

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Diabetes Melitus

Diabetes melitus adalah suatu sindrom kronik gangguan metabolisme karbohidrat, protein, dan lemak akibat ketidakcukupan sekresi insulin atau resistensi pada jaringan yang dituju (Dorland, 2002). Insulin adalah hormon yang dihasilkan oleh sel β pankreas. Pelepasan insulin dari pankreas dirangsang oleh peningkatan glukosa darah. Peran insulin antara lain: meningkatkan simpanan glukosa menjadi glikogen atau menghambat glikogenolisis pada hepar dan otot, menghambat konversi asam amino menjadi glukosa pada hepar dan berperan meningkatkan simpanan trigliserid pada jaringan lemak (Katzung, 1998).

Diabetes melitus dibagi menjadi 3, yaitu :

1. Diabetes tipe 1 : destruksi sel β pankreas karena proses autoimun atau idiopatik, umumnya menjurus ke defisiensi insulin absolute (ketergantungan asupan insulin dari luar) (Murray, *et al.*, 2003)
2. Diabetes tipe 2 : defisiensi insulin karena berkurangnya reseptor insulin. Biasanya dikaitkan dengan penderita obesitas dimana banyak lemak yang menumpuk di jaringan yang membuat reseptor insulin kurang sensitif (diabetes yang tidak bergantung insulin dari luar secara terus-menerus) (Murray, *et al.*, 2003)

3. Diabetes gestasional : suatu intoleransi glukosa yang terjadi pada saat hamil, biasanya pada kehamilan trimester kedua atau ketiga (Gustaviani, 2007).

Sebagian besar gambaran patologik dari diabetes melitus berhubungan dengan berkurangnya produksi insulin, sehingga pemakaian glukosa oleh sel-sel tubuh menurun dan terjadilah peningkatan konsentrasi glukosa darah ; meningkatnya mobilisasi lemak dari daerah penyimpanan lemak, dan menyebabkan terjadinya metabolisme lemak yang abnormal disertai dengan endapan kolesterol pada dinding pembuluh darah, yang mengakibatkan timbulnya gejala aterosklerosis, dan berkurangnya protein dalam jaringan tubuh (Guyton & Hall, 1997).

Pada dasarnya diabetes melitus merupakan penyakit kelainan metabolisme yang disebabkan kurangnya hormon insulin. Hormon insulin dihasilkan oleh sekelompok sel beta pankreas dan sangat berperan dalam metabolisme glukosa bagi sel tubuh. Kadar glukosa yang tinggi dalam tubuh diabetes tidak bisa diserap semua dan tidak mengalami metabolisme dalam sel. Akibatnya penderita akan kekurangan energi sehingga penderita mudah lelah dan berat badan menurun. Kadar glukosa yang berlebih tersebut dikeluarkan melalui ginjal dan dikeluarkan bersama urin. Gula bersifat menarik air sehingga penderita banyak mengeluarkan urin dan selalu merasa kehausan (Utami, 2011).

Penyakit ini terjadi akibat gangguan metabolisme karbohidrat, lemak dan protein yang bersifat kronis dan progresif serta ditandai adanya hiperglikemia dan glukosuria sehingga menimbulkan berbagai komplikasi pada pembuluh darah

Diagnosis diabetes melitus harus didasarkan atas pemeriksaan konsentrasi glukosa darah (Yunir, 2009). PERKENI membagi alur diagnosis diabetes melitus menjadi dua bagian besar berdasarkan ada tidaknya gejala khas diabetes melitus terdiri dari poliuria, polidipsia, polifagia, dan berat badan menurun tanpa sebab yang jelas, sedangkan gejala tidak khas diabetes melitus diantaranya lemas, kesemutan, luka yang sulit sembuh, gatal, mata kabur, disfungsi ereksi (pria) dan pruritus vulva (wanita). Apabila ditemukan gejala khas diabetes melitus, pemeriksaan glukosa darah satu kali saja sudah cukup untuk menegakkan diagnosis, namun apabila tidak ditemukan gejala khas diabetes melitus, maka diperlukan dua kali pemeriksaan glukosa darah abnormal. Diagnosis DM juga dapat ditegakkan melalui cara sebagai berikut:

1. Gejala klasik DM + glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L), Glukosa plasma sewaktu merupakan hasil pemeriksaan sesaat pada suatu hari tanpa memperhatikan waktu makan terakhir.
2. Gejala klasik DM + glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L), Puasa diartikan pasien tidak mendapat kalori tambahan sedikitnya 8 jam
3. Glukosa plasma 2 jam pada TTGO ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L), TTGO dilakukan dengan standar WHO, menggunakan beban glukosa yang setara dengan 75 gram glukosa anhidrus yang dilakukan kedalam air Tabel 2. Konsentrasi glukosa darah sewaktu dan puasa sebagai patokan diagnosis diabetes melitus (mg/dL)

Tabel 2. Konsentrasi glukosa darah sewaktu dan puasa sebagai diagnosis diabetes melitus (Yunir, 2009).

Jenis glukosa darah	Jenis sampel darah	Bukan DM	Belum pasti DM	DM
Konsentrasi glukosa darah sewaktu (mg/dL)	Plasma vena	< 100	100 - 199	≥ 200
	Darah kapiler	< 90	90 - 199	≥ 200
Konsentrasi glukosa darah puasa (mg/dL)	Plasma vena	<100	100 - 125	≥ 126
	Darah kapiler	< 90	90 - 99	≥ 110

Diabetes melitus merupakan penyakit terpenting yang melibatkan endokrin pankreas. Manifestasi utamanya meliputi gangguan metabolisme hiperglikemia. Klasifikasi “terapi” yang dianjurkan oleh American Diabetes Association mencakup dua tipe utama: diabetes melitus bergantung insulin (IDDM) dan diabetes melitus tidak bergantung insulin (NIDDM) (Katzung, 1998). Secara teoritis pengobatan diabetes melitus adalah dengan memberikan insulin secukupnya sehingga metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein pada penderita mendekati metabolisme normal (Guyton & Hall, 2009).

B. Profil Lipid

Profil lipid meliputi pengukuran kolesterol total, HDL (*high density lipoprotein*), LDL (*low density lipoprotein*) dan *trigliserida* (Landis, 2008). Profil lipid diperiksa untuk mengetahui ada atau tidaknya resiko penyakit jantung koroner. Profil lipid juga digunakan untuk mendiagnosa dislipidemia suatu kondisi yang ditandai dengan

tingginya kadar trigliserida dan kolesterol yang dapat disebabkan oleh diabetes terutama diabetes tidak terkontrol (Kaufman, 2010).

Hiperlipidemia adalah peningkatan abnormal kadar lemak (*kolesterol*, *trigliserida*, maupun keduanya) dalam darah. Lemak mengikat dirinya pada protein tertentu sehingga bisa mengikuti aliran darah, gabungan antara lemak dan protein ini disebut *lipoprotein*. Lipoprotein yang utama adalah *Kilomikron*, *VLDL* (very low density lipoproteins), *LDL* (low density lipoproteins), dan *HDL* (high density lipoproteins)

Kadar normal LDL < 130 mg/dL dan kadar normal HDL > 40 mg/dL. Kadar HDL harus meliputi lebih dari 25 % dari kadar kolesterol total. Kerusakan sel β pankreas menyebabkan penurunan kadar serum insulin secara signifikan yang mempengaruhi metabolisme glukosa serta lipid, sehingga terjadi hiperglikemi dan hiperlipidemi (Pandey, 2010).

Tabel 1. Perubahan Profil Lipid pada Penderita Diabetes Mellitus (O'Brien, 1998).

Lipoprotein Abnormality	Diabetes Mellitus			
	Type 1 controlled		Type 2 controlled	
	Poorly	Well	Poorly	Well
Total cholesterol	↑	Normal	↑	Normal
Low-density lipoprotein cholesterol	Normal atau ↑	Normal	↑	Normal
Triglycerides	↑	Normal	↑↑	↑
High-density lipoprotein cholesterol	↓	↑ atau Normal	↓	↓

Tabel 2. Nilai rujukan profil lipid (Hardjoeno, 2003)

Jenis pemeriksaan	Nilai rujukan (mg/dL darah)
Kolesterol total	120 -200
trigliserida	10 - 160
LDL	60 - 160
HDL	35 - 65

Diabetes melitus memiliki beberapa efek pada metabolisme lemak terutama DM tipe II, dimana pada keadaan resistensi insulin, hormon sensitif lipase di jaringan adiposa akan menjadi aktif sehingga lipolisis trigliserida di jaringan adiposa semakin meningkat. Keadaan ini akan menghasilkan asam lemak bebas yang berlebihan. Asam lemak bebas akan memasuki aliran darah, sebagian akan digunakan sebagai sumber energi dan sebagian akan dibawa ke hati sebagai bahan baku pembentuk trigliserida. Metabolisme karbohidrat dimulai dengan pengambilan glukosa dari makanan yang dirubah menjadi piruvat melalui jalur glikolisis kemudian piruvat dimetabolisme menjadi asetil-KoA untuk dapat masuk ke dalam siklus asam sitrat untuk dioksidasi sempurna menjadi CO₂ dan H₂O yang berkaitan dengan pembentukan ATP dalam proses fosforilasi oksidatif. Glikolisis yang berlangsung secara anaerob menghasilkan produk akhir berupa laktat. Glukosa juga disimpan sebagai cadangan glikogen di hati dan otot rangka. Hampir seluruh lemak dalam diet diabsorpsi dari usus ke dalam limfe usus. Selama pencernaan, sebagian besar trigliserida dipecah menjadi monoaliserida dan asam lemak. Kemudian, asidoket

melalui epitel usus, monogliserida dan asam lemak kembali menjadi molekul trigliserida baru yang masuk ke dalam limfe dalam bentuk droplet kecil yang disebut kilomikron (Hall, 2007),

Trigliserida juga disintesis melalui karbohidrat dan protein. Setiap kali karbohidrat masuk ke dalam tubuh lebih banyak dari yang dipakai, maka akan disimpan sebagai energi dalam bentuk glikogen, kelebihan karbohidrat tersebut dengan cepat diubah menjadi trigliserida kemudian disimpan dalam bentuk ini dalam jaringan adiposa. Kebanyakan sintesis trigliserida terjadi di hati, tetapi sebagian kecil juga terbentuk di jaringan adiposa. Trigliserida yang dibentuk di hati terutama ditranspor oleh lipoprotein berdensitas sangat rendah (VLDL) ke jaringan adiposa. Sedangkan, pembentukan trigliserida dari protein diperoleh dari sintesis asam amino yang diubah menjadi asetil-KoA yang kemudian dirubah menjadi trigliserida. Oleh karena itu, jika seseorang mengkonsumsi protein dalam jumlah besar, kelebihan protein ini akan disimpan sebagai lemak.

Trigliserida dipakai di dalam tubuh terutama untuk menyediakan energi bagi berbagai proses metabolik, suatu fungsi yang hampir sama dengan karbohidrat. Beberapa lipid, terutama kolesterol, fosfolipid, dan sejumlah trigliserida, dipakai untuk membentuk semua membran sel dan untuk melakukan fungsi-fungsi sel yang lain. Sumber asam lemak rantai panjang adalah lipid makanan melalui sintesis de novo dari asetil-KoA yang berasal dari karbohidrat atau asam amino. Asam lemak dikalsidasi menjadi asetil-KoA atau diesterifikasi dengan gliserol yang membentuk

triasilgliserol (lemak) sebagai cadangan bahan bakar utama tubuh. Selama pencernaan, sebagian besar TG dipecah menjadi monogliserida dan asam lemak. Kemudian sewaktu melalui epitel usus, monogliserida dan asam lemak disintesis kembali menjadi molekul TG baru yang masuk ke dalam limfe dalam bentuk droplet kecil yang disebut *kilomikron*. Sebagian besar kolesterol yang diabsorpsi dari saluran pencernaan juga memasuki kilomikron. Jadi, meskipun kilomikron terutama terdiri atas TG, kilomikron juga mengandung sebagian kecil kolesterol. Kilomikron kemudian ditransport ke atas melalui duktus torasikus dan masuk ke dalam darah. Kira-kira satu jam setelah makan makanan yang mengandung sejumlah besar lemak, konsentrasi kilomikron dalam plasma dapat meningkat 1 sampai 2 persen dari total plasma. Lemak kilomikron dikeluarkan dengan cara hidrolisis oleh lipase lipoprotein dan penyimpan lemak di jaringan adiposa dan hati. Keduanya, jaringan adiposa dan hati mengandung banyak enzim lipoprotein lipase. Selain kilomikron, ada juga lipoprotein lain yang diklasifikasikan berdasarkan densitasnya yang diukur dengan ultrasentrifugasi (1) lipoprotein berdensitas sangat rendah (*very low density lipoprotein*), yang mengandung konsentrasi trigliserida yang tinggi dan konsentrasi sedang kolesterol dan fosfolipid; (2) lipoprotein berdensitas sedang (*intermediate density lipoprotein*), yang berasal dari lipoprotein berdensitas sangat rendah, yang sebagian trigliseridanya sudah dikeluarkan, sehingga konsentrasi kolesterol dan fosfolipid meningkat; (3) lipoprotein berdensitas rendah (*low density lipoproteins*) yang berasal dari lipoprotein berdensitas sedang dengan mengeluarkan hampir semua

trigliseridanya, dan menyebabkan konsentrasi kolesterol menjadi sangat tinggi dan konsentrasi fosfolipid menjadi cukup tinggi; dan (4) lipoprotein berdensitas tinggi (*high density lipoprotein*), yang mengandung protein berkonsentrasi tinggi, dengan kolesterol dan fosfolipid yang jauh lebih kecil (Murray, 2003).

Bila karbohidrat tidak dipakai untuk energi, hampir semua energi tubuh harus berasal dari metabolisme lemak. Tidak tersedianya karbohidrat secara otomatis akan meningkatkan kecepatan pengeluaran asam lemak dari jaringan adiposa; selain itu beberapa faktor hormonal seperti peningkatan sekresi glukagon dan penurunan sekresi insulin oleh pankreas. Akibatnya, asam lemak tersedia dalam jumlah yang sangat besar di jaringan perifer untuk digunakan sebagai energi dan di hati untuk diubah menjadi benda-benda keton (Hall, 2007).

C. Terapi Diabetes tikus terinduksi aloksan

Untuk menanggulangi diabetes, setiap penderita diabetes mempunyai cara dan kebiasaan yang berbeda-beda. Ada yang minum obat, terapi dan ada pula yang minum herbal. Keputusan untuk memilih cara penyembuhan diabetes melitus dipengaruhi banyak hal antara lain biaya, tingkat pendidikan dan sebagainya (Soeryoko, 2011).

Pilar penatalaksanaan diabetes melitus dimulai dengan pendekatan non farmakologi, yaitu berupa pemberian edukasi, perencanaan makan/terapi nutrisi medik, kegiatan jasmani dan penurunan berat badan bila didapat berat badan lebih atau obesitas. Bila dengan langkah-langkah pendekatan non farmakologi tersebut

belum mampu mencapai sasaran pengendalian diabetes belum tercapai, maka dilanjutkan dengan penggunaan perlu penambahan terapi medikamentosa atau intervensi farmakologi disamping tetap melakukan pengaturan makan dan aktifitas fisik yang sesuai (Yunir *et al*, 2009). Terapi farmakologis meliputi pemberian insulin dan obat anti hiperglikemik oral.

1. Pemberian Insulin

Pada individu yang sehat, sekresi insulin mengimbangi jumlah asupan makanan yang bermacam-macam dengan latihan fisik. Sebagai akibatnya, kolesterol total dan trigliserida meningkat tinggi sebagai respons terhadap makanan, dan tetap tinggi dalam keadaan puasa. Pasien dengan insufisiensi insulin berat membutuhkan suntikan insulin selain rencana makanan. Insulin diklasifikasikan sebagai insulin masa kerja pendek, masa kerja sedang, atau masa kerja panjang, berdasarkan waktu yang digunakan untuk mencapai efek penurunan glukosa plasma yang maksimal yaitu waktu untuk meringankan efek yang terjadi setelah pemberian suntikan. Insulin masa kerja pendek mencapai kerja maksimal dalam waktu beberapa menit hingga 6 jam setelah penyuntikan dan digunakan untuk mengontrol hiperglikemia postprandial. Insulin masa kerja sedang mencapai kerja maksimal antara 6 hingga 8 jam setelah penyuntikan dan digunakan untuk pengobatan harian pasien dengan diabetes. Insulin masa kerja panjang mencapai kadar puncaknya dalam waktu 14 hingga 20 jam setelah pemberian dan jarang digunakan pada pasien-pasien diabetes (Price, 2006).

Insulin mempunyai efek yang penting terhadap berbagai transport molekul yang memudahkan perpindahan menyeberangi membrane sel. Transpor-transpor ini memegang peranan pada etiologi dan manifestasi diabetes. GLUT 4, secara kuantitatif sangat penting sebagai factor yang menurunkan glukosa darah, dimasukkan ke dalam membrane otot dan sel lemak dari simpanan vesikel intraseluler oleh insulin(Katzung, 1998).

2. Antidiabetik

Penderita diabetes mellitus membutuhkan obat yang mampu menjaga kadar gula darah hingga dalam batas normal. Obat-obatan ini dapat menurunkan kadar gula darah penderita diabetes mellitus tipe 2 dengan berbagai cara. Jenis-jenis obat antidiabetika yang digunakan antara lain:

1. Obat-obatan yang secara spesifik menstimulasi sekresi insulin dengan berikatan pada reseptor sulfonilurea. Reseptor sulfonilurea terdapat pada sel β . pancreas dan bersifat insulinotropik. Saat obat ini mengikat reseptor sulfonil urea, maka akan terjadi depolarisasi sel yang mengakibatkan masuknya ion kalsium ke dalam sel dan secara aktif menstimulasi produksi insulin. Contoh obat yang bekerja dengan mekanisme serupa adalah acetohexamid, chlorpropamid, glibenklamid, glimepirid, tolbutamid, dan tolazamid (McPhee & Papadakis, 2011).
2. Obat-obatan yang secara spesifik bekerja pada hati, otot, dan jaringan lemak.

Metformin dan thiazolidinedion adalah obat-obat yang bekerja dengan

mekanisme serupa. Metformin mengakibatkan penurunan glukoneogenesis di hepar melalui aktivasi AMPK (Adenosine Monophosphate-activated Protein Kinase). Waktu paruh metformin berkisar antara 1.5-3 jam. Obat ini tidak berikatan dengan protein plasma dan tidak dimetabolismekan dalam tubuh. akibatnya, obat ini diekskresikan dalam bentuk utuh melalui ginjal. Metformin juga dijadikan sebagai terapi lini pertama sesaat setelah seorang didiagnosis menderita diabetes mellitus tipe 2. Berbeda halnya dengan metformin, tempat aksi thiazolidinedion lebih general, yaitu di jaringan perifer tubuh. Thiazolidinedion meningkatkan sensitivitas jaringan perifer terhadap insulin salah satunya dengan meningkatkan ekspresi transporter glukosa (GLUT 1 dan GLUT 4). Rosiglitazon dan pioglitazone adalah obat-obatan kelas thiazolidinedion. Pemberian thiazolidinedion bersamaan dengan metformin tidak akan menimbulkan hipoglikemia (McPhee & Papadakis, 2011).

3. Obat-obatan yang secara spesifik mempengaruhi absorpsi glukosa. Mekanisme kerja obat ini adalah dengan menghambat enzim α -glukosidase secara kompetitif. Enzim α -glukosidase memfasilitasi penyerapan glukosa. Kompetisi ini mengakibatkan absorpsi glukosa menjadi terhambat. Contoh obat dengan mekanisme serupa adalah acarbose dan miglitol (McPhee &

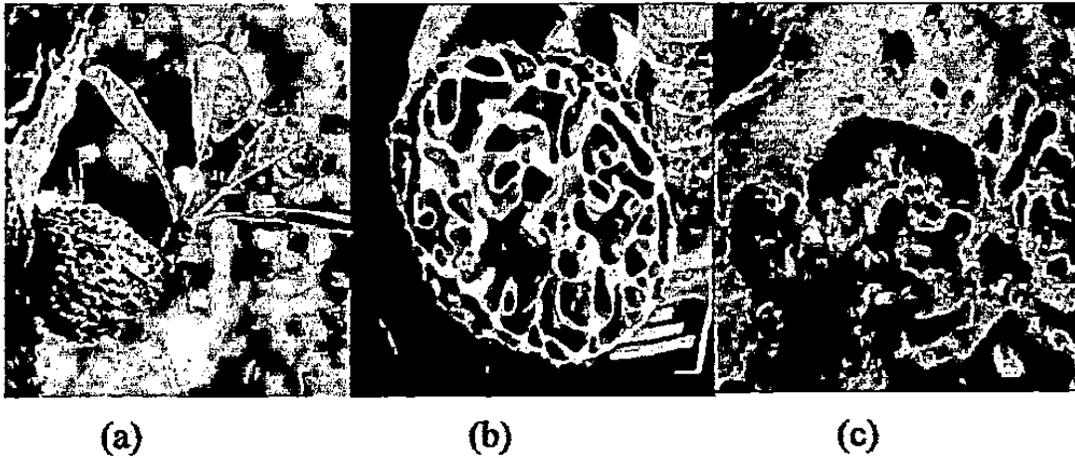
4. Obat-obatan yang secara spesifik memberikan efek seperti hormon incretin atau memperpanjang efek dari hormon incretin. Obat ini bekerja dengan cara meningkatkan kadar atau memperpanjang efek dari glucagon like peptide (GLP-1) atau glucose dependent insulinotropic polypeptide (GIP 1). Baik GLP-1 maupun GIP 1 merupakan hormon incretin. hormon ini akan mengamplifikasi produksi insulin yang diinduksi oleh glukosa oral. Contoh obat ini adalah Agonis reseptor GLP-1, exenatid, dan liraglutide (McPhee & Papadakis, 2011).
5. Obat-obatan yang menekan efek glucagon atau memperlambat pengosongan lambung seperti pramlintid. Obat ini diindikasikan kepada penderita diabetes tipe 2 maupun tipe 1. Selain mempengaruhi pengosongan lambung dan supresi glucagon, obat ini mampu menurunkan nafsu makan. Pramlintid diberikan melalui injeksi subkutan (McPhee & Papadakis, 2011).
6. Insulin diberikan kepada penderita diabetes tipe 1 atau tipe 2 yang tidak merespon terhadap obat-obatan antihiperglikemi baik tunggal maupun kombinasi (McPhee & Papadakis, 2011). Insulin diklasifikasikan sebagai Insulin masa kerja pendek yang mencapai kerja maksimal dalam waktu beberapa menit hingga 6 jam setelah penyuntikan dan digunakan untuk mengontrol hiperglikemik postprandial, insulin masa kerja sedang yang mencapai kerja maksimal 6-8 jam setelah penyuntikan dan digunakan untuk mengontrol hiperglikemik postprandial, insulin masa kerja panjang yang mencapai kerja maksimal 18-24 jam setelah penyuntikan dan digunakan untuk mengontrol hiperglikemik postprandial dan hiperglikemik puasa.

mencapai kadar puncaknya dalam waktu 14-20 jam setelah pemberian dan jarang digunakan untuk pemakaian rutin pada penderita diabetes (Price & Wilson, 2006). Efek samping insulin yang perlu diwaspadai adalah kondisi hipoglikemik (Aronson, 2005).

D. Sarang semut (*Hydnophytum formicarum*)

Sarang semut merupakan tumbuhan dari *Hydnophytinae (Rubiaceae)* yang berasosiasi dengan semut. Tumbuhan ini bersifat epifit, artinya menempel pada tumbuhan lain, tidak hidup secara parasit pada inangnya tetapi hanya memanfaatkannya untuk menempel. Taksonomi dari *hydnophytum formicarum* adalah sebagai berikut:

Kingdom	: Plantae (tumbuhan)
Subdivisi	: Spermatophyte (tumbuhan berpempuluh)
Divisi	: Magnoliophyta (menghasilkan biji)
Kelas	: Magnoliopsida (berkeping dua/dikotil)
Subkelas	: Asteridae
Family	: Rubiaceae (suku kopi-kopian)
Genus	: <i>Hydnophytum</i>
Spesies	: <i>Hydnophytum formicarum</i>



Gambar. (a) *H. formicarum* yang menempel di pohon (b) dan (c) irisan batang *H. formicarum*.

Penggunaan *H. formicarum* sebagai obat diperoleh dari pengalaman empiris beberapa penduduk lokal di Papua. Penduduk lokal di Papua menganggap *H. formicarum* sebagai obat lazim yang dipakai untuk ulkus, hemoroid, hidung berdarah, sakit punggung, alergi, gangguan asam urat. Strok, penyakit jantung koroner, TBC, tumor, kanker dan lain-lain (Subroto dan Saputro, 2008).

Khasiat sarang semut sarang semut berkaitan erat dengan kandungannya yang terdiri dari flavonoid. Flavonoid merupakan golongan senyawa fenolik yang berfungsi sebagai antioksidan dan merupakan pigmen tumbuhan dengan struktur kimia dan peran biologi yang sangat beragam, diantaranya flavon, flavonon, isoflavon, flavonol, flavanon, antosianin, dan kalkon. Mekanisme utama dari aksi flavonoid adalah aktivitas antioksidan (Subroto, 2008).

Ekstrak etanol dari *H. formicarum* juga dilaporkan mengandung senyawa aktif inhibitor *histone deacetylase* (HDAC) yang memiliki aktivitas antikanker yang

klinis sebagai antikanker. Inhibitor HDAC telah dibuktikan dapat menghambat pertumbuhan sel tumor, menginduksi diferensiasi dan menyebabkan kematian sel apoptotik dari sel-sel kanker payudara, paru-paru, indung telur, prostat dan usus. Diduga inhibitor HDAC menyebabkan aktivasi transkripsional dari beberapa gen yang ekspresinya menyebabkan penghambatan pertumbuhan tumor (Subroto, 2008).

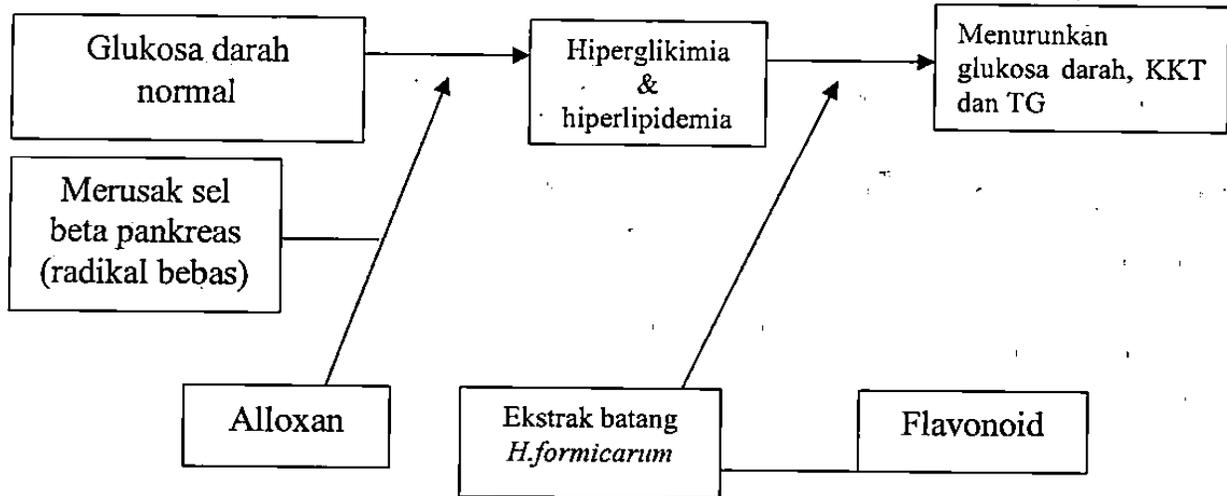
Ekstrak *H. formicarum* mengandung senyawa flavonoid & fenolik (isoliquiritigenin, protocatechualdehyde, butin, dan butein), stigmasterol, serta xanthine oxidase inhibitor. Isoliquiritigenin memberikan efek pada otot polos jantung maupun aorta, antiplatelet, vasorelaksan, antioksidan terhadap LDL teroksidasi, dan antitumor terhadap kanker prostat dan kanker hati. Protocatechualdehyde mampu menghambat pertumbuhan *Plesiomonas shigelloides* dengan MIC (*Minimum Inhibitory Concentration*) ≤ 60 ug/ml. Butin menunjukkan efek postkoital antiimplantasi dan antikonsepsi pada tikus betina hamil. Butein menunjukkan aktifitas antioksidan terhadap lipid maupun LDL preoksidasi. Butein juga menunjukkan efek antiinflamasi dan induksi apoptosis pada sel melanoma B16. Stigmasterol merupakan suatu fitosterol yang dapat ditemui pada kacang kedelai. Stigmasterol mampu mereduksi kadar kolesterol plasma. Xanthine oxidase inhibitor memiliki efek antiproliferasi terhadap sel fibrosarkoma HT-1080 manusia. Tokoferol, flavonoid, dan polifenol berperan sebagai antioksidan yang melawan radikal bebas

E. Aloksan

Aloksan merupakan senyawa hidrofilik dan tidak stabil. Sebagai diabetogenik, aloksan dapat digunakan secara intravena, intraperitoneal dan subkutan. Aloksan paling sering digunakan dalam penelitian diabetes. Aloksan bekerja mempengaruhi sel beta pankreas tetapi melalui jalur yang berbeda, yaitu aloksan bekerja dengan cara membentuk oksigen reaktif (Lenzen, 2008).

Peningkatan kolesterol total dan trigliserida pada pemberian aloksan dapat disebabkan oleh dua proses yaitu terbentuknya radikal bebas dan kerusakan permeabilitas membran sel sehingga terjadi kerusakan pada sel beta pankreas pulau langerhans. Aloksan bereaksi dengan merusak substansi esensial di dalam sel beta pankreas sehingga menyebabkan berkurang granula-granula pembawa insulin. Granula-granula pembawa insulin yang berkurang menyebabkan metabolisme

F. Kerangka Konsep



G. Hipotesis Penelitian

Hipotesis dari penelitian ini adalah ekstrak batang *H. formicarum* dapat menurunkan kadar kolesterol total dan trigliserida tikus diabetes tipe 1.