamasi (Gultom, 2011).

F. Pengaruh Pemberian Ekstrak etanol Kulit Pisang Ambon terhadap Kadar glukosa darah pada Tikus Wistar Jantan

Buah dari pisang ambon (*Musa paradisiaca*) mempunyai efek hipoglikemik karena stimulasinya terhadap produksi. Pemberian Ekstrak etanol buah pisang ambon yang matang (dengan dosis 100 800mg/kg) menunjukkan dosis yang signifikan, menurunkan konsentrasi glukosa darah (Ojewole and Adewunmi, 2003).

Produksi radikal bebas pada keadaan hiperglikemi ini dapat terjadi melalui 3 jalur yakni aktivasi jalur poliol, *nonenzimatic glycation* dan autooksidasi glukosa. Pada jalur poliol, glukosa diubah menjadi sorbitol dengan bantuan enzim aldose reduktase. Selain itu, pada jalur poliol juga terjadi pembentukan *advanced glycosylation end products (AGE)* dari fruktosa-3 phosphate dan 3-deoksiglucosone yang mana jika *advanced glycosylation end products (AGE)* tersebut berikatan dengan reseptor *advanced glycosylation end products (AGE)* akan terbentuk radikal bebas. Keberadaan radikal bebas dalam tubuh dapat menyebabkan kerusakan dari sel-sel tubuh. Untuk mengatasi keadaan ini maka dibutuhkan antioksidan yang berfungsi untuk melawan efek radikal bebas (Soegondo,1999).

Flavonoid tergolong ke dalam antioksidan jenis *secondary antioxidant trap radicals* yang dapat mencegah reaksi pembentukan rantai *advanced glycosylation end products (AGE)* penyebab perubahan patologis pada keadaan hiperglikemi akibat DM. Mekanisme kerja flavonoid dalam melindungi tubuh terhadap efek radikal bebas adalah dengan mengurai oksigen radikal, melindungi

sel dari peroksidasi lipid, memutuskan rantai reaksi radikal, mengikat ion logam dari kompleks inert sehingga ion logam tersebut tidak dapat berperan dalam proses konversi *superoxide radicals* dan hidrogen peroksida menjadi radikal hidroksil, mengurangi peningkatan permeabilitas vaskuler pada saat peradangan. memblokir jalur sorbitol, menghambat aldose reduktase (Wijaya, 1999).