

## **BAB II**

### **LANDASAN TEORI**

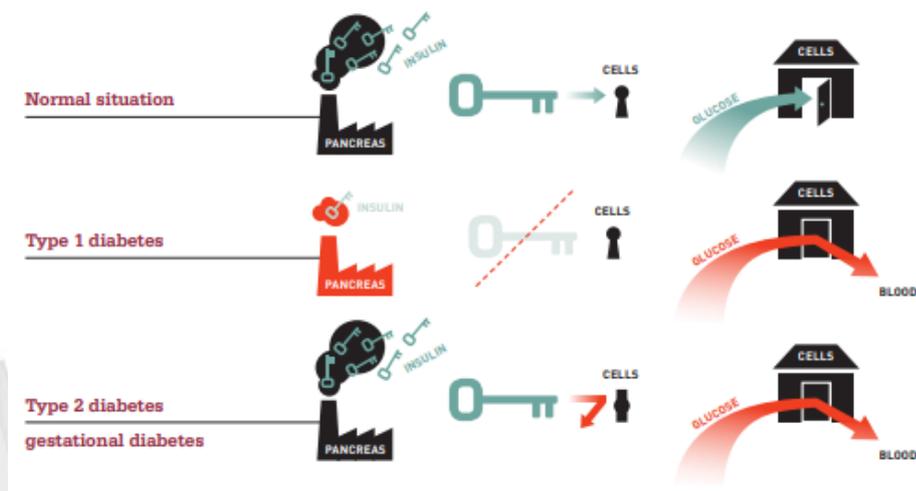
#### **2.1 Diabetes Melitus**

##### **2.1.1 Definisi Diabetes Melitus**

Hiperglikemia merupakan suatu kondisi yang menggambarkan kadar glukosa dalam darah telah melebihi batas kadar glukosa normal, yang dimana dapat diakibatkan karena kurangnya insulin, sehingga menyebabkan kadar glukosa menjadi tinggi. Hal tersebut merupakan penyebab terjadinya diabetes melitus, jika berlangsung terus menerus dengan jangka waktu yang cukup lama (Iskandar *et al.*, 2019). Diabetes mellitus (DM) merupakan gangguan metabolisme kronis yang berhubungan dengan hiperglikemia. Hal tersebut disebabkan oleh gangguan dalam sekresi atau fungsi bagian endokrin pankreas. Ada hubungan anatomis dan fungsional yang erat antara bagian eksokrin dan endokrin (Yadav *et al.*, 2013). Menurut Kemenkes (2021), Diabetes Melitus (DM) atau dikenal dengan nama penyakit kencing manis merupakan salah satu penyakit berbahaya. DM adalah penyakit gangguan metabolik yang terjadi secara kronis atau menahun yang timbul akibat tubuh tidak memiliki hormon insulin yang cukup karena pengaruh dari gangguan pada sekresi insulin, hormon insulin yang tidak bekerja sebagaimana mestinya pada pasien *prediabetes*, ditandai dengan glukosa darah yang naik, glukosa darah seseorang yang berpuasa berkisar 100-125 mg/dL, sementara glukosa darah setelah melakukan aktivitas mengonsumsi makanan yakni 140-200 mg/dL.

### 2.1.2 Klasifikasi Diabetes Melitus

Diabetes melitus memiliki empat klasifikasi yang diantaranya yaitu, diabetes tipe-1, diabetes tipe-2, diabetes melitus tipe lain, dan diabetes gestational (diabetes kehamilan). Diabetes melitus tipe lain dapat disebabkan oleh beberapa faktor seperti obesitas defek genetik fungsi sel beta, defek genetik kerja insulin, penyakit eksokrin pankreas, endokrinopati, dan dapat juga disebabkan karena obat/zat kimia maupun infeksi (Fonseca *et al.*, 2012). Diabetes tipe 1 disebabkan oleh reaksi autoimun, di mana sistem pertahanan tubuh menyerang sel beta penghasil insulin di pankreas. Sebagai Akibatnya, tubuh tidak bisa lagi memproduksi insulin kebutuhan. Diabetes tipe 2 disebabkan karena tubuh mampu memproduksi insulin tetapi tidak cukup atau tubuh tidak mampu menanggapi efeknya (dikenal sebagai resistensi insulin), yang mengarah ke penumpukan glukosa dalam darah. Diabetes gestasional cenderung terjadi di sekitar minggu ke-24 kehamilan. Kondisi itu muncul karena aksi insulin diblokir oleh hormon yang dihasilkan oleh plasenta (Cho & Whiting, 2013).



Gambar 2.1 Pengertian 3 Klasifikasi Diabetes  
 Sumber: (Cho & Whiting, 2013)

### 2.1.3 Terapi Penyakit Diabetes

Terapi DM tipe 2 dapat dengan farmakologi dan non-farmakologi.

Farmakologi yang digunakan dapat dengan oral anti-dibetes (OAD) atau insulin (Lestari *et al.*, 2016).

#### a) Terapi Insulin

Insulin digunakan sendiri atau dalam kombinasi dengan obat antidiabetes oral. Terapi augmentasi dengan insulin basal masuk akal jika fungsi sel beta tertentu tetap ada. Penggantian insulin basal-bolus diperlukan jika terjadi penipisan sel beta. Dalam kasus toksisitas glukosa yang harus meniru pelepasan normal insulin oleh sel beta pankreas, diperlukan terapi penyelamatan dengan penggantian. Penggunaan Insulin memiliki beberapa cara yaitu dalam bentuk injeksi - kerja cepat, kerja pendek, kerja menengah, dan kerja panjang. Bentuk kerja panjang cenderung menyebabkan hipoglikemia daripada bentuk kerja pendek (Olokoba *et al.*, 2012)

## **b) Terapi OAD (Oral Anti-Diabetes)**

Biguanida merupakan terapi antidiabetes oral dengan penggunaan metformin adalah yang paling umum digunakan pada pasien dengan diagnosa kelebihan berat badan dan obesitas, menekan produksi glukosa hepatic, meningkatkan sensitivitas insulin, meningkatkan penyerapan glukosa dengan memfosforilasi faktor penambah GLUT, meningkatkan oksidasi asam lemak, dan menurunkan penyerapan glukosa dari saluran pencernaan dengan cara mengaktivasi AMP-activated protein kinase, enzim yang berperan dalam ekspresi gen glukoneogenik hepatic (Kim *et al.*, 2008; Olokoba *et al.*, 2012).

## **2.2 Tanaman Brotowali**

Di Indonesia, Brotowali dikenal dengan sebutan beragam pada daerah-daerah, seperti andawali (Sunda), bratawali atau putrowali atau daun gedel (Jawa) dan antawali (Bali dan Nusa Tenggara). Daerah lain, brotowali dikenal dengan sebutan daun gadel atau putrawali sedangkan dalam bahasa Inggris brotowali disebut *bitter grape* dan untuk bahasa Cina dikenal dengan sebutan *shen jin teng*. Brotowali merupakan tanaman yang berasal dari Asia Tenggara yang penyebarannya cukup luas, meliputi Indonesia, Semenanjung Melayu, Filipina, dan Cina (Kresnady, 2003).

### **2.2.1 Klasifikasi Tanaman**

Berdasarkan Bahasa latin, brotowali dikenal dengan sebutan *Tinospora crispa* (L.) Hook.f. & Thomson serta klasifikasi tanaman atau taksonomi tanaman batang brotowali seperti berikut:

Devisi : Tracheophyta

Subdivisi : Angiospermae

Kelas : Magnoliopsida

Bangsa : Ranunculales

Suku : Menispermaceae

Marga : *Tinospora*

Jenis : *Tinospora crispa* (L.) Hook.f. & Thomson (Hobern, 2011).

### 2.2.2 Morfologi Tanaman

Brotowali merupakan tanaman perdu yang tumbuh dengan cara merambat dan memanjat ke atas, termasuk tanaman yang menyukai tempat panas. Batang pada tanaman ini seukuran jari kelingking dengan disertai dengan bintil-bintil rapat, berair, rasanya pahit, dengan tekstur lunak dan tidak beraturan (Kuswati & Nurmita, 2017).



Gambar 2. 2 Batang Brotowali (*Tinospora crispa* L.)  
Sumber: (Kresnady, 2003)

### 2.2.3 Khasiat dan Kandungan Tanaman

#### 1) Khasiat Tumbuhan

##### a) Khasiat Ethnofarmakologi

Tanaman brotowali (*Tinospora crispa* L.) secara luas sering digunakan oleh masyarakat sebagai obat berbagai penyakit seperti rematik, kencing manis, sakit kuning, dan beberapa penyakit lainnya (Mauru *et al.*, 2020). Brotowali, bratawali, akar aliali atau yang dikenal dengan nama latin *Tinospora crispa* (L.) Hook.f. & Thomson merupakan tanaman perdu, merambat dan telah banyak digunakan untuk pengobatan tradisional di Amerika, India, Vietnam, Thailand, Malaysia dan Indonesia. Secara etnobotani bagian tanaman yang dapat digunakan yaitu daun untuk mengobati rematik; batang digunakan untuk menstimulasi sekresi empedu, diuretik, penyakit kulit, antidiabetes, antipiretik, antimalaria, diare, memperbaiki sistem pencernaan, kombinasi batang dan akar digunakan untuk penawar racun, buah untuk mengobati penyakit kuning dan rematik, dan kulit batangnya digunakan untuk antialergi, antispasmodik dan antilepra (Rosidah *et al.*, 2015). Tanaman brotowali juga sering dimanfaatkan oleh masyarakat daerah sebagai obat memar, demam, merangsang nafsu makan, cacingan, batuk, mencuci luka pada kulit atau gatal- gatal (Elisa *et al.*, 2018).

##### b) Khasiat Farmakologi

Berdasarkan metabolit sekunder yang terkandung dalam tanaman brotowali, berbagai aktivitas biologis yang dimiliki oleh tanaman ini

diantaranya, seperti antimalaria, antidiabetes, antipieretik, antihiperlikemik, anti-inflamasi, antiperiodikum, diuretikum, antikoagulan dan analgesik (Kresnady, 2003). Berdasarkan penelitian (Mohammed *et al.*, 2012), brotowali juga digunakan sebagai agen pembersih luka untuk luka rematik kronis, dan antihelmentik. Terdapat antibakteri dari ekstraksi akar brotowali dengan pelarut etanol dengan menunjukkan zona penghambatan maksimal pada *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumonia* dan *Candida albicans*. Ekstrak Etanol 70% Brotowali memiliki aktivitas yang mampu menurunkan kadar gula dalam darah dengan mekanisme yaitu meningkatkan sensitivitas insulin dan penghambatan enzim  $\alpha$ -glukosidase (Elya *et al.*, 2015).

## 2) **Kandungan Metabolit Sekunder Tumbuhan**

Di dalam tanaman brotowali terkandung berbagai metabolit sekunder antara lain alkaloid, damar lunak, pati, glikosida, pikroretosid, harsa, zat pahit pikroretin, tinokrisposid, berberin, palmatin, kolumbin, dan kaokulin atau pikrotoksin (Mauru *et al.*, 2020). Batang brotowali juga memiliki kandungan metabolit sekunder berupa Flavonoid sebesar 0,52% dan terdapat juga kandungan senyawa apigenin dengan kadar 0,03635% (Desmiaty *et al.*, 2014). Sedangkan menurut Harwoko & Choironi (2016), menyatakan bahwa ekstrak etanol batang brotowali memiliki kandungan flavonoid sebesar  $32,68 \pm 0,20\%$ . Berdasarkan penelitian yang dilakukan Rosidah *et al.* (2015), batang brotowali memiliki senyawa fenol dengan kadar total 2,90 mg EAG/g simplisia.

### 2.3 Metabolit Sekunder Sebagai Antihiperglikemik

Beberapa metabolit sekunder diketahui mampu membantu tubuh untuk menurunkan kadar gula didalam darah. Metabolit sekunder tersebut diantaranya:

#### 1) **Flavonoid**

Flavanoid diketahui mampu berperan menangkap radikal bebas atau berfungsi sebagai antioksidan alami. Aktivitas antioksidan memungkinkan flavanoid untuk menangkap atau menetralkan radikal bebas sehingga dapat mencegah komplikasi diabetes mellitus. Flavanoid juga dilaporkan memiliki aktivitas antidiabetes dengan cara meregenerasi sel pada pulau langerhans (Prameswari & Widjanarko, 2013). Mekanisme inhibisi dari flavonoid terhadap enzim  $\alpha$ -glukosidase yaitu melalui hubungan hidroksilasi serta substitusi pada cincin $\beta$ . Prinsip penghambatan ini yakni menghasilkan penundaan hidrolisis karbohidrat serta absorpsi glukosa dan membatasi metabolisme sukrosa jadi glukosa (Mataputun *et al.*, 2013).

#### 2) **Fenol**

Fenol merupakan senyawa kimia yang terkandung dalam beberapa jenis tanaman yang memiliki aktivitas sebagai penghambat enzim  $\alpha$ -glukosidase (Rosidah *et al.*, 2015). Senyawa fenol terbukti dapat menurunkan kolesterol jahat yang merupakan penyebab terjadinya diabetes melitus yaitu dengan cara menghisap insulin, sedangkan pankreas tidak mampu menghasilkan insulin yang cukup untuk dapat mengatasi gejala kekurangan insulin, sehingga mengakibatkan kadar gula dalam darah akan naik dan dapat menimbulkan penyakit jantung (Wardati *et al.*, 2014).

### **3) Tanin**

Tanin diketahui dapat memacu metabolisme glukosa sehingga timbunan glukosa dalam darah dapat dihindari. Alkaloid terbukti mempunyai kemampuan meregenerasi sel beta pankreas rusak. Perbaikan pada jaringan pankreas menyebabkan terjadinya peningkatan jumlah insulin di dalam tubuh sehingga terjadi penurunan kadar glukosa darah dalam tubuh (Prameswari & Widjanarko, 2013).

### **4) Senyawa Lain**

Senyawa sekunder dalam tanaman seperti terpenoid, saponin, dan steroid memiliki aktivitas antidiabetes dengan cara menghambat  $\alpha$ -glukosidase, sehingga menyebabkan terjadinya penurunan hidrolisis amilum di usus dan glukosa yang dapat diserap hanya dalam jumlah yang sedikit (Sinulingga *et al.*, 2020).

## **2.4 Ekstraksi**

Ekstraksi merupakan kegiatan yang dilakukan untuk menarik kandungan kimia yang dapat larut sehingga terpisah dari bahan yang tidak dapat larut dengan menggunakan pelarut cair. Proses ekstraksi yang secara umum digunakan diantaranya, yaitu dengan cara maserasi, perkolasi, refluks, ekstraksi dengan alat soxhlet, digesi, infusa dan dekok (Koay & Amir, 2012). Teknik ekstraksi, waktu ekstraksi, temperatur, jenis pelarut, konsentrasi pelarut dan perbandingan bahan-pelarut dapat mempengaruhi mutu ekstrak dalam proses ekstraksi (Rosidah *et al.*, 2015). Maserasi termasuk metode dengan proses ekstraksi dingin. Maserasi ialah metode ekstraksi yang paling sederhana dan dilakukan dengan merendam sampel

dengan pelarut tertentu tanpa menggunakan proses pemanasan (Chairunnisa *et al.*, 2019).

## **2.5 Pelarut**

Etil asetat merupakan pelarut yang memiliki titik didih relatif cukup rendah, sehingga pelarut ini dapat dengan mudah untuk menguap. Berdasarkan hal tersebut, etil asetat sangat memungkinkan untuk memusatkan zat terlarut dalam pelarut (Pan *et al.*, 2020). Etil asetat merupakan cairan yang mudah diuapkan, tidak higroskopis, dan memiliki toksisitas rendah sehingga baik untuk digunakan sebagai pelarut (Rowe *et al.*, 2009). Berdasarkan penelitian (Novitasari *et al.*, 2016), pelarut etil asetat merupakan pelarut dengan sifat semi-polar sehingga mampu menarik senyawa glikon maupun aglikon sebagai antihiperqlikemik seperti flavonoid.

## **2.6 Hewan Uji**

Mencit merupakan hewan dengan ukuran dan berat badan yang lebih kecil daripada tikus. Jenis mencit yang digunakan saat ini diantaranya galur *Mus musculus domesticus*, *Mm. musculus*, dan *Mm. molossius* beserta turunan dari masing-masing substrain tersebut. Mencit merupakan hewan yang paling banyak digunakan sebagai hewan model laboratorium dengan persentasi penggunaan antara 40–80%. Umumnya penggunaan hewan uji mencit sebagai penelitian dalam bidang biologi. Mencit mempunyai banyak keunggulan sebagai hewan coba, di antaranya siklus hidup yang relatif pendek, jumlah anak per kelahiran banyak, variasi sifat-sifatnya tinggi, dan mudah dalam penanganannya. Mencit ini

merupakan omnivora alami, sehat, kuat, prolific (mampu beranak banyak), kecil, dan jinak. Selain itu, binatang ini mudah didapat dengan harga relatif murah dengan biaya ransum yang rendah (Rejeki *et al.*, 2018). Mencit dapat dianggap menderita diabetes apabila kadar glukosa darah setelah induksi >200 mg/dL (Nugrahani & Santika, 2012).

## **2.7 Zat Penginduksi**

### **2.7.1 Aloksan**

Aloksan merupakan diabetagonik yang umum digunakan karena aktivitasnya cepat menimbulkan hiperglikemia yang permanen dalam waktu dua sampai tiga hari, aloksan secara efektif merusak sel  $\beta$  langerhans ditandai dengan pengecilan diameter  $\beta$  langerhans dan gangguan fungsi sel  $\beta$  sehingga tidak mampu lagi meningkatkan sekresi insulin yang menyebabkan kenaikan kadar glukosa dalam darah (Swastini *et al.*, 2018). Aloksan merupakan Aloksan turunan pirimidin teroksigenasi (2,4,5,6-tetraoksipirimidin; 2,4,5,6-pirimidintetron) berair sebagai hidrat aloksan. Aloksan telah digunakan untuk membuat diabetes eksperimental dengan secara khusus merusak pulau beta penghasil insulin di pankreas (Solikhah *et al.*, 2022). Menurut penelitian (Prameswari & Widjanarko, 2013), penginduksian aloksan dengan dosis 125 mg/Kg BB secara intraperitoneal dapat meningkatkan kadar glukosa dalam darah tikus mencapai keadaan hiperglikemia yaitu kadar glukosa darah tersebut melebihi 135 mg/dL.

### 2.7.2 Streptozotocin

Streptozotocin merupakan senyawa turunan (derivat) sintetis dari *nitrosourea* glukopiranosose yang merupakan hasil isolasi *Streptomyces achromogenes*. Streptozotocin memiliki manfaat yang diantaranya yaitu mencegah sintesis DNA, mencegah regenerasi sel, dan menyebabkan kematian sel. Selain itu, streptozotocin dapat melakukan penghambatan sekresi insulin sehingga menyebabkan terjadinya insulin-dependent diabetes mellitus atau IDDM. Streptozotocin mempunyai 2 mekanisme pemberian yang antara lain *multiple low dose* yang bisa menginduksi inflamasi dari pulau Langerhans dengan menarik sel mononuklear paling utama limfosit, sehingga terjalin dekstruksi sel beta, serta *single high dose* secara langsung bisa mengganggu sel beta disebabkan sitotoksitasnya. Pemberian Streptozotocin *multiple low dose* tidak langsung memberikan efek, namun efek akan terjadi pada beberapa hari kemudian tergantung dari pengaruhnya terhadap glucose transporter 2 (GLUT2) pada sel beta pankreas tikus yang menstimulasi jalan aktivasi dari sel T. Pemberian Streptozotocin *multiple low dose* bisa diiringi dengan pemberian diet tinggi kalori pada tikus percobaan yang dilakukan supaya tikus terinduksi diabetes tipe-2. Mekanisme aksi Streptozotocin terletak pada tingkat DNA (Harijanto & Dewajanti, 2017).

### 2.7.3 Fruktosa

Fruktosa merupakan tipe gula monosakarida yang tidak mengalami glukokinase serta fosfofruktokinase dan tidak menghambat jalur fruktolisis di dalam hati, namun fruktosa merupakan pengatur utama dalam proses penyerapan serta sintesis glikogen di hati. Penggunaan fruktosa sebanyak 20- 25% sepanjang

12 pekan pada tikus bisa menginduksi perkembangan indikator sindroma metabolik yang progresif (hipertensi serta kenaikan berat tubuh) yang mengindikasikan terbentuknya resistensi insulin. Pemberian sepanjang 12 pekan, bisa menunjukkan awal terjadinya diabetes mellitus tipe-2 (130-150 mg/dL). Pemberian dalam jangka waktu yang lebih lama bisa merangsang diabetes mellitus jenis 2 (Wulansari & Wulandari, 2018).

#### **2.7.4 Glukosa**

Glukosa adalah salah satu karbohidrat yang memiliki fungsi sebagai sumber energi yang dibutuhkan oleh tubuh manusia. Glukosa memiliki mekanisme kerja untuk meningkatkan kadar glukosa darah, yaitu dengan cara meregulasi glukokinase atau heksokinase dan fosfofruktokinase. Glukosa merupakan penghambat pada jalur fruktolisis (Wulansari & Wulandari, 2018).

#### **2.8 Hipotesis**

Ho: Ekstrak etil asetat batang brotowali (*Tinospora crispa* (L.) Hook.f. & Thomson) tidak memiliki aktivitas antihiperglikemik

Ha: Ekstrak etil asetat batang brotowali (*Tinospora crispa* (L.) Hook.f. & Thomson) memiliki aktivitas antihiperglikemik