BAB II
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Uraian Tumbuhan

Uraian tumn meliputi nama lain dan nama daerah, sistematika tumbuhan, morfologi tumbuhan, dan zat-zat yang dikandung serta kegunaannya.



Gambar 2.1 Tumbuhan sambiloto

2.1.1. Nama Lain dan Nama Daerah

Melayu	: sambilata
Sumatera Barat	: ampadu tanah
Jawa Tengah	: sambiloto, ki pait, bidara, andiloto
Sunda	: ki oray
Madura	: pepaitan
Nama asingnya	: Chuan xin lien.

2.1.2. Sistematika Tumbuhan

Divisi	: Spermatophyta
Sub divisi	: Angiospermae
Kelas	: Dicotyledoneae
Ordo	: Scrophulariales
Famili	: Acanthaceae
Genus	: *Andrographis*
Spesies	: *Andrographis paniculata* Burm. f. Nees

2.1.3 Morfologi Tumbuhan

Batang tak berambut, tebal 2 - 6 mm, batang disertai banyak cabang berbentuk persegi empat dengan nodus yang membesar. Daun berjenis tunggal, bertangkai pendek. Letaknya bersilang berhadapan. Permukaan atas hijau tua, bagian bawah hijau muda dengan panjang 2 - 8 cm dan lebar 1 - 3 cm. Perbungaan rasemosa yang bercabang membentuk malai. Bunga keluar dari ujung batang atau ketiak daun. Buah berbentuk lonjong sekitar 1,5 cm dan lebar 0,5 cm, kadang-kadang pecah secara membujur menjadi 4 keping. (Farida , 2012).

2.1.4 Kandungan Senyawa Aktif

1. Saponin
2. Flavanoid
3. Andrografolid
4. Apigenin
5. Tanin
6. Neo - andrografolid
7. Deoksi - andrografolid
8. Homo - andrografolid
9. Bis - andrografolid
10. Dehidro – andrografolid
11. Andrografid
12. Panikulin
13. Mineral (Kalium, kalsium, natrium)
14. Asam kersik dan Damar

2.1.5. Manfaat Tanaman

Manfaat daun sambiloto dapat mengatasi hepatitis, infeksi saluran empedu, disentri basiler, tifoid, diare, influenza, radang amandel (tonsilitis), abses paru, radang paru (pneumonia), radang saluran napas (bronkhitis), radang ginjal akut (pielonefritis akut), radang telinga tengah, radang usus buntu, sakit gigi, demam, malaria, kencing nanah (gonore), kencing manis (DM), TB paru, batuk rejan (pertusis), sesak napas (asma), darah tinggi (hipertensi), kusta, leptospirosis, keracunan, kanker, penyakit trofoblas ganas (tumor trofoblas), serta tumor paru. (http://www.iptek.net.id)

2.2 Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus didefinisikan sebagai suatu penyakit atau gangguan metabolisme kronis dengan multi etiologi yang ditandai dengan tingginya kadar gula darah disertai dengan gangguan metabolisme karbohidrat, lipid dan protein sebagai akibat insufisiensi fungsi insulin. Insufisiensi fungsi insulin dapat disebabkan oleh gangguan atau defisiensi produksi insulin oleh sel-sel beta Langerhans kelenjar pankreas, atau disebabkan oleh kurang responsifnya sel-sel tubuh terhadap insulin (Ditjen Bina Farmasi & Alkes, 2005).

2.2.1. Klasifikasi Diabetes

1. Diabetes mellitus tipe 1 atau *insulin dependent diabetes* yaitu diabetes yang bergantung pada insulin. Diabetes tipe 1 adalah penyakit diabetes yang terjadi karena adanya gangguan pada pankreas, menyebabkan pankreas tidak mampu memproduksi insulin dengan optimal. (Susanto T, 2013).
2. Diabetes mellitus tipe 2 disebut juga sebagai *noninsulin-dependent diabetes*, diabetes yang tidak bergantung pada insulin. Pada diabetes tipe 2, organ pankreas penderita mampu memproduksi insulin dengan jumlah yang cukup namun sel-sel tubuh tidak merespon insulin yang ada dengan benar. Sel-sel tubuh tidak merespon insulin yang dilepaskan pankreas, inilah yang disebut dengan resistensi insulin. Resistensi insulin ini menyebabkan glukosa yang tidak dimanfaatkan sel akan tetap berada di dalam darah, semakin lama semakin menumpuk (Susanto T, 2013).

Untuk dapat melihat perbedaan diabetes mellitus tipe 1 dan 2, perhatikan tabel dibawah ini.

Tabel 2.1 Perbandingan Perbedaan Diabetes Mellitus Tipe 1 dan 2

Perbandin dalam hal	DM Tipe 1	DM Tipe 2
Awal muncul	Awalnya masa kanak-kanak dan remaja, namun ada juga pada masa dewasa < 40 tahun	Pada usia tua, umurnya > 40 tahun
Keadaan klinis saat diagnosis	Berat	Ringan
Kadar insulin darah	Rendah, tidak ada	Cukup tinggi, normal
Berat badan	Biasanya kurus	Gemuk atau normal
Pengelolaan yang disarankan	Terapi insulin, diet, olah raga	Diet, olahraga, hipoglikemik oral

(Ditjen Bina Farmasi & Alkes, 2005)

3. Diabetes Mellitus Gestasional merupakan diabetes yang disebabkan karena kondisi kehamilan. Pada diabetes gestasional, pankreas penderita tidak dapat menghasilkan insulin yang cukup untuk mengontrol gula darah pada tingkat yang aman bagi si ibu dan janin (Susanto T, 2013).

2.2.2. Penyebab Diabetes Mellitus

Penyebab terjadinya diabetes adalah kekurangan hormon insulin yang berfungsi memungkinkan glukosa masuk ke dalam sel untuk dimetabolisir (dibakar) dan demikian dimanfaatkan sebagai sumber energi. Akibatnya ialah glukosa bertumpuk di dalam darah (hiperglikemia) dan akibatnya disekresi lewat kemih tanpa diguanakan (glycosuria). Karena itu produksi kemih sangat meningkat dan penderita sering berkemih, merasa haus, berat badan menurun dan merasa lelah. Penyebab lain adalah menurunnya kepekaan reseptor sel bagi insulin (resistensi insulin) yang diakibatkan oleh makan terlalu banyak dan kegemukan. (Tjay dan Raharja, 2006).

2.2.3. Faktor-faktor Penyebab Diabetes Mellitus

Faktor penyebab diabetes mellitus antara lain adalah:

1. Faktor keturunan

   Diabetes merupakan penyakit yang memiliki faktor risiko genetik. Artinya, diabetes ada hubungannya dengan faktor keturunan. Seseorang yang kedua orang tuanya menderita diabetes berisiko terserang diabetes. Penyakit diabetes dikategorikan sebagai penyakit multifaktorial, yaitu penyakit yang melibatkan faktor keturunan (gen) dan faktor lingkungan.

2. Pola makan yang salah dan obesitas

   Kurang gizi atau kelebihan berat badan sama-sama meningkatkan risiko terkena diabetes. Malnutrisi dapat merusak pankreas, sedangkan obesitas meningkatkan gangguan kerja atau resistensi insulin. Pola makan yang tidak teratur dan cenderung terlambat juga menyebabkan ketidakstabilan kerja pankreas.

3. Usia

   Umumnya manusia mengalami penurunan fisiologis yang secara dramatis menurun dengan cepat pada usia setelah 40 tahun. Penurunan ini yang akan berisiko pada penurunan fungsi endokrin pankreas untuk memproduksi insulin.

4. Stress

   Stres kronis cenderung membuat seseorang mencari makanan yang cepat saji dan kaya akan pengawet, lemak dan gula. Makanan ini berpengaruh besar terhadap kerja pankreas. Stres juga akan meningkatkan kerja metabolisme dan meningkatkan kebutuhan akan sumber energi yang berakibat pada kenaikan kerja pankreas. Beban yang tinggi membuat pankreas mudah rusak hingga berdampak pada penurunan insulin.

5. Penyakit dan infeksi pada pankreas

   Mikroorganisme seperti bakteri dan virus dapat menginfeksi pankreas sehingga menimbulkan radang pankreas. Hal itu menyebabkan sel β pada pankreas tidak bekerja optimal dalam mensekresi insulin.

Faktor Penyebab Diabetes Mellitus Tipe 1

Faktor keturunan atau genetika. Jika salah satu atau kedua orang tua menderita diabetes, maka anak akan berisiko terkena diabetes. Autoimunitas yaitu tubuh alergi terhadap salah satu jaringan atau jenis selnya sendiri yang ada dalam pankreas. Tubuh kehilangan kemampuan untuk membentuk insulin karena system kekebalan tubuh menghancurkan sel-sel yang memproduksi insulin.

Faktot Penyebab Diabetes Mellitus Tipe 2

Faktor keturunan, apabila orang tua atau adanya saudara sekandung yang mengalaminya. Pola makan atau gaya hidup yang tidak sehat. Banyaknya gerai makanan cepat saji atau *fast food* yang menyajikan makanan berlemak dan tidak sehat. Kadar kolesterol yang tinggi, jarang berolahraga, obesitas atau kelebihan berat badan (http://obattradisionalpenyakitjantung.net/tips-cara-mengetahui-faktor-penyebab-diabetes-melitus.html).

2.2.4. Gejala Klinik Diabetes Mellitus

Pada diabetes mellitus Tipe I gejala klasik yang umum dikeluhkan adalah poliuria (sering buang air kecil), polidipsia (sering haus), polifagia (banyak makan/mudah lapar), penurunan berat badan, fatigue (cepat merasa lelah), iritabilitas, dan pruritus (gatal-gatal pada kulit).

Pada diabetes mellitus Tipe 2 gejala yang dikeluhkan umumnya hampir tidak ada. Diabetes mellitus Tipe 2 seringkali muncul tanpa diketahui, dan penanganan baru dimulai beberapa tahun kemudian ketika penyakit sudah berkembang dan komplikasi sudah terjadi. Penderita diabetes mellitus Tipe 2 umumnya lebih mudah terkena infeksi, sukar sembuh dari luka, daya penglihatan makin buruk, dan umumnya menderita hipertensi, hiperlipidemia, obesitas, dan juga komplikasi pada pembuluh darah dan syaraf (Ditjen Bina Farmasi & Alkes, 2005).

2.2.5. Obat Hipoglikemik Oral *(Oral Hypoglicemic Agents/OHA)*

OHA adalah obat penurun kadar glukosa dalam darah. Berdasarkan cara kerjanya, OHA terdiri dari dua kelompok, yaitu kelompok yang berfungsi memicu produksi insulin dan kelompok yang berfungsi memperbaiki atau meningkatkan kerja insulin.

1. Kelompok OHA yang memicu produksi insulin

   Jenis obat diabetes yang termasuk dalam kelompok ini adalah sulfonylurea dan meglitinida.

   1.1 Sulfonilurea

   Cara kerja obat ini dalam mengobati diabetes adalah merangsang sel-sel beta dalam pankreas untuk memproduksi lebih banyak insulin. Selain itu obat ini juga membantu sel-sel tubuh menjadi lebih baik dalam merespon insulin. Obat ini paling baik diberikan pada penderita diabetes tipe 2 yang produksi insulinnya berkurang, atau dalam arti kondisi sel betanya masih berfungsi. Obat ini juga biasanya diperuntukkan bagi penderita yang berusia 40 tahun dengan kadar gula darah saat puasa kurang dari 300 mg/dL. Beberapa nama dagang dari jenis obat sulfonylurea adalah tolbutamida, klorpropamida, glibenklamida, gliklazida, glipizida, glikidon dan glimeprida.

   1.2 Meglitinida

   Sebagaimana sulfonylurea, obat meglitinida juga memiliki cara kerja yang sama, yaitu bekerja dengan merangsanng sel-sel beta di pankreas untuk memproduksi insulin. Jenis obat-obatan yang masuk dalam kelompok meglitinida antara lain: repaglinida (Prandin), nateglinida (Starlix), dan mitiglinida.

2. Kelompok OHA yang memperbaiki atau meningkatkan kerja insulin

   Jenis obat diabetes yang termasuk dalam kelompok ini adalah biguanida dan thiazolidinedione.

   2.1 Biguanida

   Cara kerja obat biguanida adalah dengan mengurangi penyerapan zat gula dari usus. Metformin adalah satu-satunya biguanida yang tersedia saat ini. Metformin berguna untuk penyandang diabetes yang mengalami penurunan kerja insulin. Alasan penggunaan metformin pada penyandang diabetes gemuk adalah karena obat ini menurunkan nafsu makan dan menyebabkan penurunan berat badan.

   2.2 Thiazolidinedione

   Obat thiazolidinedione bekerja dengan mengaktifkan gen-gen tertentu yang terlibat dalam sintesis lemak dan metabolism karbohidrat. Proses ini berguna untuk meningkatkan kerja insulin (menurunkan resistensi

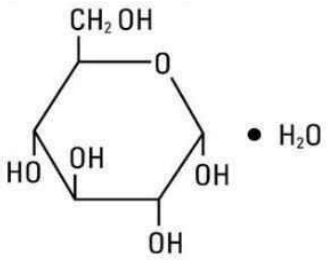
insulin). Obat ini juga meredam molekul yang berperan penting pada sindrom metabolik dan diabetes tipe 2. Yang termasuk dalam kelompok obat ini adalah rosiglitazone (Avandia) dan pioglitazone (Actos) (Teguh S, 2013).

Selain dua kelompok obat di atas, ada satu kelompok lagi yang berkaitan dengan obat antidiabetes yaintu:

3. Alpha-Glucosidase Inhibitors

   Obat golongan ini bekerja di usus, menghambat enzim di saluran cerna, sehingga pemecahan karbohidrat menjadi glukosa atau pencernaan karbohidrat di usus menjadi berkurang. Hasil akhir dari pemakaian obat ini adalah penyerapan glukosa ke darah menjadi lambat, dan glukosa darah sesudah makan tidak cepat naik. Yang termasuk obat golongan ini yaitu *Acarbose* dan *Miglitol.* (Tjay dan Kirana, 2008).

2.3 Glukosa ($C_6H_{12}O_6H_2O$)



Gambar 2.2 Rumus bangun glukosa

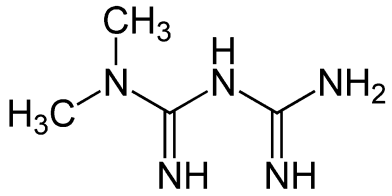
Glukosa atau dekstrosa adalah suatu senyawa yang memiliki bobot molekul 198,17 yang diperoleh dari hidrolisis pati. Mengandung suatu molekul air hidrat atau anhidrat. Glukosa memiliki memiliki ciri berupa hablur tidak berwarna, serbuk hablur atau serbuk granul putih, tidak berbau dan rasa manis. Glukosa mudah larut dalam air, sangat mudah larut dalam air mendidih, larut dalam etanol mendidih, sukar larut dalam etanol. (Farmakope Indonesia edisi III, 1979).

2.3.1. Metabolisme Glukosa

Setelah karbohidrat dari makanan didegradasi dalam usus, glukosa lalu diserap dalam darah dan diangkut kedalam sel-sel tubuh. Untuk penyerapannya kedalam sel-sel ini dibutuhkan insulin, yang dapat diibaratkan sebagai kata kunci untuk pintu sel. Sesudah masuk kedalam sel, glukosa lantas diubah di

mitokondria menjadi energi atau ditimbun sebagai glikogen. Cadangan ini digunakan bila tubuh kekurangan energi karena misalnya berpuasa beberapa waktu. Setiap kali kita makan hidrat arang (gula), maka kadar glukosa darah akan naik. Sebagai reaksi, pankreas memproduksi dan melepaskan insulin guna memungkinkan absorpsi glukosa oleh sel, sehingga kadar glukosa darah turun lagi dan pankreas menurunkan produksi insulinnya. (Tjay dan Raharja, 2006).

2.4 Metformin



Gambar 2.3 Rumus bangun Metformin

Metformini merupakan senyawa yang dikenal dengan nama kimia N,N-dimetilimidodikarnimidik diamida, memiliki rumus molekul $C_4H_{11}N_5HCl$ serta memiliki bobot molekul 165,6 g/mol. Metformin memiliki ciri berupa serbuk hablur, berwarna putih, tidak berbau serta higroskopik. Metformin mudah larut dalam air, praktis tidak larut dalam eter dan dalam kloroform serta sukar larut dalam etanol.(Farmakope Indonesia edisi IV, 1995)

Obat ini tidak menstimulasi pelepasan insulin dan tidak menurunkan gula pada orang sehat. Zat ini juga menekan nafsu makan (efek anoreksia) hingga berat badan tidak mengikat, maka layak diberikan pada penderita yang kegemukan. Efek samping yang serius adalah acidosis asam laktat atau gangguan lambung, terutama pada lansia. (Tjay dan Raharja, 2006).

Metformin merupakan zat antihiperglikemik oral golongan biguanid. Mekanisme kerja metformin dapat menurunkan kadar gula darah pada penderita diabetes, tetapi hal ini tidak terjadi pada orang dengan metabolisme sehat. (Ernst M, 1991). Metformin juga meningkatkan pemakaian glukosa oleh sel usus sehingga menurunkan glukosa darah dan juga diduga menghambat absorpsi glukosa di usus sesudah asupan makanan (Sutanegara, 2006) . Metformin tidak mengalami metabolisme di hati, diekskresikan dalam bentuk yang tidak berubah terutama dalam air kemih dan sejumlah kecil dalam tinja.

2.5 Insulin

Insulin adalah suatu hormon yang diproduksi dalam pankreas, yaitu pada sel-sel langerhans. Insulin berfungsi dalam mempertahankan kadar gula darah normal. Insulin memasukkan gula ke dalam sel sehingga bisa menghasilkan energi atau disimpan sebagai cadangan energi.

Kadar glukosa diatur oleh hormon insulin. Proses pengangkutan glukosa ke dalam sel tergantung pada adanya insulin. Kekurangan kadar hormone insulin dalam tubuh mengakibatkan terhambatnya proses pengangkutan proses tersebut, sehingga glukosa tidak dapat dioksidasi. Hal ini menyebabkan glukosa menumpuk dalam darah. Tingginya kadar glukosa dalam darah akan mendorong pembuangan glukosa keluar tubuh melalui urine.

2.5.1 Mekanisme Kerja Insulin

Insulin mempunyai peran yang sangat penting dan luas dalam pengendalian metabolisme. Insulin yang disekresikan oleh sel-sel beta pankreas akan langsung diinfusikan ke dalam hati melalui vena porta yang kemudian akan didistribusikan ke seluruh tubuh melalui peredaran darah.

Efek kerja insulin adalah membantu transport glukosa dari darah kedalam sel. Kekurangan insulin menyebabkan glukosa darah tidak dapat atau terhambat masuk ke dalam sel. Akibatnya, glukosa darah akan menigkat dan sebaliknya sel-sel tubuh kekurangan bahan sumber energi sehingga tidak dapat memproduksi energi sebagaimana seharusnya (Ditjen Bina Farmasa & Alkes, 2005).

2.6 Rebusan

Rebusan (decocta) adalah sediaan cair yang di buat dengan merebus sejumlah simplisia dengan air bersuhu 90^0C dan dibiarkan 30 menit di bawah pengadukan berulang dalam panangas air dan disari panas-panas. (Voight, 1994).

2.7 Hewan Percobaan

Untuk mendapatkan hewan percobaan yang sehat dan berkualitas standart dibutuhkan beberapa fasilitas dalam pemeliharaannya antara lain fasilitas kandang yang bersih, makanan dan minuman yang bergizi dan cukup, pengembangbiakannya yang terkontrol serta pemeliharaan kesehatan hewan itu

sendiri. Disamping itu harus diperhatikan pula tentang faktor-faktor dari hewan itu sendiri, faktor penyakit / lingkungan dan faktor obat-obat yang disediakan. Ada bermacam-macam hewan yang bisa dijadikan hewan percobaan seperti mencit, tikus, marmut, merpati, kelinci, dan lainnya. Peneliti menggunakan tikus sebagai hewan percobaan.

2.7.1. Tikus Putih *(Rattus norvegicus)*

Tikus putih merupakan hewan pengerat. Tikus putih *(Rattus norvegicus)* sering digunakan sebagai hewan percobaan atau digunakan untuk penelitian. Tikus putih memiliki beberapa sifat menguntungkan seperti cepat berkembangbiak, mudah dipelihara dalam jumlah banyak, lebih stabil dan ukurannya lebih besar dari pada mencit. Tikus putih juga memiliki ciri-ciri : albino, kepala kecil dan ekor lebih panjang dibandingkan badannya serta pertumbuhannya cepat.

Sistematika tikus putih sebagai berikut:

Filum : Chordata
Kelas : Mammalia
Ordo : Rodentia
Familia : Muridae
Genus : Rattus
Spesies : *Rattus norvegicus*

Karakteristik tikus putih:

Pubertas : 3 – 5 hari
Lama hamil : 19 – 20 hari
Jumlah tiap kelahiran : 4 – 12
Lama hidup : 2 – 3 tahun
Masa tumbuh : 6 bulan
Masa laktasi : 21 hari
Frekuensi lahir : 7 / tahun
Suhu tubuh : 37,7 – 38,8^{0}C
Tekanan darah : 130 / 150 mmHg
Volume darah : 7,5 % BB
KGD normal tikus : 62-175 mg/dl