

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teori

1. Diabetes Mellitus

Diabetes Melitus (DM) adalah penyakit gangguan metabolik yang terjadi secara kronis atau menahun karena tubuh tidak mempunyai hormon insulin yang cukup akibat gangguan pada sekresi insulin, hormon insulin yang tidak bekerja sebagaimana mestinya atau keduanya dengan kadar glukosa darah lebih dari normal, kadar glukosa darah postprandial ≥ 200 mg/dL dan kadar glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dL (hiperglikemia) (Kementerian Kesehatan RI, 2018).

World Health Organization atau WHO (2016) menyebutkan bahwa Penyakit ini ditandai dengan munculnya gejala khas yaitu poliphagia, polidipsia dan poliuria serta sebagian mengalami kehilangan berat badan. DM merupakan penyakit kronis yang sangat perlu diperhatikan dengan serius. DM yang tidak terkontrol dapat menyebabkan beberapa komplikasi seperti kerusakan mata, ginjal pembuluh darah, saraf dan jantung.

2. Epidemiologi

Prevalensi penderita DM di seluruh dunia sangat tinggi dan cenderung meningkat setiap tahun. Jumlah penderita DM di seluruh dunia mencapai 422 juta penderita pada tahun 2014. Jumlah penderita tersebut jauh meningkat dari tahun 1980 yang hanya 180 juta penderita. Jumlah

penderita DM yang tinggi terdapat di wilayah South-East Asia dan Western Pacific yang jumlahnya mencapai setengah dari jumlah seluruh penderita DM di seluruh dunia. Satu dari sebelas penduduk adalah penderita DM dan 3,7 juta kematian disebabkan oleh DM maupun komplikasi dari DM (WHO, 2016).

Penderita DM di Indonesia berdasarkan data dari Federasi Diabetes Internasional (IDF) pada tahun 2014 berjumlah 9,1 juta atau 5,7 % dari total penduduk. Jumlah tersebut hanya untuk penderita DM yang telah terdiagnosis dan masih banyak penderita DM yang belum terdiagnosis. Indonesia merupakan negara peringkat ke-5 dengan jumlah penderita DM terbanyak pada tahun 2014. Indonesia pada tahun 2013 berada diperingkat ke-7 penderita DM terbanyak di dunia dengan jumlah penderita 7,6 juta (Perkeni, 2015).

3. Patofisiologi

Diabetes melitus yang merupakan penyakit dengan gangguan pada metabolisme karbohidrat, protein dan lemak karena insulin tidak dapat bekerja secara optimal, jumlah insulin yang tidak memenuhi kebutuhan atau keduanya. Gangguan metabolisme tersebut dapat terjadi karena 3 hal yaitu pertama karena kerusakan pada sel-sel beta pankreas karena pengaruh dari luar seperti zat kimia, virus dan bakteri. Penyebab yang kedua adalah penurunan reseptor glukosa pada kelenjar pankreas dan yang ketiga karena kerusakan reseptor insulin di jaringan perifer. Insulin yang disekresi oleh sel beta pankreas berfungsi untuk mengatur kadar glukosa darah dalam

tubuh. Kadar glukosa darah yang tinggi akan menstimulasi sel beta pankreas untuk mengsekresi insulin (Fatimah, 2015).

Sel beta pankreas yang tidak berfungsi secara optimal sehingga berakibat pada kurangnya sekresi insulin menjadi penyebab kadar glukosa darah tinggi. Penyebab dari kerusakan sel beta pankreas sangat banyak seperti contoh penyakit autoimun dan idiopatik. Gangguan respons metabolik terhadap kerja insulin disebut dengan resistensi insulin. Keadaan ini dapat disebabkan oleh gangguan reseptor, pre reseptor dan post reseptor sehingga dibutuhkan insulin yang lebih banyak dari biasanya untuk mempertahankan kadar glukosa darah agar tetap normal. Sensitivitas insulin untuk menurunkan glukosa darah dengan cara menstimulasi pemakaian glukosa di jaringan otot dan lemak serta menekan produksi glukosa oleh hati menurun. Penurunan sensitivitas tersebut juga menyebabkan resistensi insulin sehingga kadar glukosa dalam darah tinggi (Fatimah, 2015).

Kadar glukosa darah yang tinggi selanjutnya berakibat pada proses filtrasi yang melebihi transpor maksimum. Keadaan ini mengakibatkan glukosa dalam darah masuk ke dalam urin (glukosuria) sehingga terjadi diuresis osmotik yang ditandai dengan pengeluaran urin yang berlebihan (poliuria). Banyaknya cairan yang keluar menimbulkan sensasi rasa haus (polidipsia). Glukosa yang hilang melalui urin dan resistensi insulin menyebabkan kurangnya glukosa yang akan diubah menjadi energi sehingga menimbulkan rasa lapar yang meningkat (polifagia) sebagai kompensasi terhadap kebutuhan energi. Penderita akan merasa mudah lelah

dan mengantuk jika tidak ada kompensasi terhadap kebutuhan energi tersebut (Hanum, 2013).

4. Klasifikasi Diabetes

Organisasi profesi yang berhubungan dengan DM seperti American Diabetes Association (ADA) telah membagi jenis DM berdasarkan penyebabnya. PERKENI dan IDAI sebagai organisasi yang sama di Indonesia menggunakan klasifikasi dengan dasar yang sama seperti klasifikasi yang dibuat oleh organisasi yang lainnya (Perkeni, 2015). Klasifikasi DM berdasarkan etiologi menurut Perkeni (2015) adalah sebagai berikut :

Tabel 2.1 Klasifikasi Etiologi Diabetes Mellitus (Perkeni, 2015)

Tipe	Keterangan
Diabetes Tipe 1	Diabetes yang tergantung dengan insulin disebabkan oleh kerusakan sel-sel beta dalam pankreas sejak masa anak-anak atau remaja
Diabetes Tipe 2	Mulai dari yang dominan resistensi insulin relatif sampai yang dominan defek sekresi insulin
Diabetes Tipe lain	<ol style="list-style-type: none"> 1. Defek genetik fungsi insulin 2. Defek genetik kerja insulin 3. Karena obat 4. Infeksi 5. Sebab imunologi yang jarang : antibody insulin 6. Resistensi insulin 7. Sindroma genetik lain yang berkaitan dengan DM (<i>Klinefelter, sindrom Turner</i>)
Diabetes Gestasional (DMG)	Karena dampak kehamilan

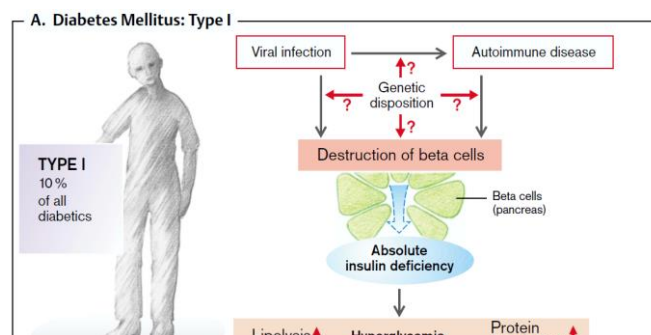
a. Diabetes Melitus (DM) tipe 1

Diabetes Mellitus yang terjadi karena kerusakan atau destruksi sel beta di pankreas, kerusakan ini berakibat pada keadaan defisiensi insulin yang terjadi secara absolut. Penyebab dari kerusakan sel beta antara lain autoimun dan idiopatik. Diabetes tipe I merupakan diabetes kronik yang berhubungan langsung dengan terjadinya ketosis yang apabila tidak ditangani dengan serius. Dimana merupakan gangguan dari katabolisme yang disebabkan karena kekurangan insulin dalam sirkulasi di dalam darah, glukagon pada plasma darah mengalami peningkatan, sehingga sel beta didalam pankreas tidak dapat merespon semua yang ada didalam stimulus insulinogenik. Sehingga perlu pemberian insulin eksogen guna dalam memperbaiki proses katabolisme. Sehingga mencegah adanya ketosis, dan menurunkan hiperglukagonemia. Diabetes melitus dipengaruhi dengan degenerasi sel β langerhans pankreas yang salah satunya disebabkan pemberian senyawa toksin, infeksi virus, dibetagonik (aloksan, strepzotosin) menyebabkan kerja insulin terganggu. Hal ini mengakibatkan menurunnya pasukan glukosa didalam jaringan adipose dan otot (Perkeni, 2015).

Dalam patofisiologis, proses terjadinya penyakit diabetes ini lambat dan membutuhkan kurung waktu hingga bertahun – tahun. penurunan berat badan pada penyakit diabetes adalah gejala dari penderita DM I yang tidak terkontrol. Gejala yang mengiringi pada DM I adalah plidipsia, poliuria.. Terjadinya volume urin yang melebihi

normal akan menyebabkan diuresis osmotik (terjadi peningkatan glukosa sehingga hiperglikemik) dan adanya badan – badan keton didalam urin. Diuresis osmotik akan mengalami dehidrasi, schok dan kelaparan. Lapar dan Haus adalah akibat kekurangan cairan dan ketidak mampuan tubuh untuk menggunakan nutrisi dengan baik (Perkeni, 2015).

Dalam penyakit diabetes melitus tipe I, kadar glukosa dalam darah mengalami peningkatan yang sangat cepat tetapi tubuh tidak menggunakan secara optimal dalam pembentukan energi. Oleh sebab itu, energi dihasilkan melalui proses katabolisme lemak dan protein. Dengan keadaan ini, akan terjadi perangsangan pada lipolisis serta adanya peningkatan gliserol darah dan kadar asam lemak bebas. hal ini akan menyebabkan terjadi peningkatan produksi asetil – koA yang ada di hati. Yang pada akhirnya akan diubah dalam bentuk asam asetoasetat yang mengalami proses reduksi menjadi asam β - hidroksibutirat atau yang disebut dengan dekarboksilasi yang menghasilkan aseton. pada keadaan normal, kosentrasi benda – benda keton didalam darah rendah dikarenakan insulin dapat menstimulasi sintesis asam lemak sehingga menghambat proses lipolisis, hanya membutuhkan kadar insulin yang rendah dalam menghambat lipolisis.



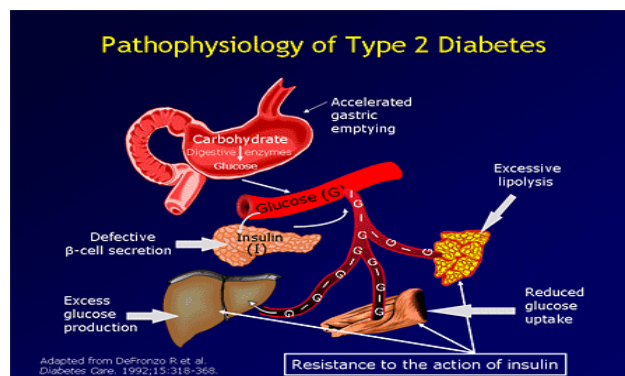
Gambar 2.1 Patofisiologis DM Tipe 1 (Sibernagl, 2006)

b. Diabetes Mellitus (DM) Tipe 2

Pada penderita penyakit diabetes tipe 2 memiliki sirkulasi endogen yang tinggi dalam mencegah terjadinya gangguan ketoasidosis namun insulin ini sering mengalami kadar yang kurang dari normal atau kadarnya relatif tidak dapat mencukupi karena kurang sensitif jaringan untuk memproduksi hasil insulin. Selain ada penurunan terhadap kepekaan jaringan pada insulin, terjadi pula defisiensi sel beta pankreas untuk merespon pada glukosa. Dalam DM II, adanya insulin tidak dapat cukup untuk mencegah terjadinya glukosuria. Dengan adanya itu akan mengalami kekurangan cairan dan elektrolit didalam tubuh yang diiringi dehidrasi berat. Dalam jangka lama, akan terjadi penurunan ekskresi glukosa yang pada akhirnya menghasilkan peningkatan osmolaritas serum (hiperosmolaritas) dan glukosa darah (hiperglikemik) (Perkeni, 2015).

Dalam patofisiologi, DM tipe II dikarenakan beberapa faktor diantaranya adalah penurunan jaringan perifer yang berada didalam tubuh yang disebabkan oleh insulin, disebut dengan peristiwa resistensi insulin. Dan penurunan sel β pankreas untuk menskreksi insulin untuk

merespon terhadap beban glukosa. Dari kedua faktor tersebut akan mengakibatkan terjadinya resistensi insulin yang akan menyebabkan peningkatan hasil produksi glukosa disertai dengan penurunan pemakaian glukosa sehingga mengakibatkan adanya peningkatan kadar gula darah (hiperglikemik). Dengan adanya kejadian tersebut, maka sel β pankreas beradaptasi diri sehingga respon untuk mensekresi insulin akan menjadi kurang sensitif, dan pada tahap akhirnya mengakibatkan defisiensi insulin. Setelah terjadinya penurunan kadar insulin plasma darah akan diiringi dengan terjadinya peningkatan kadar glukosa plasma dibandingkan dengan normal.



Gambar 2.2 Patofisiologis DM Tipe 2 (Sibernagl, 2006)

1) Diabetes Mellitus (DM) Tipe lainnya

Diabetes tipe ini terjadi oleh efek genetik fungsi dari sel β , efek kinerja insulin, endokrinopati, dan penyakit eksokrin pankreas, dapat terjadi karena obat atau zat, efeksi, dan sindrom genetik yang berhubungan dengan diabetes mellitus (Perkeni, 2015).

2) Dabetes Gestational

Diabetes yang terjadi pada kehamilan dapat sembuh dan hilang dengan sendirinya, meskipun ini termasuk penyakit sementara, diabetes gestasional ini dapat mengganggu kesehatan baik ibu ataupun bayinya, dan 20%–50% wanita penderita penyakit ini yang dapat hidup (Perkeni, 2015).

5. Gejala Diabetes (DM)

Penyakit DM dapat menimbulkan berbagai gejala-gejala pada penderita. Gejala-gejala yang muncul pada penderita DM sangat bervariasi antara satu penderita dengan penderita lainnya bahkan, ada penderita DM yang tidak menunjukkan gejala yang khas penyakit DM sampai saat tertentu. Gejala-gejala DM tersebut telah dikategorikan menjadi gejala akut dan gejala kronis (Fitriyani, 2015).

Gejala akut DM pada permulaan perkembangan yang muncul adalah banyak makan (poliphagia), banyak minum (polidipsia) dan banyak kencing (poliuria). Keadaan DM pada permulaan yang tidak segera diobati akan menimbulkan gejala akut yaitu banyak minum, banyak kencing dan mudah lelah. Gejala kronik DM adalah Kulit terasa panas, kebas, seperti tertusuk-tusuk jarum, rasa tebal pada kulit, kram, kelelahan, mudah mengantuk, penglihatan memburuk (buram) yang ditandai dengan sering berganti lensaacamata, gigi mudah goyah dan mudah lepas, keguguran pada ibu hamil dan ibu melahirkan dengan berat bayi yang lebih dari 4 kilogram

6. Diagnosis Diabetes Melitus (DM)

Diagnosis dini penyakit DM sangat menentukan perkembangan penyakit DM pada penderita. Seseorang yang menderita DM tetapi tidak terdiagnosis dengan cepat mempunyai resiko yang lebih besar menderita komplikasi dan kesehatan yang memburuk (WHO, 2016).

Diagnosis DM dapat ditegakkan berdasarkan pemeriksaan glukosa darah yang dapat dilakukan dengan menggunakan berbagai macam pemeriksaan laboratorium seperti pemeriksaan glukosa darah. Metode yang paling dianjurkan untuk mengetahui kadar glukosa darah adalah metode enzimatis dengan bahan plasma atau serum darah vena (Perkeni, 2015).

Alat diagnostik glukometer (rapid) dapat digunakan untuk melakukan pemantauan hasil pengobatan dan tidak dianjurkan untuk diagnosis. DM tidak dapat didiagnosis berdasarkan glukosa dalam urin (glukosuria). Keluhan dan gejala DM yang muncul pada seseorang dapat membantu dalam mendiagnosis DM. Seseorang dengan keluhan klasik DM (poliuria, polidipsia, poliphagia) dan keluhan lain seperti lemas, kesemutan, gatal, pandangan kabur dan disfungsi ereksi dapat dicurigai menderita DM (Perkeni, 2015).

Kriteria diagnosis DM menurut Perkeni (2015) adalah sebagai berikut :

- a. Pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dl. Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam
- b. Pemeriksaan glukosa plasma ≥ 200 mg/dl 2-jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 mg

- c. Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dl dengan keluhan klasik
- d. Pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5$ % dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh National Glycohaemoglobin Standardization Program (NGSP). Catatan untuk diagnosis berdasarkan HbA1c, tidak semua laboratorium di Indonesia memenuhi standar NGSP, sehingga harus hati-hati dalam membuat interpretasi.

Kadar glukosa darah yang tidak memenuhi kriteria normal dan tidak juga memenuhi kriteria diagnosis DM dikategorikan sebagai kategori prediabetes. Kriteria prediabetes menurut Perkeni (2015) adalah glukosa Darah Puasa Terganggu (GDPT), toleransi Glukosa Terganggu (TGT) dan hasil pemeriksaan HbA1c yang menunjukkan angka 5,7 – 6,4 % berdasarkan standar NGSP.

Perbedaan antara prediabetes dan diabetes adalah bagaimana tinggi kadar gula darah. Pradiabetes adalah ketika kadar gula darah (glukosa) lebih tinggi dari normal tetapi tidak cukup tinggi untuk didiagnosis sebagai diabetes tipe 2. Prediabetes tidak harus menghasilkan diabetes jika perubahan gaya hidup yang dijalani adalah gaya hidup sehat. Pemeriksaan penyaring perlu dilakukan pada seseorang yang mungkin menderita DM tetapi tidak menunjukkan gejala dan keluhan. Pemeriksaan penyaring dilakukan untuk mendiagnosis DM tipe 2 dan prediabetes. Pemeriksaan penyaring ini dilakukan pada kelompok dengan resiko menderita DM yang tinggi yaitu kelompok dengan Indeks Massa Tubuh (IMT) yang besar,

kelompok dengan faktor risiko DM tinggi dan kelompok usia >45 tahun (Perkeni, 2015).

Komplikasi yang ditimbulkan oleh DM dibagi menjadi kategori komplikasi akut dan komplikasi kronis. Komplikasi akut menunjukkan perubahan relatif glukosa darah yang akut dan diabetik ketoasidosis. DM yang terjadi begitu lama dapat menyebabkan penyumbatan pembuluh darah dan menimbulkan komplikasi kronis. Retinopati, neuropati, nefropati, penyakit arteri koroner, infeksi, katarak dan glaukoma adalah beberapa contoh komplikasi kronis dari DM (Hanum, 2013).

7. Glukosa

Karbohidrat di dalam tubuh yang kemudian akan digunakan oleh tubuh sebagai sumber energi terbagi menjadi 2 bentuk yaitu glukosa darah dan glikogen otot. Glukosa darah merupakan karbohidrat dari makanan yang diserap oleh tubuh melalui serangkaian proses metabolisme. Glukosa berfungsi sebagai sumber energi untuk sel dan sebagai cadangan energi yang disimpan di dalam sel (Widiyanto, 2013).

Glukosa darah berasal dari karbohidrat dalam makanan yang kemudian dipecah menjadi monosakarida (glukosa, galaktosa, fruktosa) oleh usus halus dan diserap oleh darah. Glukosa masuk ke dalam darah melalui 2 tahap, yaitu masuknya glukosa melewati membran apikal usus ke dalam sel epitel dan masuk melewati membran basal dari sel epitel. Sel menggunakan glukosa sebagai sumber energi setelah diubah ke dalam bentuk ATP. Hidrolisis ATP menjadi ADP dan AMP melepaskan banyak

energi yang digunakan oleh sel. Kelebihan glukosa dalam tubuh akan disimpan sebagai cadangan energi (Widiyanto, 2013).

Glukosa diubah menjadi glukosa-6-fosfat oleh reaksi ATP dan dikatalis oleh heksokinase. Glukosa 6-fosfat diubah menjadi glikogen dan disimpan di hati yang disebut dengan glikogen hati. Glikogen hati berfungsi sebagai cadangan glukosa dan akan digunakan saat tubuh mengalami kekurangan glukosa. Glukosa yang tidak diubah menjadi glikogen hati kemudian dioksidasi. Glukosa yang dioksidasi berubah menjadi glikogen otot atau lemak yang disimpan di dalam depot-depot lemak melalui sirkulasi sistemik jaringan. Glikogen otot dikonversi menjadi asam laktat dan lemak menjadi cadangan glukosa saat tubuh kekurangan glukosa (Widiyanto, 2013).

Jumlah kandungan glukosa dalam plasma disebut dengan kadar glukosa darah. Kadar glukosa darah yang normal adalah jika kadar glukosa darah puasa 70- 110 mg/dl dan kadar glukosa darah puasa rendah adalah < 55 mg/dl. Keadaan dimana kadar glukosa tubuh rendah disebut dengan hipoglikemia dan kadar glukosa darah tinggi disebut dengan hiperglikemia. Penyakit yang mempunyai karakteristik hiperglikemia adalah semua jenis DM karena terjadi gangguan pada homeostasis glukosa darah (Widiyanto, 2013).

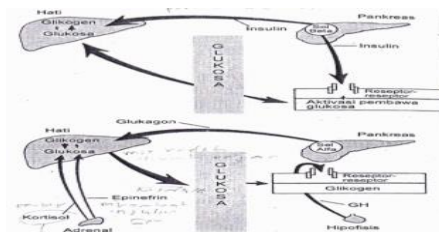
Tubuh mempertahankan kadar glukosa darah agar tetap normal melalui suatu proses homeostasis. Glukagon dan insulin sangat berperan dalam homeostasis kadar glukosa darah. Glukagon menimbulkan dan

merangsang glikogenolisis dengan mengaktifkan fosforilase sehingga cadangan energi yang disimpan dalam bentuk lemak dan glikogen kembali diubah menjadi glukosa saat tubuh mengalami kekurangan glukosa. Kerja insulin berlawanan dengan glukagon dalam menjaga homeostasis glukosa darah. Insulin mempunyai efek untuk meningkatkan penyerapan atau ambilan glukosa oleh sel-sel di jaringan adiposa, otot dan hati. Sekresi insulin dirangsang oleh keadaan glukosa darah yang tinggi (hiperglikemia) dalam tubuh (Widiyanto, 2013).

Homeostasis glukosa darah dapat terganggu karena organ yang berfungsi untuk mensekresi hormon-hormon yang berperan dalam homeostasis mengalami kerusakan sehingga tidak berfungsi optimal. Keadaan ini dapat menyebabkan kadar glukosa darah tinggi (Justitia, 2012). Penelitian yang dilakukan Mc Ardle dkk pada tahun (2013) menyebutkan bahwa terdapat hubungan obesitas dengan kerusakan pankreas seperti nekrosis pankreas.

8. Pengaturan Kadar Glukosa

Pengaturan dalam kadar glukosa darah dapat dipengaruhi oleh beberapa Organ – organ tertentu diantaranya adalah hati dan pankreas.



Gambar 2.3. Skema Pengaturan Glukosa Darah
(<http://www.sikkahoder.com>)

a. Pankreas

Pankreas berperan penting dalam memelihara homeostatis glukosa darah. Organ pankreas memiliki sel endoktrin dan sel eksokrin. Hormon yang dihasilkan Sel endokrin dihasilkan dari 4 jenis sel yaitu sel α (yang diproduksi glukagon), sel β (menghasilkan insulin), sel D (memproduksi somatostatin), dan sel PP (memproduksi polipeptida pankreas) (Sulistiyowati, 2009).

1) Insulin

Insulin secara umum memiliki beberapa fungsi yaitu dapat menurunkan kadar glukosa dan dapat terjadi peningkatan dalam penyimpanan karbohidrat dimana mempermudah glukosa untuk masuk kedalam sebagian besar sel, menghambat glikogenolisis, merangsang glikogenesis dan menurunkan kadar glukosa di hati dengan cara menghambat glukogenogenesis. Setelah mengkonsumsi karbohidrat banyak maka glukosa yang diabsorpsi kedalam darah yang akan menyebabkan sekresi yang cepat. Setiap insulin memasuki sirkulasi, kemudian insulin diikat oleh respon khusus yang terdapat pada membran dan sebagian besar jaringan memudahkan untuk glukosa menembus di membran sel. Glukosa yang masuk kedalam sel menghasilkan energi yang ditimbun, yang nantinya digunakan cadangan makanan. Cadangan makanan diperlukan apabila tubuh kekurangan energi (Sulistiyowati, 2009).

2) Glukagon

Glukagon merupakan hormon yang disekresi oleh sel α pulau langerhans yang memiliki fungsi berlawanan dengan hormon insulin yaitu yang dapat membuat konsentrasi glukosa dalam darah meningkat. Penurunan konsentrasi glukosa darah dapat mengakibatkan peningkatan pada sekresi glukagon. Apabila terjadi penurunan pada glukosa darah berkisar antara 70 mg/ 100 ml darah, dimana pankreas akan menskresi glukagon dalam jumlah yang banyak dengan cepat dan memobilisasi glukosa di hati (Corwin, 2009).

b. Hati

Hati adalah organ yang paling utama yang dicapai oleh insulin endogen dengan melalui sirkulasi portal. Hati bekerja untuk meningkatkan simpanan glukosa sebagai glikogen untuk membalikkan mekanisme katabolisme yang berhubungan dengan pascaoperasi, seperti ketogenesis, glukogenoneogenesis dan glikogenolisis. Pankreas selain berfungsi sebagai pencernaan juga berfungsi untuk menyekresi dua hormon yang penting yaitu insulin dan glukagon, yang sangat penting dalam pengaturan sistem metabolisme glukosa, protein, dan lipid (Corwin, 2009).

Insulin diekskresi saat terjadi peningkatan kadar glukosa darah. Insulin bersirkulasi di dalam plasma dan bekerja dengan saling berikatan dengan reseptor insulin yang berada di permukaan sel seperti otot,

lemak dan hati. Insulin bekerja melalui sistem perantara untuk menyebabkan terjadinya peningkatan transportasi glukosa yang ada di luar membran sel. Molekul transporter pada glukosa disebut dengan transporter glukosa GLUT-4 yang berperan penting dalam proses transportasi glukosa ke sebagian membran sel. Glukosa dapat dengan segera digunakan untuk menghasilkan energi melalui siklus krebs dan kemudian disimpan di dalam sel untuk glikogen. Glukosa yang masuk ke dalam sel yang nantinya akan menyebabkan kadar glukosa di dalam darah mengalami penurunan. Sehingga mengakibatkan stimulasi pelepasan insulin lebih lanjut (Corwin, 2009).

Hati akan melepaskan glukosa kembali ke dalam sirkulasi di darah ketika kadar glukosa dalam darah mulai menurun sampai pada kadar yang rendah diantara pada waktu makan. Proses pelepasan glukosa di dalam hati berlangsung dengan beberapa peristiwa. Beberapa peristiwa itu yaitu adalah berkurangnya kadar glukosa mengakibatkan berkurangnya sekresi insulin di pankreas, yang kemudian akan mengembalikan efek penyimpanan glikogen, terutama dalam menghentikan sintesis glikogen lebih lanjut di dalam hati. Insulin yang hasil sekresinya menyebabkan pengaktifan enzim fosforilase yang dapat menyebabkan pemecahan glikogen menjadi glukosa fosfat. Keadaan ini dapat menyebabkan glukosa bebas berdifusi di dalam darah (Corwin, 2009).

Terjadinya penurunan kadar glukosa darah dapat diekskresikan glukagon oleh sel α pulau langerhans. Glukagon dapat mempengaruhi metabolisme melalui efek di dalam hati dan jaringan lainnya. Glukagon memiliki efek yang berbalik dengan insulin dengan bekerja secara katabolik untuk mempertahankan kadar glukosa didalam darah dengan memicu pengeluaran glukosa oleh hati. Hal ini dengan memicu proses penguraian glikogen hati (glikogenolisis) dan kemudian disintesis glukosa oleh hati (glukoneogenesis). Glukoneogenesis merupakan proses pembentukan glukosa baru dengan cara mengubah gliserol dan asam amino menjadi glukosa yang menyebabkan adanya penguraian simpanan glikogen yang digunakan sebagai sumber energi selain dari glukosa. Glukagon juga memicu oksidasi didalam lemak dan ketogenesis sehingga dapat menghasilkan sumber energi alternatif yang dapat di gunakan oleh otak saat glukosa tidak tersedia (Corwin, 2009).

Saat masa puasa, pankreas akan melepaskan insulin secara terus menerus bersama dengan glukagon. Glukagon dan insulin bersama – sama mempertahankan kadar glukosa di dalam darah dengan stabil dengan cara menstimulasi perlepasan glukosa di hati. Hati pada dasarnya menghasilkan glukosa melalui proses pemecahan glikogen. Setelah 8 – 12 jam tidak makan, hati akan membentuk glukosa dari zat – zat selain dari karbohidrat yang salah satunya adalah asam – asam amino (Corwin, 2009).

9. Tinjauan Tikus

Beranekaragam jenis hewan yang terdapat di bumi ini dan memiliki ciri – ciri yang berbeda setiap jenisnya. Terkait dari fisiologi adaptasi, morfologi dan manfaat dari masing – masing hewan. Keanekaragaman jenis hewan dari mulai yang berjalan menggunakan perut, dengan dua kaki, dan dengan empat kaki. Salah satu jenis Binatang yang berjalan dengan menggunakan perut, seperti cacing dan ular, dan jenis hewan yang berjalan menggunakan kedua kaki adalah unggas, sedangkan yang berjalan menggunakan empat kaki seperti kelinci, mencit dan tikus yang sering dilakukan untuk hewan coba. dan dari masing – masing hewan tersebut dapat mewakili percobaan, yang dapat dikonversikan pada manusia (Rosyidi, 2008).

Tikus adalah salah satu hewan pengerat (rodentia) yang dapat berkembang biak dengan cepat, dan mudah untuk pemeliharaan dalam jumlah banyak. mempunyai variasi genetik yang cukup banyak serta anatomi dan fisiologinya mempunyai karakteristik yang baik. Ukuran dari tikus yang besarnya lebih dari pada mencit lebih banyak disukai dalam berbagai jenis penelitian. pada tikus umur 2 bulan berat badannya berkisar antara 200 – 300 gram. Tikus termasuk kedalam hewan yang mudah untuk dipegang bila dibandingkan dengan mencit (Rosyidi, 2008).

Binatang yang biasa dilakukan dalam percobaan salah satunya tikus wistar, dari mulai harganya yang lebih murah, perawatan yang mudah dan mudah untuk dikembangbiakan. Tikus wistar memiliki kemampuan metabolik yang relatif cepat dan sangat sensitif bila digunakan dalam jenis

penelitian yang berhubungan dengan sistem metabolik tubuh. Dalam penelitian ini digunakan hewan uji yaitu tikus jantan, memilih tikus jantan untuk hewan uji karena tikus jantan tidak berpengaruh pada siklus hormonal yang nantinya akan berpengaruh pada hasil penelitian (Rosyidi, 2008).

a. Tikus Putih Galur Wistar (*Ratus norvegicus L.*)

Hewan coba adalah hewan yang dikembang biakkan untuk digunakan unruk hewan uji coba. Tikus sering digunakan untuk penelitian medis selama bertahun – tahun, hal ini karena tikus memiliki karakteristik genetik yang hampir sama dengan manusia, mudah untuk didapatkannya, mudah berkembang biak, harganya murah. Tikus adalah hewan yang melakukan aktivitasnya dimalam hari (noctural) (Rosyidi, 2008).

Tikus putih ini biasanya digunakan dalam mempelajari dan memahami keadaan patologis yang kompleks misalnya digunakan dalam penelitian penyakit hipertensi dan diabetes. Tikus putih (*Rattus norvegicus L.*)atau yang disebut dengan norway rat yang berasal dari negri china yang kemudian menyebar di daerah eropa bagian barat. Dan pada wilayah asia tenggara, tikus putih ini berkembangbiak di filipina, indonesia, laos singapura dan malaysia (Rosyidi, 2008).

Tikus wistar ini adalah salah satu jenis strain tikus yang hampir banyak digunakan sebagai penelitian laboratorium. Tikus wistar memiliki ciri khas yaitu telinga panjang, kepala lebar, dan memiliki

panjang ekor yang selalu kurang dari panjang tubuhnya. Tikus wistar lebih agresif dari pada dengan tikus sprague dawyle.

Tikus jantan banyak digunakan dibandingkan dengan tikus betina karena tikus jantan menunjukkan periode pertumbuhan yang lebih lama dibandingkan dengan betina.

Taksonomi dari tikus putih adalah sebagai berikut (Rosyidi, 2008).:



Gambar 2.4 Tikus galur wistar (Rosyidi, 2008)

Kingdom : Animalia
Divisi : Chordata
Kelas : Mammalia
Ordo : Rodentia
Famili : Muridae
Genus : Rattus
Spesies : Rattus norvegicus L.

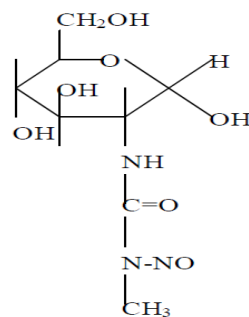
10. Pengujian *In Vivo*

a. Uji Streptozocin

In vivo streptozotocin (STZ) merupakan metode yang digunakan dengan cara menginduksi tikus atau mencit hingga mencapai kadar gula darah > 200 mg/dL. Mekanisme kerja streptozotocin dalam meningkatkan gula darah disebabkan oleh sifat toksik yang ditimbulkan

akan merusak sel β pankreas. Prosedur induksi dilakukan dengan cara tikus dipuasakan selama 8 jam dan diberikan streptozotocin single dose 40 mg/kg BB secara i.p dan ditunggu hingga kadar gula darah lebih dari 200 mg/dL.

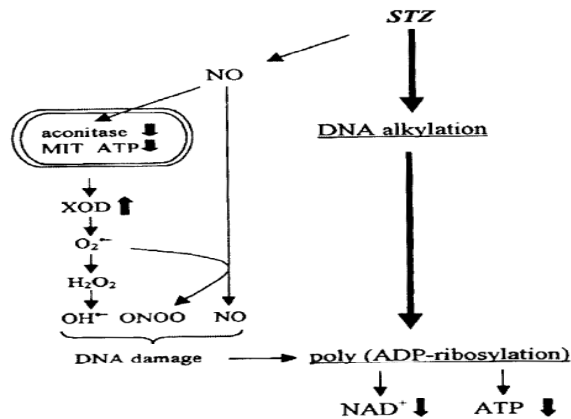
Berdasarkan strukturnya, STZ dapat merusak sel beta pankreas melalui dua cara yaitu alkilasi DNA melalui gugus alkilnya dan bekerja sebagai donor NO yang akan menambah jumlah NO dipankreas. NO yang berlebih ini akan bereaksi dengan radikal superokso membentuk peroksinitrit yang toksik terhadap sel beta pancreas (Szkudelski, 2001).



Gambar 2.5. Struktur Streptozotocin (Szkudelski, 2001)

Aksi STZ pada sel beta pulau Langerhans diikuti dengan perubahan insulin dan glukosa darah. Hal ini disebabkan karena STZ dapat mengganggu oksidasi glukosa dan menurunkan biosintesis serta sekresi insulin. Aksi intraseluler dari STZ menyebabkan perubahan DNA pada sel beta pancreas. Aktivitas alkilasi STZ dihubungkan dengan bagian nitrosoureidonya. Menurut Shalahuddin (2005), STZ masuk ke dalam sel B pankreas melalui GLUT 2 (*Glucose Transport 2*) dan berikatan dengan C-2 dari D- glukosa, setelah berikatan dengan

gugus separuh glukosa menghasilkan degradasi metabolit untuk melepaskan N-methylnitroso kemudian menembus sel B dan menimbulkan efek sitotoksik.



Gambar 2.6. Mekanisme STZ Menginduksi Rusaknya Sel Beta Pankreas (Szkudelski, 2001)

Dua macam dosis STZ yang biasa digunakan untuk menghasilkan DM pada hewan coba, yakni dosis tinggi tunggal (>40 mg/kgBB) dan dosis rendah (<40 mg/kgBB) yang diberikan 5 hari berturut-turut (MLD-STZ, *multiple low dose Streptozotocin*). Pemberian dosis rendah STZ (10-30 mg/kgBB) secara multiple pada hewan memicu suatu proses autoimun yang mengarah pada kerusakan sel beta pankreas, yang diikuti dengan infiltrasi sel leukosit mononuclear dan adanya sitokin. Pada dosis tunggal akan menyebabkan rusaknya sel beta pankreas dan timbulnya, sedangkan dosis rendah selama lima hari berturut-turut akan menimbulkan gejala diabetes setelah beberapa hari. Menurut Szkuldeski (2001) dosis rendah secara multiple lebih dominan digunakan untuk menginduksi DM tipe 1 (IDDM), sedangkan DM tipe 2 (NIDDM) akan lebih mudah diinduksi

secara intravena atau intraperitoneal dengan dosis 100mg/kgBB STZ setelah tikus tersebut lahir (sekitar berumur 8-10 minggu).

b. Uji Aloksan

Uji aloksan digunakan untuk menginduksi diabetes. Aloksan tetrahidrat merupakan substansi diabetogenik yang secara selektif bekerja pada sel β pankreas sebagai organ yang memproduksi insulin. Aloksan dalam darah akan berikatan dengan GLUT-2 (pengangkut glukosa) yang merupakan fasilitas untuk masuknya aloksan ke dalam sitoplasmasel β pankreas. Di dalam sel β , aloksan akan menimbulkan depolarisasi berlebih pada mitokondria sebagai akibat pemasukan ion Ca^{2+} yang diikuti dengan penggunaan energi berlebih sehingga terjadi kekurangan energi dalam sel. Dua mekanisme ini mengakibatkan kerusakan baik dalam jumlah sel maupun massa sel pankreas sehingga terjadi penurunan pelepasan insulin yang akan menyebabkan hiperglikemia (Yanto et al. 2016).

Mekanisme lain sebagai bukti bahwa aloksan dapat menyebabkan diabetes yaitu adanya efek glikogenolitik yang dilihat dari adanya penurunan cadangan glikogen dalam hati setelah 48 jam sampai 72 jam setelah pemberian aloksan. Aloksan dapat menyebabkan diabetes melitus tetapi tergantung dengan insulin pada binatang tersebut (aloksan diabetes) yang karakteristiknya mirip dengan diabetes melitus tipe 1 pada manusia. Aloksan juga bersifat toksik selektif terhadap sel beta pankreas yang memproduksi insulin karena terakumulasinya

aloksan secara khusus melalui transporter glucosa yaitu GLUT2. Aloksan bereaksi dengan merusak substansi esensial di dalam sel beta pankreas sehingga menyebabkan berkurangnya granula – granula pembawa insulin di dalam sel beta pankreas. Aloksan juga merupakan senyawa yang sering digunakan untuk penelitian diabetes menggunakan hewan coba karena dapat menghasilkan radikal hidroksil yang sangat reaktif dan dapat menyebabkan diabetes pada hewan coba. Efek diabetogenik alokstan ini dapat dicegah oleh senyawa penangkap radikal hidroksil (Suharmiati, 2003).

c. Uji Toleransi dan Uji Resistensi

Uji toleransi dan uji resistensi insulin merupakan uji secara *in vivo* yang digunakan kepada hewan uji. Uji toleransi merupakan uji untuk melihat bagaimana toleransi dari penurunan kadar gula darah pada pemberian obat uji tertentu dengan membagi 6 kelompok tikus kelompok normal, kontrol negatif, kontrol positif dan tiga variasi dosis yang diberikan secara oral dan diamati kadar gula darah. Tikus yang diberi makan selama 7 hari dan dipuasakan 18 jam dilihat kadar gula darahnya pada interval waktu 0, 60, 120, 180, dan 240 menit. Hasil yang didapat berupa aktivitas antidiabetes dan penurunan kadar gula darah (Susilawati, et al, 2016).

Uji resistensi merupakan metode untuk melihat aktivitas antidiabetes dalam kerjanya meningkatkan sensitivitas insulin. Uji dilakukan dengan membagi kelompok hewan uji dan menginduksi

hewan uji dengan menggunakan emulsi tinggi lemak selama 14 hari sehingga memiliki aktivitas antidiabetes dengan meningkatkan sensitivitas insulin pada fraksi n-heksan. Hewan uji yang digunakan tikus yang diinduksi emulsi tinggi lemak, dari ekstrak, fraksi etil asetat, fraksi n-heksan, dan fraksi air terlihat peningkatan sensitivitas insulin sangat besar pada fraksi n-heksan. Cara menentukan Sensitivitas insulin dinyatakan dalam nilai KTTI (Konstanta Tes Toleransi Insulin) yang merupakan nilai gradien atau kemiringan kurva dikalikan 100 dari kurva regresi linear logaritma natural kadar glukosa darah terhadap waktu (Fitriani, 2014).

11. Pengujian *In Vitro*

a. α -glucosidase inhibitory assay

Metode pengujian dengan cara *In vitro* α -glucosidase inhibitory assay merupakan pengujian yang digunakan untuk melihat aktivitas penghambatan enzim α -glucosidase. Berdasarkan ulasan yang dilakukan oleh Bösenberg (2008) enzim α -glucosidase berperan dalam mengkonversi karbohidrat menjadi glukosa, oleh karena itu jika ada penghambatan aktivitas dari α -glucosidase akan menurunkan gula darah. Pengujian dengan cara sampel ditambahkan dimetil sulfoksidan dan ditambahkan p-nitrofenil α -D-glukopiranosida agar terjadi reaksi enzimatik dan diinkubasi, reaksi dihentikan dengan Na₂CO₃ dan dilihat absorbansinya pada panjang gelombang 400 nm.

b. α -amilase inhibitor assay

Salah satu enzim yang termasuk dalam hidrolase adalah amilase. Termasuk ke dalam golongan enzim amilase adalah α -amilase, β -amilase, glukoamilase dan pullulanase. α -amilase mempunyai spesifitas memotong ikatan α -1,4-glikosida pada pati secara acak dan tidak akan memotong cabang yang memiliki ikatan α -1,6 glikosida. Hasil akhir pencernaan α -amilase adalah maltodextrin linear yang pendek, yang dapat berupa glukosa, maltosa, maltotriosa, maltotetraosa, maltopentosa, dan maltoheksosa α -dekstrin. Cara kerja α -amilase pada molekul amilosa terjadi melalui dua tahap: pertama, degradasi yang sangat cepat amilosa menjadi maltosa dan maltotriosa yang terjadi secara acak. Yang kedua pembentukan glukosa dan maltosa dari amilosa sebagai hasil akhir dan caranya tidak secara acak. Kerja α -amilase pada molekul amilopektin akan menghasilkan glukosa, maltosa dan berbagai α -limit dextrin yaitu oligosakarida yang terdiri dari 4 atau lebih residu gula yang semuanya mengandung ikatan α -1,6. Aktifitas α -amilase ditentukan dengan mengukur hasil degradasi pati atau dari kadar dekstrinnya. Reaksi enzim α -amilase tidak dihambat oleh ikatan α -1,6 glikosidik walaupun ikatan tersebut tidak dipotong oleh α -amilase. Hampir semua enzim α -amilase termasuk metaloenzim kalsium yaitu mempunyai ion Ca^{2+} dalam strukturnya untuk meningkatkan stabilitas enzim (Nigam & Singh, 1995).

c. Penghambatan Protein Tyrosine Phosphatase-1B (PTP-1B)

Penghambatan PTP1B menghasilkan sensitisasi fungsi signalling insulin dan proteksi pada insulin terhadap diet yang diinduksi obesitas. Efek ganda PTP1B ini membuatnya menjadi target menarik dalam pengobatan Diabetes Mellitus Tipe 2 dengan membahas isu penting untuk metode pengobatan saat ini (Montalibet dan Kennedy, 2005). Enzim PTP memainkan peran kunci dalam regulasi aksi insulin dengan de fosforilasi teraktifkan, auto fosforilasi IR dan downstream protein substrat seperti IRS-1/2 (Koren dan Fantus, 2007). Studi docking molekular antara PTP1B dan ligan zerumbon menunjukkan adanya afinitas pengikatan. Aktivitas dari senyawa diisolasi dengan enzim PTP1B masih lemah. Ini terkait dengan polaritas ligan (Saifudin et al., 2013).

12. Tanaman *Artocarpus altilis* (Sukun)

a. Klasifikasi

Kingdom : *Plantae*

Sub kingdom : *Macheobionata*

Divisi : *Magnoliophyta*

Kelas : *Magnoliopsida*

Anak kelas : *Hamamelididae*

Bangsa : *Rosales*

Suku : *Moraceae*

Marga : *Artocarpus*

Jenis : *Artocarpus altilis* (Sushmita and Nayeem N, 2013)



Gambar 2.7 *Artocarpus altilis* (Daun Sukun) (Sushmita and Nayeem N, 2013)

b. Deskripsi

Tanaman sukun (bread fruit) memiliki nama ilmiah *Artocarpus altilis* (Parkinson) Fosberg yang bersinonim dengan *Artocarpus communis* Forst dan *Artocarpus incisa* Linn yang termasuk keluarga Moraceae dan kelas Magnoliopsida. Sukun termasuk tanaman tropis sejati, tumbuh paling baik pada daratan rendah yang panas. Tanaman ini tumbuh baik di daerah basah, juga bisa tumbuh di daerah yang sangat kering asalkan terdapat air tanah yang cukup. Tanaman sukun bahkan bisa tumbuh baik di pantai. Melihat penyebaran tanaman sukun yang terdapat di sebagian besar kepulauan Indonesia, serta jarang terserang hama dan penyakit membahayakan, maka hal ini memungkinkan tanaman sukun untuk dikembangkan. Di musim kering, di saat tanaman lain tidak dapat tumbuh atau merosot produksinya, justru tanaman sukun dapat tumbuh dan berbuah. Sukun tersebar di seluruh daerah di Indonesia, yaitu di Sumatra, Jawa, Bali, Nusa Tenggara Barat, Nusa Tenggara Timur, Sulawesi, Maluku dan Papua (Adinugraha, 2011).

Tanaman sukun berdaun tunggal yang bentuknya oval sampai lonjong, ukurannya bervariasi walaupun pada satu pohon memiliki

ukuran panjang 20-60 cm dan lebar 20-40 cm dengan panjang tangkai daun 3-7 cm. Bagian ujung daun meruncing, sedangkan bagian pangkalnya membulat, tepi daun berlekuk menyirip dan kadang-kadang siripnya bercabang. Permukaan daun bagian atas licin, warnanya hijau mengkilap sedang bagian bawahnya kasar, berbulu dan berwarna kusam. Posisi daun menyebar menghadap ke atas dengan jarak antar daun bervariasi antara 2-10 cm (Adinugraha, 2011).

c. Kandungan Kimia

Pada daun sukun terdapat banyak kandungan zat berkhasiat seperti fenol, saponin, asetilkolin, asam hidrosianat, polifenol, tanin, riboflavin, quercetin, champorol dan artoindonesianin. Quercetin dan artoindonesianin dalam daun sukun merupakan senyawa flavonoid. Selain itu telah diketahui dari hasil penelitian terhadap daun sukun yang diekstraksi metanol, diketahui terdapat dua senyawa geranil dari dihidrokalkon dan flavanon yaitu 2-geranil-2',4',3,4-tetrahidroksidihidro-kalkon dan 8-geranil-4',5,7 trihidroksiflavanon (Utami *et al.*, 2015).

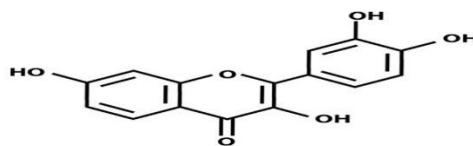
d. Manfaat Daun Sukun

Tanaman sukun (*Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg) mengandung senyawa, alkaloid, flavonoid, tannin, kuersetin, dan komponen fenol. Senyawakimia dalam daun sukun (*Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg) berfungsi sebagai neuralgia, analgesik, antiinflamasi, antioksidan, hepatoprotektif, antikanker, antimikroba, antivirus, antijamur dan juga dapat sebagai insektisida alami (Irwanto, 2014).

Penelitian fitokimia menunjukkan bahwa daun tanaman sukun mengandung beberapa zat berkhasiat seperti asam hidrosianat, asetilkolin, kalium, tanin, riboflavin dan sebagainya. Zat-zat tersebut mampu mengatasi peradangan, menurunkan kadar kolesterol, mengobati penyakit hati, inflamasi, jantung, ginjal dan pembuluh darah (Lee *et al.*, 2012).

Flavonoid merupakan salah satu kelompok senyawa fenolik banyak terdapat pada jaringan tanaman. Flavonoid dapat berperan sebagai antioksidan. Suatu senyawa dikatakan mempunyai aktivitas antioksidan ketika adanya penangkapan radikal bebas melalui donor atom hidrogen dari gugus senyawa tersebut (Palanisamy *et al.*, 2011).

Flavonoid mempunyai kerangka dasar karbon yang terdiri dari 15 atom karbon, dimana dua cincin benzene (C_6) terikat pada suatu rantai propane (C_3) sehingga membentuk suatu susunan $C_6 - C_6 - C_6$. Susunan ini dapat menghasilkan tiga jenis struktur, yakni 1,3-diarilpropana atau flavonoid, 1,2-diarilpropana atau isoflavonoid, dan 1,1-diarilpropana atau neoflavonoid. Pengelompokan flavonoid dibedakan berdasarkan cincin heterosiklik-oksigen tambahan dan gugus hidroksilnya. Salah satu kelompok senyawa flavonoid adalah Quersetin yang memiliki lima gugus hidroksil yang mampu meredam radikal bebas DPPH (Palanisamy *et al.*, 2011).



Gambar 2.8 Struktur Flavonoid (Palanisamy *et al.*, 2011)

e. Daun Sukun sebagai Obat Antidiabet

Salah satu tanaman obat yang memiliki potensi bagi kesehatan yaitu *Artocarpus altilis* atau sukun yang sudah banyak digunakan dan dilaporkan memiliki banyak kegunaan. Daun sukun digunakan untuk mengobati penyakit diabetes melitus, hipertensi dan penyakit hati berat seperti sirosis (Dewi, Lotulung, Mozef, Risdian, & Darmawan, 2014).

Kemampuan daun sukun dalam mengobati beberapa penyakit kronis karena senyawa yang terkandung di dalamnya. Daun sukun mengandung beberapa senyawa yang berkhasiat bagi tubuh seperti polifenol, asam hidrosionat, tanin, quercetin dan artoindonesianin. Senyawa artoindonesianin dan quercetin merupakan kelompok senyawa turunan flavonoid yang berfungsi sebagai zat antioksidan dan banyak digunakan sebagai komponen aktif dalam obat-obatan (Dewi et al., 2014).

Sukun termasuk salah satu jenis tanaman yang memiliki efek antidiabetes. Penyelidikan ilmiah juga telah mengkonfirmasi kemanjuran tanaman sukun dalam menurunkan kadar gula darah penderita diabetes. Berbagai penelitian mengatakan flavonoid yang terdapat pada daun sukun diketahui sebagai salah satu jenis antioksidan yang tidak hanya berfungsi sebagai antikanker tetapi juga terbukti sebagai antidiabetik yang kuat. Turunan dari flavonoid yaitu 8-geranil-4',5,7 trihidroksiflavanon memiliki efek untuk menghambat enzim α -glukosidase. Dengan demikian, daun tanaman sukun berpotensi menurunkan kadar gula darah (Dewi et al., 2014).

13. Tanaman *Hibiscus Surattensis* L (Tamoenju)

a. Klasifikasi :

Kingdom	: Plantae (Tumbuhan)
Subkingdom	: Tracheobionta (Tumbuhan pembuluh)
Super Divisi	: Spermatophyta (Menghasilkan biji)
Divisi	: Magnoliophyta (Tumbuhan berbunga)
Subdivisi	: Angiospermae
Kelas	: Magnoliopsida
Sub Kelas	: Dilleniidae
Ordo	: Malvales
Famili	: Malvaceae (suku kapas-kapasan)
Genus	: <i>Hibiscus</i>
Spesies	: <i>Hibiscus surattensis</i> L



Gambar 2. 9. Tanaman *Hibiscus surattensis* L

b. Deskripsi

Bunga terdiri dari 5 helai daun kelopak yang dilindungi oleh kelopak tambahan (epicalyx) sehingga terlihat seperti dua lapis

lingkaran kelopak bunga. Mahkota bunga terdiri dari 5 lembar atau lebih jika merupakan hibrida. Bunga berbentuk terompet dengan diameter bunga sekitar 5 cm. hingga 20 cm. Putik (pistillum) menjulur ke luar dari dasar bunga. Bunga bisa mekar menghadap ke atas, ke bawah, atau menghadap ke samping. Pada umumnya, tanaman bersifat steril dan tidak menghasilkan buah. Tanaman berkembang biak dengan cara stek, pencangkokan, dan penempelan.

Tangkai putik berbentuk silinder panjang dikelilingi tangkai sari berbentuk oval yang bertaburan serbuk sari. Tanaman ini memiliki benang sari yang filamen seluruhnya bersatu dalam satu berkas/setukal (mono = satu, adelphus = tukul) sehingga membentuk tabung yang membungkus putik. Biji terdapat di dalam buah berbentuk kapsul berbilik lima. Pada umumnya tinggi tanaman sekitar 2 sampai 5 meter.

Daun berbentuk bulat telur yang lebar atau bulat telur yang sempit dengan ujung daun yang meruncing. Daun penumpu ini kecil berbentuk rambut tidak persisten (stipula), terdapat dipucuk tanaman mempunyai stamen membentuk satu tabung disebut staminal colloum jadi stamen ini yaitu daun yang berubah bentuk dan warna. Di daerah tropis atau di rumah kaca tanaman berbunga sepanjang tahun, sedangkan di daerah subtropis berbunga mulai dari musim panas hingga musim gugur.

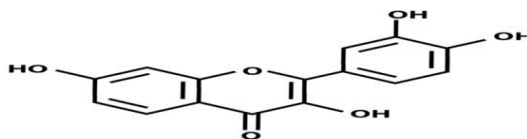
c. Kandungan Kimia

Daun, bunga, dan akar *Hibiscus rosa sinensis* mengandung flavonoida. Di samping itu daunnya juga mengandung saponin dan polifenol, bunga mengandung polifenol, akarnya juga mengandung tanin, saponin, skopoletin, cleomiscosin A, dan cleomiscosin C (Sasmita *et al*, 2017).

1) Flavonoid

Flavonoid merupakan salah satu kelompok senyawa metabolit sekunder yang paling banyak ditemukan di dalam jaringan tanaman. Flavonoid termasuk dalam golongan phenolic dengan struktur kimia C₆-C₃-C₆. Pelarut polar seperti etanol, metanol, etil asetat, atau campuran dari pelarut tersebut dapat digunakan untuk mengekstrak flavonoid dari jaringan tumbuhan (Sasmita *et al*, 2017).

Dalam aktivitasnya sebagai antidiabetes flavonoid bekerja dengan menurunkan kadar glukosa darah melalui kemampuannya sebagai zat antioksidan. Flavonoid bersifat protektif terhadap kerusakan sel β sebagai penghasil insulin serta dapat mengembalikan sensitivitas reseptor insulin pada sel dan bahkan meningkatkan sensitivitas insulin (Sasmita *et al*, 2017).

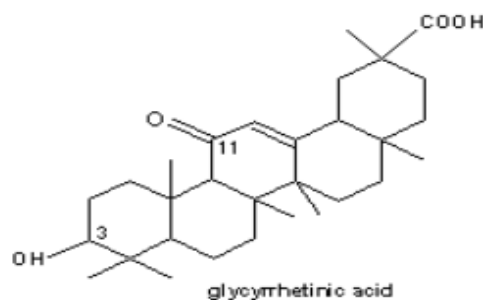


Gambar 2.10 Kerangka C₆-C₃-C₆ flavonoid (Redha, 2010)

2) Saponin

Saponin merupakan senyawa sekunder yang ditemukan pada banyak tanaman di bagian akar, kulit, daun, biji dan buah yang berfungsi sebagai sistem pertahanan. Keberadaan saponin dapat dicirikan dengan adanya rasa pahit, pembentukan busa yang stabil pada larutan cair dan mampu membentuk molekul dengan kolesterol. Saponin memiliki titik leleh 223°-224°C, dapat larut dengan mudah dalam larutan metanol, etanol, n-butanol, asam asetat glasial, dan piridin, tetapi tidak larut dalam eter, kloroform dan aseton (Prasetyo *et al*, 2016).

Saponin termasuk senyawa fitokimia yang dapat menghambat peningkatan kadar glukosa darah dengan menghambat glukogenesis melalui penurunan ekspresi G6Pase di hati. Saponin juga meningkatkan sensitivitas insulin dengan meningkatkan ekspresi adipisin, PPAR γ dan GLUT-4 di jaringan adipose (Prasetyo *et al*, 2016).



Gambar 2.11. Struktur saponin (Illing *et al*, 2017)

d. Kegunaan dan Khasiat

Daun *Hibiscus surattensis* L berkhasiat sebagai obat demam pada anak-anak, obat batuk, dan obat sariawan. Untuk obat demam pada anak-anak dipakai \pm 25 gram daun segar ditambah dengan air 2 sendok makan, ditumbuk sampai lumat, kemudian dibalurkan pada bagian dada punggung dan leher. Kembang sepatu banyak dijadikan tanaman hias karena bunganya yang cantik. Bunga digunakan untuk menyemir sepatu di India dan sebagai bunga persembahan. Di Tiongkok, bunga yang berwarna merah digunakan sebagai bahan pewarna makanan. Di Indonesia, daun dan bunga digunakan dalam berbagai pengobatan tradisional. Kembang sepatu yang dikeringkan juga diminum sebagai teh.

14. Tanaman *Melia azedarach* (Mindi)

a. Klasifikasi

Kerajaan : Plantae
Divisi : Magnoliophyta
Kelas : Magnoliopsida
Ordo : Sapindales
Famili : Meliaceae
Genus : Melia
Spesies : *Melia azedarach*



Gambar 2.12. Tanaman *Melia azedarach* (daun mindi)

b. Deskripsi

Mindi adalah tanaman pohon dari famili Meliaceae. Mindi juga dikenal sebagai renceh (Sumatera) dan gringging, mindi, cakra-cikri (Jawa). Tanaman ini dapat tumbuh setinggi 10m - 20m, biasanya ditanam di sisi jalan sebagai pohon pelindung, kadang-kadang juga merupakan pohon liar di daerah-daerah dekat pantai dan dapat ditemukan dari dataran rendah sampai pegunungan dengan ketinggian 1.100 m di atas permukaan laut.

Batang silindris, tegak, tidak berbanir, kulit batang (pepagan) abu-abu coklat, beralur membentuk garis-garis dan bersisik. Pada pohon yang masih muda memiliki kulit licin dan berlentisel, kayu gubal putih pucat, kayu teras coklat kemerahan. Daun majemuk ganda menyirip ganjil, anak daun bundar telur atau lonjong, pinggir helai daun bergerigi. Bunga majemuk malai, pada ketiak daun panjang malai 10-22 cm, warna keunguan, berkelamin dua (biseksual) atau bunga jantan dan bungan betina pada pohon yang sama.

Buah bulat atau jorong, tidak membuka, ukuran 2-4 cm x 1-2 cm, kulit luar tipis, licin, berkulit kering keriput, kulit dalam keras, buah

muda hijau, buah masak kuning, dalam satu buah umumnya terdapat 4-5 biji. Biji kecil 3,5 x 1,6 mm, lonjong, licin, warna coklat, biji kering warna hitam. Tinggi pohon sampai 30 m, panjang bebas cabang 20 m dan diameter sampai 185 cm (Badan Penelitian dan Pengembangan Kehutanan, 2007).

c. Kandungan Kimia

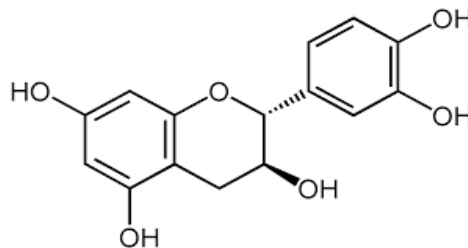
Senyawa yang terdapat dalam daun mindi Ahmed, et al., (2012) mengatakan bahwa senyawa yang terkandung pada daun mindi adalah alkaloid, tanin, saponin, fenolik, triterpenoid dan flavonoid, Senyawa ini berfungsi sebagai zat antifeedant dan repellent bagi hama sasaran dan sebagai antibakteri bagi kesehatan manusia. Senyawa yang dapat mengendalikan hama tersebut terdapat di semua bagian tanaman mindi, terutama di bagian daun yang sangat efektif sebagai pengendali hama dan penyakit.

Daun mindi banyak mengandung fenolik (Wade, 2013). Flavonoid pada daun mindi termasuk senyawa alam yang potensial sebagai insektisida karena memiliki rasa pahit yang dapat mengurangi nafsu makan atau antifeedant. Saponin juga banyak terdapat di bagian daun mindi. Tanin juga berfungsi sebagai zat antifeedant yang mempengaruhi kinerja pencernaan pada hama yang menyerang tanaman dan dapat menghambat pertumbuhan hama (Malang ngi, et al., 2012).

1) Tannin

Tannin merupakan suatu senyawa fenol yang terdiri dari gugus hidroksi dan beberapa karboksil. Tannin dapat dilarutkan oleh gliserol, air, hidroalkohol dan alkohol. Akan tetapi, tannin tidak dapat larut dalam petroleum, benzene dan eter. Tannin memiliki rumus molekul $C_{76}H_{52}O_{46}$, berat molekul 1701,22, dapat diidentifikasi menggunakan kromatografi, berwarna kuning atau kecoklatan. Tannin memiliki rasa asam dan sepat, tidak dapat mengkristal dan dapat mengendapkan protein larutannya (Noriko, 2013).

Tannin dapat meningkatkan sensitivitas insulin dan meningkatkan masukan glukosa ke dalam sel dengan memediasi jalur signaling insulin pada diabetes (Prasetyo *et al*, 2016).



Gambar 2.13. Struktur Tannin (Noriko, 2013).

d. Kegunaan dan Khasiat

Tanaman Mindi Tumbuhan mindi (*Melia azedarach L*) mempunyai khasiat yang serbaguna atau multipurpose spesies. Kulit batang dan daun dimanfaatkan sebagai obat sakit kepala, demam, antiseptik, peptisida dan obat kanker. Kulit mindi dipakai sebagai penghasil obat untuk mengeluarkan cacing usus. Kulit, daun dan akar

mindri telah digunakan sebagai obat rematik, demam, bengkak dan radang. Pernyataan diatas dipertegas oleh Sudharmono, (2014) bahwa tumbuhan mindri banyak dimanfaatkan untuk mengobati darah tinggi, sakit lambung, nyeri perut, jamur di kulit kepala, obat pencahar, perangsang muntah, peluruh kencing dan cacangan. Seluruh bagian tumbuhan berkhasiat sebagai pembunuh serangga.

15. Tanaman *Ruellia tuberosa* L (Daun Pecah Beling)

a. Klasifikasi

- Kingdom : Plantae (Tumbuhan)
Subkingdom : Tracheobionta (Tumbuhan pembuluh)
Super Divisi : Spermatophyta (Menghasilkan biji)
Divisi : Magnoliophyta (Tumbuhan berbunga)
Kelas : Magnoliopsida (berkeping dua / dikotil)
Sub Kelas : Asteridae
Bangsa : Scrophulariales
Famili /Suku : Acanthaceae
Genus / Marga : *Ruellia*
Spesies : *Ruellia tuberosa* L



Gambar 2.14 Tanaman *Ruellia tuberosa* L (daun pecah beling)

b. Deskripsi

Habitus *Ruellia tuberosa* L. / Daun Pletesan berupa herba tegak dengan tinggi mencapai ± 1 m dan memiliki banyak percabangan. Bunga Kencana Ungu (*Ruellia tuberosa* L.) *Ruellia tuberosa* L. / Daun Pletesan berasal dari Hindia Barat . Karena *Ruellia tuberosa* L dapat survive di berbagai kondisi lingkungan maka tanaman ini kini telah menyebar ke berbagai Negara. Tanaman pletesan atau kencana ungu tergolong tanaman herba karena tidak berkayu, memiliki ketinggian rentang 18 cm – 57 cm. Tanaman tumbuh didaerah semak, dipinggir selokkan atau dilahan yang tidak terawatt secara berkelompok.

Batangnya Berbentuk segiempat tumpul, berwarna hijau keunguan. permukaannya tertutup rambut- rambut yang halus dan pendek. Daunnya Tunggal, bersilang berhadapan, bentuk solet, ujung membulat, pangkal runcing, tepi bergigi, panjang 6-18 cm, lebar 3-9 cm, licin, pertulangan menyirip, hijau Daun berwarna hijau dan berbulu halus jika diraba, tersusun simple secara opposite dengan ukuran daun tinggi 17 cm hingga 4 cm dan lebar 8 cm hingga 3.5 cm. Sisi daun denticulate dan berada dalam bentuk obovate, ovale atau ovate tergantung usia tanaman.

Bunga memiliki $\emptyset \pm 4- 5$ cm, dengan tabung bunga yang panjangnya $\pm 5 - 6$ cm. Mahkota bunga yang sudah layu akan terlepas dari dasar bunga Mahkota: tipis berwarna ungu muda, berbentuk setengah lingkaran, berjumlah 5 helai dasarnya menyatu membentuk

tabung bunga. Putik: Berwarna putih keunguan hanya 1 buah . Kepala putik pipih melebar. Tangkai putik panjangnya ± 3 cm. Benang sari : Berwarna putih , 4 buah dengan tangkai sari yang menempel pada dinding tabung bunga, panjangnya $\pm 0,5 - 1$ cm. Kepala sari / Kotak sari berwarna putih dengan lebar : ± 1 mm, panjang : ± 6 mm. Serbuk sari : Berwarna putih, jumlahnya banyak, agak lengket. sehingga penyerbukannya melalui bantuan serangga (Entomogami). Kelopak Bunga : Berwarna hijau, 4 buah, panjangnya ± 3 cm, Kelopak bunga masih tetap ada hingga buah masak.

Bunga setelah dewasa akan mengalami pemecahan karpel membentuk buah capsule. Buah : Berbentuk tabung dengan ujung meruncing, ketika muda berwarna hijau dan akan berubah coklat ketika tua. Berukuran 2cm – 3 cm. Hal uniknya adalah tua akan pecah meletus dan terlepas serta terlempar dari tangkainya ketika didalam genangan air yang akan memperlihatkan biji tanaman dalam jumlah banyak (dalam bentuk agregat). Biji : Berbentuk bulat, pipih, berwarna coklat.

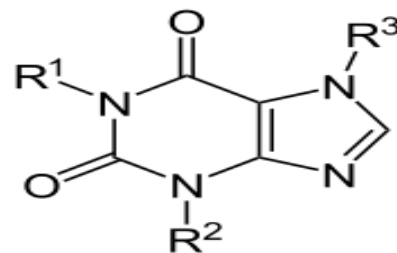
c. Kandungan Kimia

Kandungan kimia dari tanaman *Ruellia tuberosa* L. / Daun Pletesan adalah alkaloid, triterpenoid /steroid, flavonoid, fenolik, saponin, kumarin, zat warna kuinon.

1) Alkaloid

Alkaloid adalah golongan senyawa organik yang terbanyak ditemukan di alam. Hampir seluruh alkaloid berasal dari tumbuh-

tumbuhan dan tersebar luas dalam berbagai jenis tumbuhan tingkat tinggi (Widodo, 2007). Kandungan alkaloid yang terkandung dalam daun insulin diketahui dapat menstimulasi pengambilan glukosa pada sel β pankreas dan dapat mengurangi kerusakan oksidatif pada sel β pankreas (Prasetyo, 2016).

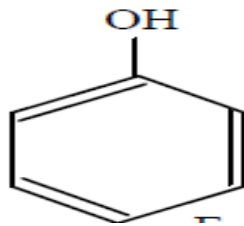


Gambar 2.15 Struktur Kimia Alkaloid (Harborne, 1987)

2) Fenolik

Fenolik adalah senyawa yang memiliki satu atau lebih gugus hidroksil (OH) yang mengikat cincin aromatis fenol. Fenol adalah cincin siklis rantai 6 yang bersifat basa karena memiliki gugus OH (bersifat basa) oki disebut juga bensena. Dalam beberapa hal senyawa fenol hampir sama dengan alkohol alifatis, dimana gugus OH berikatan dengan bensena. Gugus OH dipengaruhi oleh cincin bensena, ikatan Hidrogen agak labil sehingga membuat fenol bersifat asam lemah. Fenol merupakan komponen yang memiliki lebih dari 1 gugus hidroksil (OH) yang berikatan dengan cincin bensena. Komponen fenol merupakan hasil metabolisme tanaman, bisanya berada sebagai senyawa glikosida dan jarang berupa senyawa fenol bebas (Vermerris dan Ralph Nicholson, 2006).

Komponen Fenolik (chlorogenic, caffeic dan ferulic) yang merupakan antioksidan pada pasien Diabetes Melitus (DM) dapat meningkatkan sekresi insulin dan dapat memperbaiki sel β pankreas, karena antioksidan merupakan komponen aktif penting dalam regulasi metabolisme glukosa (Pahlawan dan Oktaria, 2016).



Gambar 2.16. Struktur Dasar Kimia Fenolik (Illing *et al*, 2017)

d. Kegunaan dan Khasiat

Ruellia tuberosa L. / Daun Pecah Beling yang merupakan tanaman asli Hindia barat ini kini telah menyebar ke berbagai Negara . Dalam pengobatan tradisional, *Ruellia tuberosa L* telah digunakan sebagai diuretic, anti-diabetes, antipyretic, analgesic, antihypertensive, serta antidotal agen. (Ullah, 2012) .

Daun dan akar tumbuhan pecah beling (*Ruellia tuberosa L*) mengandung saponin. Saponin merupakan kelompok senyawa dalam bentuk glikosida terpenoid atau steroid. daunnya juga mengandung polifenol dan akarnya mengandung flavonoida. Ekstrak *Ruellia tuberosa L* dapat berperan sebagai hydrogen atau electron donor dan bereaksi dengan radikal bebas, mengubahnya kedalam produk yang lebih stabil sehingga mampu menghentikan reaksi rantai radikal tersebut. Aktivitas antioksidan dari *Ruellia tuberosa L* merupakan

sumber alami phenolic antioksidan untuk antioksidan nutraceutical. Akar tanaman ini merupakan akar tnggal yang telah menebal sehingga terlihat seperti modifikasi akar umbi.

16. Tanaman *Balanites aegyptiaca* (Tanggal Gurun)

a. Klasifikasi

Kingdom : Plantae

Division : Magnoliophyta

Class : Magnoliopsida

Order : Sapindales

Family : Zygophyllaceae

Genus : *Balanites* Delile

Species : *Balanites aegyptiaca* (L.) Delile



Gambar 2.17. Tanaman *Balanites aegyptiaca* (L.) Delile

b. Deskripsi

Balanites aegyptiaca Del., Juga dikenal sebagai 'Tanggal Gurun' dalam bahasa Inggris, anggota keluarga Zygophyllaceae, adalah salah satu spesies tanaman liar yang paling umum tetapi terabaikan di daerah lahan kering Afrika dan Asia Selatan. Ini pohon adalah tanaman asli

Afrika dan bagian dari Timur Tengah. Di India, ini terutama ditemukan di Rajasthan, Gujarat, Madhya Pradesh, dan Deccan. Ini adalah salah satu pohon yang paling umum di Senegal. Pohon ini dapat ditemukan di banyak jenis habitat, mentolerir berbagai jenis tanah, dari pasir hingga tanah liat berat, dan tingkat kelembaban iklim (Ezzat, Motaal, Abdel, & El, 2017).

Semak berduri atau pohon hingga setinggi 10 m. Mahkota bundar, dalam satu atau beberapa massa berbeda. Batang pendek dan sering bercabang dari dekat pangkalan. Kulit coklat tua sampai abu-abu, sangat pecah. Cabang-cabang dipersenjatai dengan duri kuning atau hijau kekar hingga 8 cm. Daun dengan dua selebaran terpisah; selebaran obovate, asimetris, panjang 2,5 hingga 6 cm, hijau cerah, kasar, dengan rambut halus saat muda. Bunga di fasikula di daun axils, dan harum, hijau kekuningan. Buahnya agak panjang, berbatang sempit, panjang 2,5 hingga 7 cm, diameter 1,5 hingga 4 cm. Buah muda berwarna hijau dan tomentose, menguning dan gundul saat dewasa. Bubur kertas pahit-manis dan bisa dimakan. Benih adalah piren (batu), panjang 1,5 hingga 3 cm, berwarna coklat muda, berserat, dan sangat keras. Itu membuat 50 hingga 60% dari buah. Ada 500 hingga 1.500 biji kering dan bersih per kg. Bunganya kecil, tidak mencolok, hermafrodit, dan diserbuki oleh serangga. Biji disebarkan oleh pencernaan oleh burung dan hewan. Pohon itu mulai berbunga dan

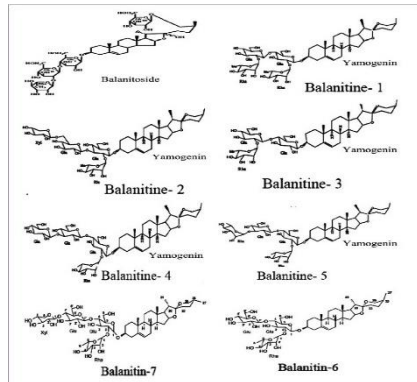
berbuah pada usia 5 hingga 7 tahun dan produksi benih maksimum adalah ketika pohon berusia 15 hingga 25 tahun.

c. Kandungan Kimia

Daunnya mengandung saponin, furanocoumarin, dan flavonoid yaitu quercetin 3-glucoside, quercetin-3-rutinoside; 3-glucoside, 3-rutinoside, 3-7-diglucoside dan 3-rhamnogalactoside dari isorhamnetin.

Mesocarp buah mengandung protein 1,2 hingga 1,5% dan gula 35 hingga 37%, asam organik 15%, konstituen lain seperti 3-rutinoside dan 3-rhamnogalactoside, diosgenin, ia juga mengandung campuran 22R dan 22S epimer. dari 26- (O- β -D-glucopyranosyl) -3- β - [4-O- (β -D glucopyranosyl) -2-O- (α -L-rhamnopyranosyl) - β -D glucopyranosyloxy] -22 , 26-dihydroxyfurost-5-ene. Namun, kernel mengandung turunan xylopyranosyl dari saponin di atas yang ada di mesocarp. Balanitoside (furostanol glikosida) dan 6-methyldiosgenin, balanitin-3 (spirostanol glikosida) telah dilaporkan dari buah-buahan (mesocarp) dari *B. aegyptiaca*. Balanitin-6 dan -7: Diosgenyl saponin, dua glikosida kehamilan yaitu pregn-5-ene-3 β , 16 β , 20 (R) -triol 3-O- (2,6-di-O- α - 1-rhamnopyranosyl) - β -d-glucopyranoside (balagyptin), dan pregn-5-ene-3 β , 16 β , 20 (R) -triol 3-O--d-glucopyranoside, hidrokarbon rantai panjang. Kernel mengandung 45,0 hingga 46,1% minyak dan protein (32,4%), minyak terutama mengandung asam palmitat, stearat, oleat, dan linoleat yang merupakan asam lemak utama.

Biji buah *B. aegyptiaca* L. ditemukan mengandung enam diosgenin glukosida termasuk di-, tri-, dan tetraglukosida (Chalemagne et al. 2008).



Gambar 2.18 Struktur Kimia *Balanites aegyptiaca* (L.)

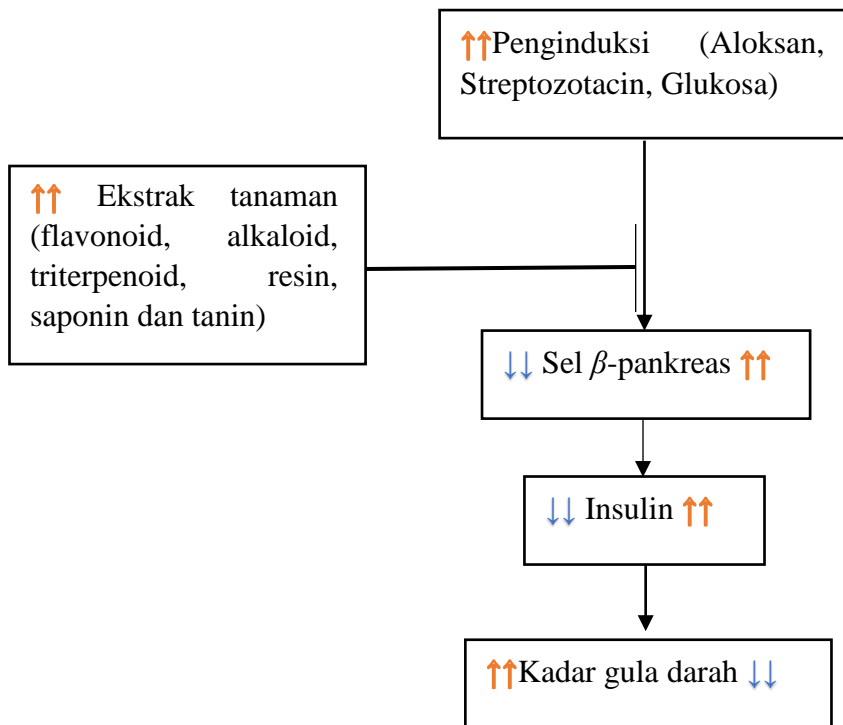
d. Aktivitas Antidiabetes

Saponin murni, yang diekstrak dari mesocarp buah balanite, dan ekstrak air telah dilaporkan sebagai agen hipoglikemik ketika diuji pada tikus albino dalam dosis konsentrasi yang berbeda dan Daonil (sebagai obat standar). Ini juga melaporkan bahwa itu menghambat pertumbuhan *Escherichia coli* pada tikus. Ekstrak mesocarp dari buah *B. aegyptiaca* dalam air dilaporkan memiliki efek antidiabetik pada tikus diabetes yang diinduksi streptozotocin (George et al. 2006).

Survei literatur ekstensif mengungkapkan bahwa 'tanggul gurun' memiliki sejarah panjang penggunaan tradisional untuk berbagai macam penyakit. Telah dibuktikan secara eksperimental bahwa *B. aegyptiaca* Del memiliki antioksidan, antimikroba, antikanker, diuretik, hipokolesterolemia, penyembuhan luka, antivirus, antidiabetik, hepatoprotektif, larvikidal nyamuk, antiinflamasi dan analgesik,

antivenin, antelmintik, aktivitas antioksidan cum kardioprotektif, antioksidan dan sifat antinociceptive. Kulit pohon, buah-buahan, biji-bijian, minyak biji, dan daun tanaman ini banyak digunakan dalam pengobatan tradisional. Dalam beberapa tahun terakhir, penekanan penelitian telah pada pemanfaatan obat-obatan tradisional yang telah lama dan terbukti mampu mengobati berbagai penyakit. Jadi, penelitian lebih lanjut perlu dilakukan untuk mengeksplorasi *B. aegyptiaca* Del untuk potensinya dalam menyembuhkan dan mengobati penyakit (Wani et al. 2010).

B. Kerangka Teori



Gambar 2.19 Kerangka Teori

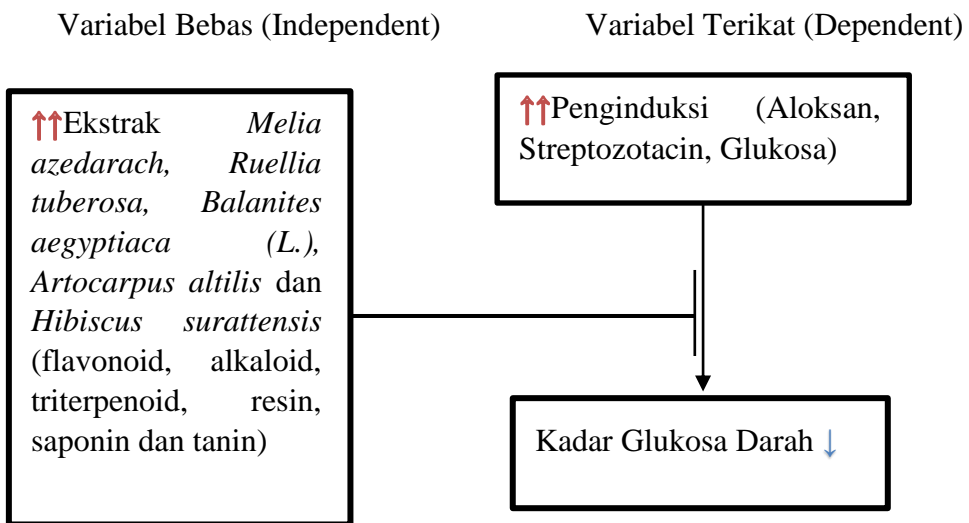
Keterangan :

↑↑: Peningkatan

↓↓: Penurunan

⊥: Menghambat

C. Kerangka Konsep



Gambar 2.20 Kerangka Konsep

Keterangan :

↑↑: Peningkatan

↓: Penurunan

⊥: Menghambat