

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Landasan Teori

2.1.1 Diabetes Mellitus

Diabetes melitus merupakan suatu penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya (Henderina, 2010). Menurut PERKENI (2011) seseorang dapat didiagnosa diabetes melitus apabila mempunyai gejala klasik diabetes melitus seperti poliuria, polidipsi dan polifagi disertai dengan kadar gula darah sewaktu ≥ 200 mg/dl dan gula darah puasa ≥ 126 mg/dl.

Diabetes melitus secara umum terjadi karena adanya proses patogenesis. Ini bersamaan dengan rusaknya autoimun pada sel beta di pankreas yang menyebabkan berkurangnya produksi insulin hingga menjadi abnormal yang menghasilkan resistensi terhadap kerja insulin. Dasar dari ketidaknormalan metabolisme karbohidrat, lemak dan protein pada penderita diabetes merupakan akibat dari berkurangnya kerja insulin pada jaringan. Berkurangnya hasil kerja insulin adalah dari tidak cukupnya sekresi insulin dan atau kurangnya respon jaringan terhadap insulin dalam jalur kompleks kerja hormon. Penurunan sekresi insulin dan resistensi kerja insulin sering terjadi pada pasien yang sama itu menjadi tidak jelas apa kelainannya, jika hanya salah satu saja, penyebabnya adalah hiperglikemia.

Gejala hiperglikemia meliputi poliuria, polidipsia, penurunan berat badan, kadang dengan polipagia dan penglihatan kabur. Melambatnya pertumbuhan dan kerentanan terhadap infeksi tertentu juga dapat menyertai penderita hiperglikemia kronik.

Komplikasi jangka panjang dari diabetes meliputi retinopati dengan potensi hilangnya penglihatan; nefropati yang menyebabkan gagal ginjal; neuropati perifer dengan risiko ulkus kaki, amputasi dan sendi Charcot dan neuropati otonom yang menyebabkan gejala gastrointestinal, Genitourinari, kardiovaskuler dan disfungsi seksual. Glikasi protein jaringan dan makromolekul lainnya serta kelebihan produksi senyawa poliol dari glukosa adalah salah satu mekanisme berpikir untuk menghasilkan kerusakan jaringan dari hiperglikemia

kronis. Pasien dengan diabetes memiliki peningkatan komplikasi atherosklerosis, pembuluh darah perifer, penyakit serebrovaskular. Hipertensi, kelainan metabolisme lipoprotein dan penyakit periodontal sering ditemukan pada penderita diabetes. Dampak emosional dan sosial diabetes dan tuntutan terapi dapat menyebabkan disfungsi psikososial yang signifikan pada pasien dan keluarganya.

2.1.2 Gejala Diabetes Melitus

Gejala umum yang timbul pada penderita Diabetes Melitus diantaranya sering buang air (Poliuria) dan terdapat gula pada air seninya (Glukosuria) yang merupakan efek langsung kadar glukosa darah yang tinggi (melewati ambang batas ginjal). Poliuria mengakibatkan penderita merasa haus yang berlebihan sehingga banyak minum (Polidipsia). Poliuria juga mengakibatkan (Polifagi) sering lapar, kadar glukosa darah yang tinggi pada penderita diabetes mellitus tidak sepenuhnya diserap oleh sel-sel jaringan tubuh. Penderita akan kekurangan energy, mudah lelah dan berat badan terus menurun. (Purwatresna, 2012)

2.1.3 Diagnosis Diabetes Melitus

Diabetes Melitus dapat didiagnosis dengan cara sebagai berikut (Dalimartha, 2006):

1. Seseorang dikatakan penderita Diabetes Melitus jika kadar glukosa darah ketika puasa > 120 mg/dl atau memiliki kadar glukosa darah 200 mg/dl (2 jam setelah minum larutan yang mengandung glukosa 75 gram).
2. Seseorang dikatakan terganggu toleransi glukosanya, jika kadar glukosa darah ketika puasa 100 – 125 mg/dl atau memiliki kadar glukosa darah 140 – 199 mg/dl (2 jam setelah minum larutan yang mengandung glukosa 75 gram).
3. Seseorang dikatakan normal (tidak menderita diabetes mellitus), jika kadar glukosa darah ketika puasa < 110 mg/dl dan kadar glukosa darah 2 jam setelah makan \leq 140 mg/dl.

2.1.4 Tipe Diabetes Melitus

Ada 3 jenis tipe Diabetes mellitus (Ulya, 2012):

1. Diabetes Melitus Tipe I (*insulin dependent diabetes melitus = IDDM*)

Diabetes melitus tipe I (*insulin dependent diabetes mellitus = IDDM*) adalah tipe diabetes yang disebabkan sel pankreas yang menghasilkan insulin mengalami kerusakan. Akibatnya, sel-sel β pada pankreas tidak dapat mensekresi insulin atau jika dapat mensekresi insulin, hanya dalam jumlah kecil. Kerusakan pada sel-sel β pada pankreas disebabkan oleh peradangan pada pankreas (pankreatitis) yang dapat disebabkan oleh infeksi virus atau akibat endapan besi pada pankreas (hemokromatosis atau hemosiderosis). Akibat sel-sel β pada pankreas tidak dapat membentuk insulin maka penderita tipe I ini selalu tergantung pada insulin. Tipe ini paling banyak menyerang orang muda di bawah umur 30 tahun. Kadang-kadang tipe ini juga dapat menyerang segala umur. Gejala diabetes melitus tipe I dapat berkembang secara cepat dalam waktu satu minggu atau beberapa bulan.

2. Diabetes Melitus Tipe II (*non-insulin dependent diabetes melitus = NDDM*)

Diabetes melitus tipe II (*non-insulin dependent diabetes melitus = NDDM*) adalah tipe II sel sel β pancreas yang tidak rusak, walaupun mungkin hanya terdapat sedikit yang normal sehingga masih bisa mensekresi insulin, tetapi dalam jumlah kecil sehingga tidak cukup untuk memenuhi kebutuhan tubuh. Biasanya, penderita tipe ini adalah orang dewasa gemuk di atas 40 tahun, tetapi kadang-kadang juga menyerang segala umur. Biasanya, penderitanya mempunyai anggota keluarga yang juga menderita diabetes. Sifat dari gen yang menyebabkan diabetes tipe ini belum diketahui. Sekitar 25% penderita diabetes tipe II mempunyai riwayat penyakit keluarga. Gejala diabetes tipe II lebih bertingkat dan tidak muncul selama bertahun-tahun setelah serangan penyakit. Dari hasil penelitian, penderita diabetes melitus tipe II sebesar 90 – 95% dari kasus diabetes melitus yang ada.

3. Diabetes Melitus Gestasional

Diabetes Melitus gestasional adalah seseorang yang baru menderita penyakit diabetes melitus ketika hamil. Sebelumnya, kadar glukosa darah selalu normal Diabetes melitus gestasional merupakan jenis *non-insulindependent*,

Diabetes melitus gestasional bisa pula dideteksi pertama kali selama kehamilan namun setelah melahirkan kadar glukosa darah normal kembali. Diagnosis diabetes melitus pada kehamilan harus menyiagakan dokter atau ahli kebidanan dan penyakit kandungan karena beresiko tinggi terhadap kehamilan dan kebutuhan sesudah melahirkan akan penilaian ulang serta pengklasifikasian lebih tepat jenis dan keparahan intoleransi glukosa dan memperkirakan perkembangan berikutnya menjadi diabetes klinis.

Kriteria diagnosa diabetes melitus karena malnutrisi atau MRDM (*Malnutrition Related Diabetes Melitus*) jika ada 3 gejala dari 6 kemungkinan berikut, diabetes melitus pada usia 15 – 40 tahun, tampak gejala malnutrisi seperti misalnya badan kurus (berat badan < 80% berat badan idiel), diperlukan insulin untuk regulasi diabetes melitus dan menaikkan berat badan, nyeri perut berulang, ada tanda-tanda malabsorpsi makanan, dan diduga ada klasifikasi pancreas. Golongan diabetes melitus ini banyak dijumpai pada negara negara berkembang kawasan tropis yang sebagian penduduknya masih berpendapatan perkapita rendah dan negara miskin Afrika (karena kekurangan gizi) dan sampai sekarang masih dijadikan bahan penelitian para ahli kedokteran (Tobing, 2008).

Pada diabetes melitus tipe ini disebabkan oleh berbagai kelainan genetik spesifik (kerusakan genetik sel β pankreas dan kerja insulin), gangguan fungsi eksokrin melibatkan pankreas, gangguan endokrin (akromegali, Sindrom *Cushing*, *hipertiroidisme*), pengaruh obat-obatan, bahan kimia, infeksi. Epinefrin menghambat pemasukan glukosa oleh otot, sedangkan kortisol membatasi penggunaan glukosa dengan menghambat asupan ke otot, disamping itu meningkatkan produksi glukosa dengan merangsang glukogenesis (Betz, 2009).

2.1.5 Terapi Diabetes Melitus

Terapi diabetes melitus pada prinsipnya bukan membuat diabetes melitus sembuh tapi bertujuan mengembalikan metabolisme glukosa dalam darah menjadi normal, sehingga penderita merasa aman dan sehat disamping mencegah atau memperlambat timbulnya komplikasi, dan yang lebih penting mendidik penderita dalam pengetahuan dan motivasi agar dapat merawat sendiri penyakitnya. Terapi penatalaksanaan diabetes melitus dibagi menjadi terapi primer dan terapi sekunder yang masing masing mencakup hal sebagai berikut (Mistra, 2008).

2.1.5.1 Terapi Primer.

Untuk memperkecil resiko makin parahnya penyakit dan menurunkan resiko komplikasi diabetes melitus sejak awal kemungkinan timbulnya komplikasi kronis harus dicegah (Tobing, 2008). Hal utama dalam mengelola penyakit diabetes melitus selalu berkenaan dengan pola makan, latihan jasmani dan pola hidup (Mistra, 2008).

1. Diet

Terapi nutrisi direkomendasikan bagi semua penderita diabetes melitus. Untuk pasien dengan diabetes tipe I fokus pengaturan insulin, dengan keseimbangan diet untuk mencapai dan memelihara berat badan. Penderita tipe II sering membutuhkan kalori untuk membatasi kehilangan berat badan. *Indek glikemik pangan (IGP)* adalah tingkatan makanan yang berpengaruh terhadap kadar glukosa darah dengan kisaran 0 – 100. Indek ini merupakan ukuran seberapa banyak kenaikan kadar gula darah seseorang dalam 2-3 jam setelah mengkonsumsi makanan (Ruslianti, 2008). Makanan yang mengandung karbohidrat tinggi terutama karbohidrat yang mudah dipecah menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah yang tinggi, sedangkan karbohidrat kompleks pada umumnya lebih lambat dicerna untuk menghasilkan glukosa, sehingga indek glikemik pangan lebih rendah dari karbohidrat sederhana. Bagi penderita diabetes dianjurkan memilih jenis dan jumlah karbohidrat yang tepat untuk mengendalikan kadar gula darahnya, sehingga tingkat kadar glukosa darah dapat terkontrol dalam batas aman (Mistra, 2008).

2. Olahraga Teratur

Olahraga teratur merupakan hal yang harus dan perlu bagi pengidap diabetes melitus. Olahraga akan membakar lemak dan meningkatkan metabolisme jaringan serta menambah kekuatan otot, saraf dan tulang (Fox, 2010). Gerakan yang dilakukan saat olahraga memerlukan tenaga yang sumbernya dari glukosa. Olahraga teratur berarti proses pembakaran glukosa juga teratur, dengan cara ini diharapkan distribusi glukosa dari dalam darah ke otot dipercepat sehingga kelebihan glukosa dalam darah lebih terkontrol (Tobing, 2008). Program latihan olahraga bagi penderita diabetes terutama tipe II dengan

melakukan latihan gerak 150 t perminggu atau 30 t lima kali seminggu. Jenis latihan tersebut adalah berjalan cepat, renang, bersepeda atau gim (Fox, 2010).

3. Gaya dan Sikap Hidup

Hindari stress dengan gaya hidup yang lebih santai, tanamkan selalu pikiran positif agar pikiran tidak terbebani (Tobing, 2008). Hindari merokok dan mengkonsumsi alkohol untuk menghindari komplikasi pada diabetes kronik. Makan teratur dengan porsi yang cukup dan tidak berlebihan (Ruslianti, 2008)

2.1.5.2 Terapi Sekunder

Terapi sekunder merupakan terapi medis mengatasi diabetes melitus menggunakan obat-obatan yang bersifat antidiabetes yang sering disebut obat hipoglikemik oral (OHO) digunakan untuk mengurangi kadar glukosa darah dan diberikan peroral pada penderita diabetes mellitus. Obat hipoglikemik oral hanya digunakan untuk mengobati beberapa individu dengan diabetes melitus tipe II. Cara kerja obat-obat ini menstimulasi pelepasan insulin dari sel beta pankreas atau pengambilan glukosa oleh jaringan perifer. Antidiabetik oral tidak diindikasikan pada penderita yang cenderung mendapat ketoasidosis.

Obat-obatan peroral yang lazim digunakan untuk pengobatan diabetes melitus adalah:

1. Sulfonilurea

Sulfonilurea banyak digunakan untuk mengobati diabetes tipe II (diabetes tidak tergantung insulin). Obat golongan sulfonilurea mempunyai efek utama meningkatkan sekresi insulin oleh sel β Langerhans di pankreas. Cara kerjanya, mengikat reseptor sulfonilurea (SUR I) di sel β , sehingga memicu depolarisasi membran sel β dan mendorong sekresi insulin. Sulfonilurea dan reflaglinit menutup kanal K_{ATP} , menyebabkan depolarisasi sel β dan meningkatkan pelepasan insulin. Efek samping yang perlu diperhatikan adalah kadar glukosa darah terlalu rendah. Glipizid dan glikazid mempunyai waktu paruh yang relatif singkat dan biasanya diberikan pertama sekali dalam pengobatan diabetes melitus tipe II.

Akibat golongan-golongan sulfonilurea dan biasanya bersifat ringan dan hilang sendiri setelah obat dihentikan, Glibenklamid secara reaktif mempunyai efek samping yang rendah. Setelah pemberian oral diabsorpsi

dengan cepat dan baik, terikat 99% pada protein plasma. Waktu paruh plasma 2,5 jam, masa kerja 15 jam, efektif dengan pemberian tunggal, dosis sehari 3,5-10,5 mg. Bila pemberian dihentikan, obat akan bersih dari serum sesudah 36 jam. Glibenklamid mempunyai masa paruh 4 jam pada pemakaian akut. Tetapi pada pemakaian jangka lama >12 minggu masa paruh memanjang sampai 12 jam. Karena itu dianjurkan untuk memakai obat glibenklamid 1 kali sehari. Glibenklamid menurunkan kadar glukosa darah puasa lebih besar daripada glukosa sebelum makan, masing-masing sampai 36% dan 21%. Glibenklamid mengandung tidak kurang dari 99% dan tidak lebih dari 101% $C_{22}ClN_3O_5S$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. Pemerian: serbuk hablur putih, tidak berbau, atau hampir tidak berbau. Glibenklamid praktis tidak larut air dan dalam eter, sukar larut dalam etanol dan dalam metanol, larut dalam kloroform. Sifat khusus glibenklamid antara lain mempunyai sifat hipoglikemik yang kuat sehingga para penderita harus selalu diingatkan jangan sampai melewatkan jadwal makannya, efek hipoglikemik bertambah jika diberikan sebelum makan, serta mempunyai efek antiagregasi trombosit dan dalam batas-batas tertentu masih dapat diberikan pada penderita dengan kelainan faal hati dan ginjal.

2. Biguanid

Senyawa biguanid terbentuk dari dua molekul guanidin dengan kehilangan satu molekul amonia. Penyerapan biguanid oleh usus baik sekali dan obat ini dapat digunakan bersamaan dengan insulin atau sulfonilurea. Sebagian besar penderita diabetes yang gagal dengan sulfonilurea dapat ditolong dengan biguanid. Biguanid menghasilkan rasa yang tidak enak, pahit atau seperti logam pada lidah, menghilangkan selera makan, menimbulkan rasa mual dan rasa tidak nyaman pada perut. Selain itu juga menyebabkan rasa tidak bersemangat, rasa lemah pada otot dan penurunan berat badan yang berlebihan pada sebagian orang.

Obat-obatan kelompok biguanid adalah metformin. Obat golongan ini mempunyai efek utama mengurangi produksi glukosa hati. Mekanisme kerja obat ini adalah menstimulasi glikolisis secara langsung dalam jaringan dengan meningkatkan eliminasi glukosa dari saluran cerna dengan meningkatkan perubahan glukosa menjadi laktat oleh eritrosit dan menurunkan kadar glukagon plasma (Katzung, 2010).

3. Inhibitor Alfa-Glukosidase

Contoh dari kelompok inhibitor alfa-glukosidase adalah *akarbose*. Obat ini merupakan penghambat kompetitif alfa-glukosidase usus, memodulasi pencernaan post prandial dan absorpsi polisakarida dan disakarida. Mekanisme kerja hambatan enzim adalah meminimalkan pencernaan pada usus bagian atas dan menunda pencernaan (dan juga absorpsi) polisakarida dan disakarida yang masuk pada usus kecil bagian distal sehingga dapat menurunkan glukosa darah setelah makan sebanyak 45 - 69 mg/dl dan menciptakan efek hemat insulin. Sasaran afinitas kerja akarbose ini adalah *sufrase*, *maltase*, *glycoamylase*, *dextranasedan isomaltase*. Dalam duodenum zat ini berkhasiat menghambat enzim glukosidase yang perlu untuk perombakan polisakarida dari makanan menjadi monosakarida. Dengan demikian pembentukan dan penyerapan glukosa diperlambat, sehingga fluktuasi gula darah menjadi kecil (Katzung, 2010). Efek samping dari obat ini adalah flatulensi, kejang usus, diare, rasa nyeri pada abdominal, hal ini diakibatkan karena penumpukan hidrat arang yang tidak dicerna di kolon, dan peningkatan penguraiannya oleh flora usus dengan pembentukan gas. Akarbose tersedia dalam bentuk tablet 50 dan 100 mg. Dosis awal yang direkomendasikan yaitu 50 mg 2 kali sehari, secara bertahap ditingkatkan 100 mg 3 kali sehari (Vita Health, 2006).

4. Thiazolidinedione

Thiazolidinedione adalah golongan obat baru yang mempunyai efek farmakologis meningkatkan sensitivitas insulin. Obat ini bekerja pada otot, lemak dan liver untuk menghambat pelepasan glukosa dari jaringan penyimpanan sumber glukosa darah tersebut. *Glitazon* (thiazolidinedione) meningkatkan sensitivitas terhadap insulin dengan terikat pada reseptor PPAR- γ nuklear, meningkatkan transkripsi gen gen tertentu yang sensitif terhadap. Golongan obat thiazolidinedione dapat digunakan bersama sulfonilurea, insulin dan metformin untuk menurunkan kadar glukosa dalam darah. Obat golongan ini tidak mendorong pankreas untuk meningkatkan pelepasan insulin seperti sulfonilurea, tetapi penurunan kadar glukosa darah dan insulin dengan menaikkan kepekaan bagi insulin dari otot, jaringan, lemak dan hati. Obat ini khusus dianjurkan sebagai obat tambahan pada pasien diabetes melitus tipe I yang perlu diobati dengan insulin (Katzung, 2010)

5. Meglitinida

Bekerja pada pankreas seperti kelompok sulfonilurea, tetapi dengan cara kerja yang berbeda. Obat ini harus diminum tepat sebelum makan dan karena reabsorbsinya cepat, mencapai kadar puncak dalam 1 jam, ekskresinya juga cepat sekali. Contoh dari obat ini adalah *Repaglinida* (Novonorm®). *Repaglinide* merupakan senyawa aktif golongan ini, diindikasikan untuk mengontrol perjalanan glukosa pasca-prandial. Meglitinide digunakan hati-hati pada pasien gangguan fungsi hati (Katzung, 2010).

6. Insulin

Insulin (bahasa Latin *insula*, "pulau", karena diproduksi di Pulau-pulau Langerhans di pankreas) adalah sebuah hormon yang mengatur metabolisme karbohidrat. Insulin merupakan suatu polipeptida yang dibangun dari 51 asam amino, disusun dalam dua rantai peptida, rantai A (21 asam amino), satu jembatan disulfida, dan rantai B (30 asam amino). Selain merupakan "efektor" utama dalam homeostasis karbohidrat, hormon ini juga ambil bagian dalam metabolisme lemak (trigliserida) dan protein, hormon ini memiliki properti anabolik.

Insulin menyebabkan sel (biologi) pada otot dan adiposit menyerap glukosa dari sirkulasi darah melalui transporter glukosa GLUT1 dan GLUT4 dan menyimpannya sebagai glikogen di dalam hati dan otot sebagai sumber energi. Insulin umumnya diberikan dengan suntikan dibawah kulit (subkutan). Pada keadaan khusus diberikan pada jaringan otot (intra muscular) atau pembuluh darah (intravena) (Vita Healt, 2006). Penyuntikan insulin melalui subkutan diberikan pada sudut 90° berapapun panjang jarumnya (8 – 12, 7 mm). Untuk memastikan bahwa insulin dihantarkan ke jaringan subkutan dan bukan ke otot, perlu menaikkan lipatan kulit bagi sebagian besar individu (Brooker, 2009). Insulin hirup (Exubera®) masih terbatas dijual belikan pada umum. Ukuran alat hirup tersebut jauh lebih besar dari alat hirup untuk asma. Jumlah insulin yang harus dihirup lebih banyak 10 kali dari insulin suntik. Paru-paru penderita akan mengalami kerusakan karena menghirup insulin dalam jumlah banyak (Fox, 2010)

2.1.6 Daun Insulin

1. Tumbuhan insulin (*Tithonia diversifolia* (Hemsley) A. Gray)

Tumbuhan insulin disebut juga dengan nama kembang bulan atau yakon, merupakan tumbuhan perdu tegak yang dapat mencapai tinggi 9 meter, bertunas dan merayap dalam tanah. Umumnya tumbuhan ini tumbuh liar di tempat-tempat curam, misalnya di tebing-tebing, tepi sungai dan selokan. Tumbuhan insulin ini tumbuh dengan mudah ditempat dengan ketinggian 5 - 1500 meter di atas permukaan laut, juga merupakan tumbuhan tahunan yang menyukai tempat-tempat terang dan tumbuh di tempat yang terkena sinar matahari langsung.

Daun Insulin (*Tithonia diversifolia* (Hemsly) A Gray) atau sering juga disebut dengan daun "pahitan" merupakan tanaman asal pegunungan. Daun insulin secara tradisonal digunakan untuk obat sakit perut, kembung, deare, anti radang (*antiinflamasi*) dan penurun kadar glukosa darah. Bagian tanaman yang sering digunakan adalah daun, akar dan batang.



Gambar 2.1 Tumbuhan Daun Insulin (*Tithonia diversifolia* (Hemsley) A. Gray)

Daun tunggal dan berseling, dengan panjang 26 - 32 cm dan lebar 15 - 25 cm. Bagian ujung dan pangkal daun runcing, tepi daun bergerigi, pertulangan menyirip, dan berwarna hijau. Bunga merupakan bunga majemuk, di ujung ranting, tangkai bulat, kelopak bentuk tabung. Perbungaan muncul di ketiak daun atau ujung percabangan, kepala sari berwarna hitam dan di bagian atasnya berwarna kuning. Buah kotak berbiji bulat dan keras. Jika masih muda berwarna

hijau setelah tua berwarna coklat. Bijinya bulat, keras, dan berwarna coklat. Akarnya berupa akar tunggang berwarna putih kotor (Hidayat dan Napitupulu, 2015).

Sistematika Daun Insulin (*Tithonia diversifolia* (Hemsley) A. Gray) seperti tertulis dibawah ini (Tjitrosoepomo, 2013)

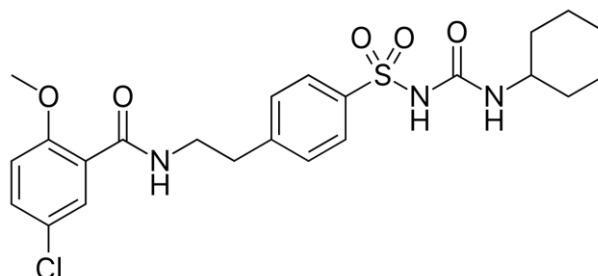
Kingdom	: <i>Plantae</i>
Divisi	: Spermatophyta
Subdivisi	: Angiospermae
Class	: Dicotyledoneae
Ordo	: Asterales
Familia	: Asteraceae
Genus	: <i>Tithonia</i>
Spesies	: <i>Tithonia diversifolia</i> (Hemsley) A. Gray.

3. Kandungan Kimia dan Kegunaan Daun Insulin (*Tithonia diversifolia* (Hemsley) A. Gray)

Daun insulin (*Tithonia diversifolia* (Hemsley) A Gray) mengandung senyawa alkaloid, terpenoid, saponin, tanin dan polifenol. Daun insulin dapat digunakan untuk antidiabetes, antivirus, antimalaria, liver, radang tenggorokan serta penggunaannya sebagai pestisida (Amanatie dan Eddy, 2015)

Menurut Sasmita dkk.(2017) daun Insulin (*Tithonia diversifolia*(Hemsley) A Gray) mengandung senyawa alkaloid, terpenoid, saponin, tanin dan polifenol yang berpotensi sebagai anti oksidan dan pengobatan diabetes mellitus.

2.1.7 Glibenklamid



Gambar 2.2. Struktur Kimia Glibenklamid

Glibenklamide atau glyburide adalah obat yang digunakan pada penderita diabetes untuk mengendalikan kadar gula (glukosa) darah yang tinggi. Pada diabetes, tubuh tidak dapat menggunakan dan menyimpan glukosa dengan baik, sehingga menumpuk dalam aliran darah. Glibenklamid berperan untuk merangsang tubuh agar mengeluarkan insulin lebih banyak dari biasanya untuk mengikat glukosa dalam aliran darah.

Glibenklamid adalah senyawa obat yang sukar larut dalam air atau eter, 1 g larut dalam 300 ml alkohol atau 30 ml kloroform. Setelah pemberian oral diabsorpsi dengan cepat dan baik, terikat 99 % pada protein plasma. Waktu paruh plasma 2,5 jam, maka kerja 15 jam, efektif dengan pemberian tunggal, dosis sehari 3,5 - 10,5 mg. Bila pemberian dihentikan, obat akan bersih dari serum sesudah 36 jam. Glibenklamid merupakan antidiabetika oral generasi kedua dengan khasiat hipoglikemiknya yang kira-kira 100 kali lebih kuat daripada tolbutamida. Sering kali ampuh dimana obat lain tidak aktif lagi. Resiko hipoglikemiknya juga lebih besar dan lebih sering terjadi. Mekanisme kerjanya yaitu mampu menstimulasi sekresi insulin pada setiap pemasukan glukosa (selama makan). Glibenklamid mempunyai efek samping yang rendah. Hal ini umum terjadi dengan golongan-golongan sulfonilurea dan biasanya bersifat ringan dan hilang sendiri setelah obat dihentikan.

Adapun sifat khusus dari glibenklamid adalah :

1. Mempunyai sifat hipoglikemik yang kuat, sehingga para penderita harus selalu diingatkan jangan sampai melewati jadwal makannya, efek hipoglikemik bertambah bila diberikan sebelum makan.
2. Mempunyai efek antiagregasi trombosit.
3. Dalam batas-batas tertentu masih dapat diberikan pada penderita dengan kelainan faal hati dan atau ginjal.

Glibenklamid mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. Pemerian: serbuk hablur, putih atau hampir putih, tidak berbau atau hampir tidak berbau. Kelarutan: praktis tidak larut dalam air dan dalam eter; sukar larut dalam etanol dan dalam metanol; larut sebagian dalam kloroform.

Tabel 2.1. Tentang Glibenklamid

Golongan	Antidiabetes sulfonylurea
Kategori	Obat resep
Manfaat	Membantu menurunkan kadar gula dalam darah, khususnya pada penderita diabetes tipe 2.
Nama lain	Glyburide
Dikonsumsi oleh	Dewasa
Bentuk obat	Tablet

2.1.8 Ekstrak

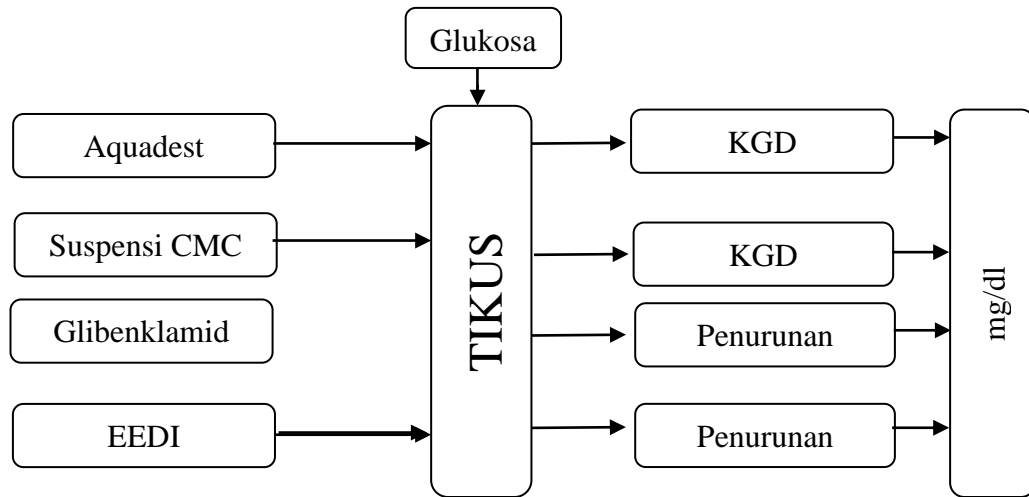
Ekstrak adalah sediaan kental yang diperoleh dengan mengekstraksi senyawa aktif dari simplisia nabatai atau simplisia hewani menggunakan pelarut yang sesuai dan hampir semua pelarut diuapkan dan masa yang sisa diperlakukan sama hingga memenuhi standar yang telah ditetapkan (Depkes, 2015). Ekstrak dapat dibuat dengan cara dingin dan panas. Dengan cara dingin dibuat dengan maserasi atau perkolasi, sedangkan metode *sokletasi* dan perebusan adalah proses pembuatan ekstrak dengan cara panas (Ansel, 2011)

Cairan pelarut dalam pembuatan ekstrak adalah pelarut yang baik (optimal) untuk melarutkan senyawa kandungan yang berkhasiat atau aktif, dengan demikian senyawa tersebut dapat terpisahkan dari bahan dan senyawa kandungan lainnya. Pemilihan pelarut tergantung pada kandungan zat berkhasiat yang akan diekstraksi. Pelarut nonpolar (n-heksan, konstanta dielektrik = 2,0) hanya dapat mengekstraksi senyawa nonpolar sedangkan pelarut polar (air) hanya melarutkan senyawa polar (Ansel, 2011). Alkohol (etanol dan methanol dengan campuran air) adalah pelarut yang dapat mengekstraksi senyawa polar dan nonpolar.

2.2 Kerangka Konsep

Dalam penelitian ini Ekstrak Etanol Daun Insulin diberikan kepada kepada tikus percobaan untuk menginduksi produksi insulin oleh pankreas, sehingga konsumsi glukosa dalam jumlah banyak tidak menaikkan kadar glukosa darah tikus percobaan.

Kerangka pemikiran pada bagan sebagaimana terlihat pada gambar 2.3 di bawah ini.



Gambar 2.3. Kerangka Berpikir

Keterangan:

EEDI = Ekstrak Etanol Daun Insulin
 KGD = Kadar Glukosa Darah

2.3 Defenisi Operasional

1. Glukosa adalah salah satu karbohidrat terpenting yang digunakan sebagai sumber tenaga bagi hewan dan tumbuhan. Glukosa digunakan sebagai karbohidrat untuk menaikkan kadar glukosa darah.
2. Glibenklamid adalah obat yang digunakan sebagai pembanding penurun kadar glukosa darah.
3. Ekstrak etanol daun insulin adalah ekstrak yang diperoleh dari pengestrakan daun insulin
4. Kadar glukosa darah dari tidak normal menjadi normal. Seseorang dikatakan normal (tidak mengidap DM) jika hasil pemeriksaan kadarglukosa darah puasanya <100 mg/dl dan kadar glukosa darah setelah minum larutan glukosa <140 mg/dl.