

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Daun Insulin (*Tithonia diversifolia*)

2.1.1 Sistematika Tumbuhan

Sistematika tumbuhan insulin adalah sebagai berikut :

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Spermatophyta
Kelas	: Dicotyledoneae
Ordo	: Asterales
Suku	: Asteraceae
Genus	: <i>Tithonia</i>
Spesies	: <i>Tithonia diversifolia</i> (Hemsl.) A. Gray

2.1.2 Nama Lain

Nama umum	: Kembang bulan, Kipait, Paitan
Jawa	: Rondo noleh, Rondosemoyo, Harsaga
Nama asing	: Mexican Sunflower, Tree Marigold (Inggris)

2.1.3 Morfologi Tumbuhan



Gambar 2.1 Daun Insulin

Tumbuhan insulin (*Tithonia diversifolia*) ini 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 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).

2.1.4 Kandungan dan Manfaat

Daun insulin (*Tithonia diversifolia*) 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).

2.2 Daun Salam (*Syzygium polyanthum*)

2.2.1 Sistematika Tumbuhan

Sistematika daun salam adalah sebagai berikut :

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Spermatophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Ordo	: Myrtales
Suku	: Myrtaceae
Genus	: <i>Syzygium</i>
Spesies	: <i>Syzygium polyanthum</i> (Wight.) Walp

2.2.2 Nama Lain

Nama umum	: Daun salam
Sunda	: Gowok
Jawa	: Manting
Melayu	: Meselangan, ubar serai
Malaysia	: Samak, kelat samak, serah

2.2.3 Morfologi Tumbuhan



Gambar 2.2 Daun Salam

Daun salam tumbuh liar di hutan dan pegunungan, atau ditanam dpekarangan dan sekitar rumah. Dapat ditemukan dari dataran rendah sampai pegunungan dengan ketinggian 1.800 mdpl. Pohon bertajuk rimbun, tinggi mencapai 25 m, berakar tunggang, batang bulat, permukaan licin. Daun tunggal, letak berhadapan, bertangkai yang panjangnya 0,5-1 cm. Helaian daun bentuknya lonjong sampai elips atau bundar telur sungsang, ujung meruncing, pangkal runcing, tepi rata, panjang 5-15 cm, lebar 3-8 cm, pertulangan menyirip, permukaan atas licin berwarna hijau tua, permukaan bawah warnanya hijau muda. Daun bila diremas berbau harum.

Bunganya bunga majemuk tersusun dalam malai yang keluar dari ujung ranting, warnanya putih, baunya harum. Buahnya buah buni, bulat, diameter 8-9 mm, warnanya bila muda hijau, setelah masak menjadi merah gelap, rasanya agak sepat. Biji bulat, penampang sekitar 1 cm, warnanya coklat (Herbie, 2015).

2.2.4 Kandungan dan Manfaat

Salam mengandung minyak atsiri (0,05%), sitral, eugenol, tanin dan flavonoid. Khasiat salam yaitu sebagai obat diare, kencing manis (diabetes melitus), maag, mabuk akibat alkohol, kolesterol tinggi, tekanan darah tinggi (hipertensi), kelebihan berat badan, mengatasi asam urat, dan mengobati kudis.

2.3 Diabetes Melitus

Penyakit diabetes atau diabetes melitus atau sering juga disebut sebagai penyakit kencing manis atau penyakit gula, adalah penyakit yang disebabkan oleh kelainan yang berhubungan dengan hormon insulin. Kelainan yang dimaksud berupa jumlah produksi insulin yang kurang karena ketidakmampuan organ pankreas memproduksinya atau sel tubuh tidak dapat menggunakan insulin yang telah dihasilkan organ pankreas secara baik. Akibat dari kelainan ini, maka kadar gula (glukosa) di dalam darah akan meningkat tidak terkendali. Kadar gula darah yang tinggi terus-menerus akan meracuni tubuh termasuk organ-organnya (Teguh, 2017).

2.3.1 Klasifikasi Diabetes Melitus

Diabetes Melitus tipe I (Insulin Dependent Diabetes Mellitus)

Diabetes Melitus tipe I adalah penyakit diabetes yang terjadi karena adanya gangguan pada pankreas, menyebabkan pankreas tidak mampu memproduksi insulin dengan optimal. Pankreas memproduksi insulin dengan kadar yang sedikit sehingga tidak mencukupi kebutuhan untuk mengatur kadar gula darah dengan tepat. Pada perkembangan selanjutnya, pankreas bahkan menjadi tidak mampu lagi memproduksi insulin. Akibatnya, penderita harus mendapatkan injeksi insulin dari luar.

Diabetes Melitus tipe II (Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus)

Diabetes Melitus tipe II adalah diabetes yang tidak tergantung pada insulin. Pada tipe ini, organ pankreas penderita mampu memproduksi insulin dengan jumlah yang cukup namun sel-sel tubuh tidak merespon insulin yang ada dengan benar. Jika didefinisikan, diabetes tipe II ini adalah penyakit diabetes yang disebabkan karena sel-sel tubuh tidak

menggunakan insulin sebagai sumber energi atau sel-sel tubuh tidak merespon insulin yang dilepaskan pankreas, inilah yang disebut resistensi insulin.

Diabetes Melitus Gestasional

Diabetes Melitus gestasional adalah 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 (Teguh, 2017).

2.3.2 Gejala Diabetes Melitus

Gejala awal diabetes cukup bervariasi, antara satu dengan yang lain tidak selalu sama. Bahkan, pada beberapa kasus seorang penderita tidak menunjukkan gejala apapun hingga kondisi penyakitnya sudah parah. Gejala awal yang paling umum terjadi yaitu seringnya seseorang buang air kecil atau kencing (poliuria), seringnya seseorang minum karena rasa haus yang besar (polidipsia), dan seringnya seseorang makan karena rasa lapar yang besar (polifagia).

Gejala tahap lanjut (akut) adalah tahap selanjutnya dari gejala awal yang tidak diatasi dengan baik. Gejala akut diabetes yaitu cepat mengalami kelelahan dan lemas tanpa penyebab yang jelas, air kencing dikerumuni semut, dan penurunan berat badan yang jelas tanpa sebab yang jelas.

Gejala menahun (kronik) yang paling sering timbul adalah rasa kesemutan pada jari tangan dan kaki, terasa panas dikulit, terasa sakit seperti tertusuk-tusuk, kulit juga terasa tebal, sering terjadi kram, gejala gangguan kulit seperti badan gatal-gatal berupa kulit merah dan menipis, sering merasa lelah dan mengantuk tanpa penyebab yang jelas, gangguan penglihatan, menurunnya kemampuan seksual pada pria, gatal di daerah kelamin pada wanita, gangguan pada kesehatan mulut dan gigi, luka sulit sembuh, sakit di beberapa bagian tubuh, dan jika dilakukan tes urin dan tes darah keduanya menunjukkan nilai kadar gula dalam darah yang tinggi (Teguh, 2017).

2.3.3 Faktor Penyebab Diabetes Melitus

Faktor penyebab diabetes melitus, antara lain :

1. Pola makan
Makan secara berlebihan dan melebihi jumlah kadar kalori yang dibutuhkan oleh tubuh dapat memacu timbulnya diabetes melitus. Konsumsi makan yang berlebihan dan tidak diimbangi dengan sekresi insulin dalam jumlah yang memadai dapat menyebabkan kadar gula dalam darah meningkat dan pastinya akan menyebabkan diabetes melitus.
2. Obesitas (kegemukan)
Orang gemuk dengan berat badan lebih dari 90 kg cenderung memiliki peluang lebih besar untuk terkena penyakit diabetes melitus. Sembilan dari sepuluh orang gemuk berpotensi untuk terserang diabetes melitus.
3. Faktor genetik
Diabetes melitus dapat diwariskan dari orang tua kepada anak. Gen penyebab diabetes melitus akan dibawa oleh anak jika orang tuanya menderita diabetes melitus. Pewarisan gen ini dapat sampai ke cucunya bahkan cicit walaupun resikonya sangat kecil.
4. Bahan-bahan kimia dan obat-obatan
Bahan-bahan kimia dapat mengiritasi pankreas yang menyebabkan radang pankreas, radang pada pankreas akan mengakibatkan fungsi pankreas menurun sehingga tidak ada sekresi hormon-hormon untuk proses metabolisme tubuh termasuk insulin. Segala jenis residu obat yang terakumulasi dalam waktu yang lama dapat mengiritasi pankreas.
5. Penyakit dan infeksi pada pankreas
Infeksi mikroorganisme dan virus pada pankreas juga dapat menyebabkan radang pankreas yang otomatis akan menyebabkan fungsi pankreas turun sehingga tidak ada sekresi hormon-hormon untuk proses metabolisme tubuh termasuk insulin. Penyakit seperti kolesterol tinggi dan dislipidemia dapat meningkatkan resiko terkena diabetes melitus.
6. Pola hidup
Pola hidup juga sangat mempengaruhi faktor penyebab diabetes melitus. Jika orang malas berolahraga maka memiliki resiko lebih tinggi

untuk terkena penyakit diabetes melitus karena olahraga berfungsi untuk membakar kalori yang berlebihan di dalam tubuh. Kalori yang tertimbun di dalam tubuh merupakan faktor utama penyebab diabetes melitus selain disfungsi pankreas.

7. Kadar kortikosteroid yang tinggi
8. Racun yang mempengaruhi pembentukan atau efek dari insulin.

2.3.4 Terapi Diabetes Melitus

2.3.4.1 Terapi Nonfarmakologi

Penderita diabetes diharapkan dapat mengontrol kadar glukosa darah secara teratur dan mempertahankan berat badan yang normal. Hal ini dikarenakan pada penderita diabetes dengan berat badan berlebih kadar gula darah sulit dikendalikan. Hal yang dapat dilakukan untuk memperoleh berat badan dan kadar glukosa darah yang normal adalah :

1. Diet
Diet yang dianjurkan adalah mengonsumsi makanan yang seimbang sesuai kebutuhan gizi. Rencana diet diabetes dihitung secara individual bergantung pada kebutuhan pertumbuhan, rencana penurunan berat dan tingkat aktivitas. Pada dasarnya diet ditujukan untuk mencapai dan mempertahankan berat badan ideal. Sebagian pasien diabetes tipe 2 karena faktor kegemukan mengalami pemulihan kadar glukosa darah mendekati normal hanya dengan diet. Dari sisi makanan, penderita diabetes lebih dianjurkan mengonsumsi karbohidrat berserat dan menghindari konsumsi buah-buahan yang terlalu manis. Selain itu tingginya serat dalam sayuran akan menekan kenaikan kadar glukosa darah dan kolesterol darah.
2. Olahraga
Olahraga yang disertai dengan diet dapat meningkatkan pemakaian oleh sel sehingga dapat menurunkan kadar glukosa darah dan berat badan yang pada akhirnya akan meningkatkan kepekaan sel terhadap insulin.
3. Berhenti merokok
Berhenti merokok merupakan salah satu terapi nonfarmakologi untuk penderita diabetes melitus. Nikotin yang terdapat pada rokok dapat mempengaruhi secara buruk penyerapan glukosa oleh sel. Merokok

juga menghasilkan banyak radikal bebas. Banyak indikasi menunjukkan bahwa pada penderita diabetes, metabolisme glukosa yang terganggu menimbulkan kelebihan radikal bebas, yang memegang peranan penting pada terjadinya komplikasi lambat (Tjay dan Raharja, 2007).

2.3.4.2 Terapi Farmakologi

1. Sulfonilurea

Sulfonilurea banyak digunakan untuk mengobati diabetes tipe II (diabetes tidak tergantung insulin). Obat golongan ini mempunyai efek utama meningkatkan sekresi insulin oleh sel β Langerhans di pankreas. Contoh obat golongan ini adalah Glibenklamid. Glibenklamid secara reaktif mempunyai efek samping yang rendah. Hal ini umum terjadi dengan golongan-golongan sulfonilurea dan biasanya bersifat ringan dan hilang sendiri setelah obat dihentikan.

2. Biguanida

Obat ini tidak menstimulasi pelepasan insulin dan tidak menurunkan gula darah pada orang sehat. Zat ini juga menekan nafsu makan (efek anoreksan) hingga berat badan tidak meningkat, maka layak diberikan pada penderita yang kegemukan (Tjay dan Raharja, 2007). Obat-obatan 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 glucagon plasma (Katzung, 2002).

3. Glukosidase-inhibitors

Zat ini bekerja merintangi enzim alfa-glukosidase di mukosa duodenum, sehingga reaksi penguraian polisakarida, monosakarida terhambat. Glukosa dilepaskan lebih lambat dan absorpsinya ke dalam darah juga kurang cepat.

4. Thiazolidinedione

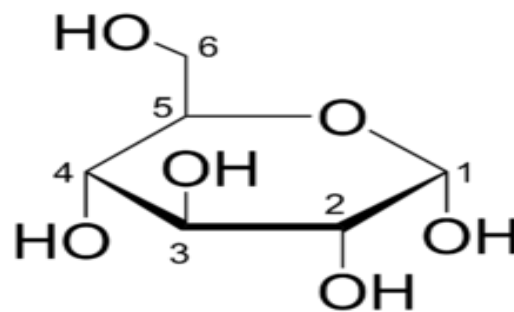
Thiazolidinedione adalah golongan obat baru yang mempunyai efek farmakologi meningkatkan sensitivitas insulin. Obat ini bekerja pada otot, lemak dan liver untuk menghambat pelepasan glukosa dari jaringan

penyimpanan sumber glukosa darah tersebut. Golongan obat thiazolidinedione dapat digunakan bersama sulfonilurea, insulin dan metformin untuk menurunkan kadar glukosa dalam darah.

5. Kalium-channel blockers

Senyawa ini sama mekanisme kerjanya dengan sulfonilurea, hanya pengikatan terjadi di tempat lain dan kerjanya lebih singkat (Tjay dan Raharja, 2007).

2.4 Glukosa (C₆H₁₂O₆H₂O)



Gambar 2.3 Rumus struktur glukosa

Glukosa adalah suatu gula yang diperoleh dari hidrolisis pati.

Mengandung suatu molekul air hidrat atau anhidrat

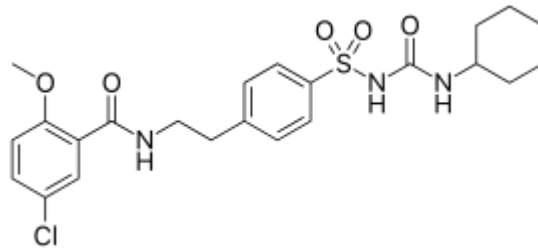
Pemerian : hablur tidak berwarna, serbuk atau serbuk granul putih, tidak berbau, rasa manis.

Kelarutan : sangat mudah larut dalam air mendidih, mudah larut dalam air mendidih, larut dalam etanol mendidih, sukar larut dalam etanol (Farmakope Indonesia edisi V, 2014).

2.4.1 Metabolisme Glukosa

Setelah karbohidrat dari makanan didegradasi dalam usus, glukosa lalu diserap ke dalam darah dan diangkut ke sel-sel tubuh. Untuk penyerapan dibutuhkan insulin, yang dianggap sebagai kunci untuk pintu sel. Sesudah masuk ke dalam sel, glukosa diubah di mitokondria menjadi energi atau ditimbun bersama glikogen. Cadangan ini digunakan apabila tubuh kekurangan energi. Setiap kali kita makan hidrat arang (gula), maka kadar glukosa darah akan naik. Sebagai reaksi, pankreas memproduksi dan melepaskan insulin guna memungkinkan absorpsi gula dalam sel, sehingga kadar glukosa turun lagi dan pankreas menurunkan produksi insulin (Tjay dan Raharja, 2007).

2.5 Glibenklamid



Gambar 2.4 Struktur glibenklamid

Glibenklamid adalah hipoglikemik oral derivat sulfonilurea yang bekerja aktif menurunkan kadar glukosa darah dengan merangsang sekresi insulin dari pankreas. Oleh karena itu, glibenklamid hanya bermanfaat pada penderita diabetes tipe 2 yang pankreasnya masih mampu memproduksi insulin. Pada penggunaan per oral, glibenklamid diabsorpsi sebagian secara cepat dan tersebar keseluruh cairan ekstrasel, sebagian terikat dengan protein plasma. Pemberian glibenklamid dosis tunggal akan menurunkan kadar glukosa darah dan dapat bertahan selama 15 jam. Glibenklamid diekskresikan bersama feses dan sebagian metabolit bersama urin (Farmakope Indonesia edisi IV, 1995).

Nama resmi	: Glibenclamidum
Nama lain	: Glibenklamida
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 methanol, larut sebagian dengan kloroform.

2.6 Ekstrak

Ekstrak adalah sediaan kering, kental atau cair dibuat dengan menyari simplisia nabati atau hewani menurut cara yang cocok, diluar pengaruh cahaya matahari langsung (Depkes, 1979). Ekstrak dapat dilakukan dengan beberapa cara diantaranya :

1. Maserasi

Maserasi kecuali dinyatakan lain, lakukan sebagai berikut : masukan 10 bagian simplisia atau campuran simplisia dengan derajat halus yang cocok kedalam sebuah bejana, tuangi dengan 75 bagian cairan penyari, tutup, biarkan selama 5 hari terlindung dari cahaya sambil sering diaduk,

serkai, peras, cuci ampas dengan sisa cairan penyari hingga diperoleh 100 bagian. Pindahkan kedalam bejana tertutup, biarkan ditempat sejuk, terlindung dari cahaya selama 2 hari. Enaptuangkan atau saring setelah 2 hari. Enaptuangkan atau saring (Depkes, 1979).

2. Perkolasi

Perkolasi kecuali dinyatakan lain, lakukan sebagai berikut : basahi 10 bagian simplisia atau campuran simplisia dengan derajat halus yang cocok dengan 2,5 bagian sampai 5 bagian cairan penyari, masukkan kedalam bejana tertutup sekurang-kurangnya 3 jam. Pindahkan massa sedikit demi sedikit kedalam perkolator sambil tiap kali ditekan hati-hati, tuangi dengan cairan penyari, tutup perkolator, biarkan selama 24 jam. Biarkan cairan menetes dengan kecepatan 1 ml per menit, tambahkan berulang-ulang cairan penyari diatas simplisia, hingga diperoleh 80 bagian perkolat. Peras massa, campurkan cairan perasan kedalam perkolat, tambahkan cairan penyari secukupnya hingga diperoleh 100 bagian. Pindahkan kedalam bejana, tutup biarkan selama 2 hari ditempat sejuk, terlindung dari cahaya. Enaptuangkan atau saring (Depkes, 1979).

3. Sokletasi

Sokletasi adalah ekstraksi menggunakan pelarut yang selalu baru yang umumnya dilakukan dengan alat khusus sehingga terjadi ekstraksi yang berkelanjutan dengan jumlah pelarut relatif konstan dengan adanya pendingin balik (Syamsuni, 2007).

4. Infus

Infus adalah sediaan cair yang dibuat dengan mengekstraksi simplisia nabati dengan air pada suhu 90° selama 15 menit (Depkes, 1979).

2.7 Hewan Percobaan

Untuk mendapatkan hewan percobaan yang sehat dan berkualitas standar dibutuhkan beberapa fasilitas dalam pemeliharaannya antara lain fasilitas kandang yang bersih, makanan dan minuman yang bergizi dan cukup, pengembangbiakkannya 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-faktor obat yang disediakan.

Ada bermacam-macam hewan yang bisa dijadikan hewan percobaan antara lain seperti mencit, tikus, merpati dan kelinci. Peneliti menggunakan tikus putih sebagai hewan percobaan.

2.7.1 Tikus Putih (*Rattus novergicus*)

Tikus putih merupakan hewan pengerat dan banyak digunakan dalam penelitian. Tikus putih memiliki beberapa sifat menguntungkan seperti cepat berkembang biak, mudah dipelihara dalam jumlah banyak, lebih tenang dan ukurannya lebih besar dari mencit. Tikus putih memiliki ciri-ciri albino, kepala kecil dan ekor yang lebih panjang dibandingkan badannya, pertumbuhannya cepat dan tempramennya baik.

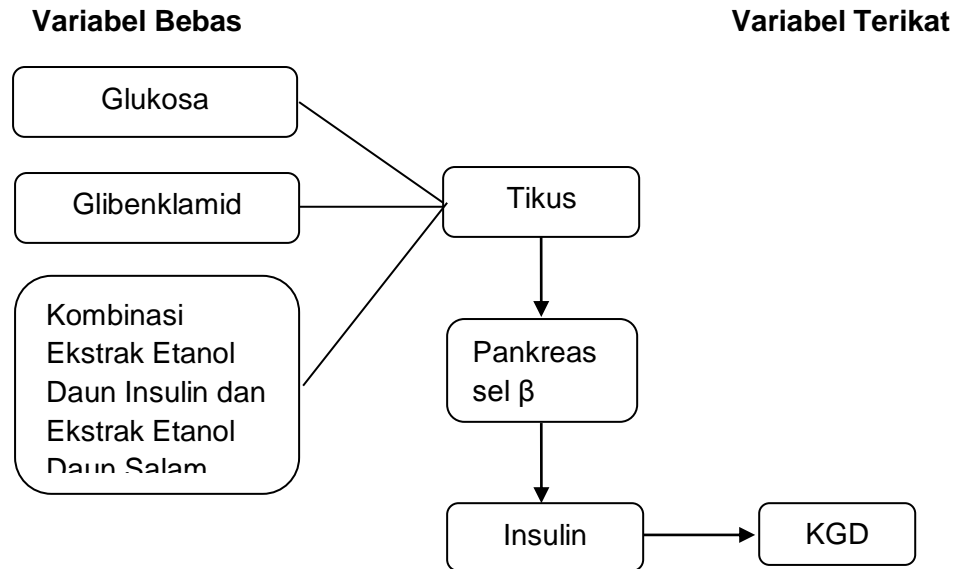
2.7.2 Sistematika Tikus Putih (*Rattus novergicus*)

Sistematika tikus putih sebagai berikut :

Kingdom	: Animalia
Filum	: Chordata
Kelas	: Mamalia
Ordo	: Rodentis
Familia	: Muridae
Genus	: <i>Rattus</i>
Spesies	: <i>Rattus novergicus</i>

2.8 Kerangka Konsep

Kerangka konsep digambarkan sebagai berikut :



2.9 Definisi Operasional

1. Glibenklamid obat yang digunakan sebagai pembanding penurun kadar glukosa darah.
2. Glukosa adalah salah satu karbohidrat terpenting yang digunakan sebagai sumber tenaga bagi hewan dan tumbuhan. Glukosa digunakan sebagai karbohidrat untuk menaikkan kadar glukosa darah.
3. Ekstrak Etanol Daun Insulin (EEDI) dan Ekstrak Etanol Daun Salam (EEDS) adalah ekstrak yang diperoleh secara maserasi.
4. Kadar glukosa darah (KGD) adalah perubahan kadar glukosa darah dari tidak normal ke normal (80-140).

2.10 Hipotesis

Adanya efek penurunan kadar glukosa darah tikus putih (*Rattus novergicus*) dengan pemberian kombinasi ekstrak etanol daun insulin (*Tithonia diversifolia*) dan ekstrak etanol daun salam (*Syzygium polyanthum*) yang diinduksi dengan glukosa.