AKTIVITAS ANTIDIABETES TEH KOMBUCHA PADA MENCIT YANG DIINDUKSI ALOKSAN

LAPORAN TUGAS AKHIR

Irna Desi Husnawati

12151021

PROGRAM STUDI SARJANA FARMASI

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS BHAKTI KENCANA

BANDUNG

2019

AKTIVITAS ANTIDIABETES TEH KOMBUCHA PADA MENCIT YANG DIINDUKSI ALOKSAN

LAPORAN TUGAS AKHIR

Diajukan untuk memenuhi persyaratan kelulusan

Program Strata Satu

Irna Desi Husnawati

12151021

Bandung, Juli 2019

Menyetujui,

Pembimbing Utama,	Pembimbing Serta,
(Elis Susilawati, M.Si., Apt.)	(Nita Selifiana, M.Si., Apt.)

PEDOMAN PENGGUNAAN SKRIPSI

Skripsi yang tidak dipublikasikan terdaftar dan tersedia di Perpustakaan Universitas Bhakti Kencana, dan terbuka untuk umum.

Referensi perpustakaan diperkenankan dicatat, tetapi pengutipan atau peringkasan hanya dapat dilakukan seizin pengarang dan harus disertai dengan kebiasaan ilmiah untuk menyebutkan sumbernya.

Memperbanyak atau menerbitkan sebagian atau seluruh skripsi haruslah seizin Ketua Program Studi di Lingkungan Universitas Bhakti Kencana.

Saya persembahkan karya yang sederhana ini teruntuk diri saya, atas jerih payah, letih dan lesu, serta tangis dan bisu selama penyelesaian, sehingga karya ini bisa terwujud

ABSTRAK

AKTIVITAS ANTIDIABETES TEH KOMBUCHA PADA MENCIT YANG DIINDUKSI ALOKSAN

Oleh:
Irna Desi Husnawati
12151021

Teh kombucha merupakan minuman teh yang difermentasi kultur kombucha dimana mempunyai berbagai manfaat salah satunya sebagai antidiabetes. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kemampuan teh kombucha dalam menurunkan kadar gula darah. Penelitian ini dilakukan secara *in vivo* dengan metode defisiensi insulin. Sebanyak 30 ekor mencit dikelompokan secara acak menjadi 6 kelompok yang terdiri dari kontrol negatif (Na CMC), kontrol positif (aloksan 60 mg/KgBB), pembanding (glibenklamid 0,65 mg/KgBB), uji 1 (teh kombucha sehari satu kali), uji 2 (teh kombucha sehari dua kali), uji 3 (teh kombucha sehari tiga kali). Parameter yang diukur adalah kadar glukosa darah pada hari ke 3,6,9,12, dan 15. Pankreas mencit diambil untuk histopatologi pada akhir penelitian. Hasil penelitian menunjukan bahwa teh kombucha dosis 24 mg/20 g BB mencit yang diberikan sehari sekali, sehari dua kali, dan sehari tiga kali tidak berbeda bermakna dengan kontrol negatif maupun pembanding. Hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa teh kombucha mempunyai aktivitas antidiabetes sebanding dengan glibenklamid.

Kata kunci : teh hitam, kombucha, diabetes, aloksan, histopatologi

ABSTRACT

ANTIDIABETIC ACTIVITY OF KOMBUCHA TEA ON MICE WITH ALLOXAN INDUCED

By:
Irna Desi Husnawati
12151021

Kombucha tea is a tea drink which is fermented by kombucha that has much benefits, such as antidiabetic. This study aims to determine the ability of kombucha tea to reduce blood sugar levels. This study was carried out in vivo by insulin deficiency method. A total of 30 mice were grouped randomly into 6 groups : negative control (Na CMC), positive control (alloxan 60 mg/KgBB), comparison (glibenclamide 0,65 mg/KgBB), test 1 (kombucha tea once a day) , test 2 (kombucha tea twice a day), test 3 (kombucha tea three times a day). The parameters measured were blood glucose levels on days 3,6,9,12 and 15. The pancreas of mice was taken for histopathology at the end of the study. The results showed that kombucha tea dose 24 mg/20 g BB mice which was given once a day, twice a day, and three times a day was not significantly different from negative controls and comparison. The results of this study concluded that kombucha tea has antidiabetic activity comparable to glibenclamide.

Keywords : black tea, kombucha, diabetes, alloxan, histopathology

KATA PENGANTAR

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَٰنِ الرَّحِيمِ

Assalamu'alaikum wr. wb.

Puji syukur saya panjatkan kehadirat Allah SWT, karena atas Rahmat serta Karunia–Nya sehingga saya dapat menyelesaikan Laporan Tugas Akhir ini dengan baik. Shalawat dan salam juga senantiasa tercurah kepada Rasulullah SAW. Penyusunan Laporan ini dimaksudkan untuk memenuhi persyaratan guna mencapai Kelulusan Program Strata Satu di Universitas Bhakti Kencana.

Saya menyadari bahwa penulisan Laporan Tugas Akhir ini tidak dapat terselesaikan tanpa dukungan berupa moril maupun materil dari berbagai pihak. Oleh karena itu, saya ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu dalam penyusunan laporan ini. Terima kasih untuk :

1. Kedua orang tua, ayahanda tercinta Usup Suparman dan ibunda tersayang Linawaty yang telah memberikan dukungan berupa moril dan materil serta doa yang tiada hentinya kepada saya
2. Ibu Elis Susilawati, M.Si., Apt selaku pembimbing utama yang telah berkenan memberikan ilmunya dan mengarahkan saya selama penyusunan Laporan Tugas Akhir ini
3. Ibu Nita Selifiana, M.Si., Apt selaku pembimbing serta yang telah bersedia membimbing dan memberikan solusi pada setiap permasalahan atau kesulitan dalam penyusunan laporan ini

4. Ananda Rizky Pratama, makasih dek selalu jadi sosok dewasa disetiap keluh selama penelitian
5. Linceu, Tamtam, dan Cici Yeni orang-orang terbaik yang selalu ada dan siap bantu dalam penyelesaian Laporan Tugas Akhir ini
6. Segenap keluarga dan teman seperjuangan yang telah menyemangati, tanpa mereka hari–hari selama penyusunan laporan ini tak akan terasa ringan
7. Bapak/Ibu dosen Universitas Bhakti Kencana yang telah memberikan pengetahuan yang sangat bermanfaat selama masa perkuliahan
8. Seluruh staff dan karyawan Universitas Bhakti Kencana yang telah memberikan bantuan kepada saya

Saya menyadari bahwa penyusunan Laporan Tugas Akhir ini masih jauh dari kata sempurna. Oleh karena itu, saya mengharapkan segala bentuk saran, masukan, serta kritik yang membangun dari berbagai pihak. Semoga Laporan Tugas Akhir ini dapat bermanfaat bagi para pembaca khususnya dalam rumpun bidang ilmu Farmakologi dan juga untuk saya selaku penulis.

Bandung, Juli 2019

Penulis,

DAFTAR ISI

Abstrak i

Abstract ii

Kata Pengantar iii

Daftar Isi v

Daftar Gambar viii

Daftar Tabel ix

BAB I Pendahuluan 1

I.1 Latar Belakang 1

I.2 Rumusan Masalah 2

I.3 Tujuan Penelitian 2

I.4 Tempat dan Waktu Penelitian 3

BAB II Tinjauan Pustaka 4

II.1 Diabetes 4

II.1.1 Definisi 4

II.1.2 Klasifikasi 4

II.1.3 Komplikasi 5

II.1.4 Terapi Farmakologi 8

II.2 Tanaman Teh 14

II.2.1 Klasifikasi Tanaman 14

II.2.2 Nama Daerah dan Nama Asing 15

II.2.3 Deskripsi Tanaman 15

II.2.4 Kandungan Kimia 16

II.2.5 Efek Farmakologi Berdasarkan Hasil Penelitian 17

II.3 Kombucha 17

II.3.1 Kultur Kombucha 17
II.3.2 Teh Kombucha 18
II.3.3 Kandungan 18
II.3.4 Khasiat 19
II.4 Pengujian Aktivitas Antidiabetes Dengan Aloksan 20
BAB III Metodologi Penelitian 22
BAB IV Alat dan Bahan 23
IV.1 Alat 23
IV.2 Bahan 23
IV.3 Hewan Percobaan 24
BAB V Prosedur Penelitian 25
V.1 Penyiapan Bahan 25
V.1.1 Pengumpulan Bahan Tanaman dan Kultur Kombucha 25
V.1.2 Determinasi Tanaman 25
V.2 Penyiapan Simplisia 25
V.3 Penetapan Karakteristik Simplisia 25
V.3.1 Penetapan Kadar Air 25
V.3.2 Penetapan Kadar Sari Larut Air 26
V.3.3 Penetapan Kadar Sari Larut Etanol 27
V.3.4 Penetapan Kadar Abu Total 27
V.4 Skrining Fitokimia 28
V.4.1 Identifikasi Alkaloid 28
V.4.2 Identifikasi Flavonoid 28
V.4.3 Identifikasi Saponin 28
V.4.4 Identifikasi Tanin 29

V.4.5 Identifikasi Kuinon 29
V.4.6 Identifikasi Vitamin B_1 29
V.4.7 Identifikasi Vitamin B_3 29
V.4.8 Identifikasi Vitamin C 30
V.4.9 Identifikasi Asam Karboksilat 30
V.5 Identifikasi Kualitatif Bakteri 30
V.5.1 Uji katalase 30
V.5.2 Pewarnaan gram 30
V.6 Persiapan Hewan Uji 31
V.7 Pembuatan Teh Kombucha 31
V.8 Uji Aktivitas Antidiabetes Dengan Aloksan 31
V.9 Pembuatan Larutan Buffer Formalin 10% 33
BAB VI Hasil dan Pembahasan 34
VI.1 Pengolahan Bahan 34
VI.2 Karakteristik Simplisia 34
VI.3 Skrining Fitokimia 35
VI.4 Identifikasi Kualitatif Bakteri 37
VI.5 Pengujian Aktivitas Antidiabetes 37
VI.6 Histopatologi Pankreas 40
BAB VII Kesimpulan dan Saran 43
Daftar Pustaka 44
Lampiran 47

DAFTAR GAMBAR

Gambar II.1 Tanaman Teh 14

Gambar II.2 Struktur Kimia Aloksan 20

Gambar VI.1 Gambaran Mikroskopik Pankreas 41

DAFTAR TABEL

Tabel VI.1 Hasil Pemeriksaan Karakteristik Simplisia 35

Tabel VI.2 Hasil Skrining Fitokimia Daun Teh dan Kombucha . 36

Tabel VI.3 Hasil Identifikasi Kualitatif Kultur Kombucha 37

Tabel VI.4 Rata-Rata Kadar Gula Darah Selama 15 Hari 38

Bab I Pendahuluan

I.1 Latar Belakang

Teh merupakan tanaman yang sudah sangat dikenal dan disukai masyarakat dunia termasuk Indonesia. Teh termasuk ke dalam spesies *Camellia sinensis*, mengandung berbagai elemen nutrisi yang bermanfaat. Karena kandungan nutrisi tersebut maka teh mempunyai banyak manfaat untuk kesehatan. Terdapat macam–macam jenis teh diantaranya yaitu teh hitam, teh merah (teh oolong), teh hijau, dan juga teh putih (Ratna dkk., 2013).

Di samping banyaknya masyarakat yang sudah mengetahui manfaat dari minuman teh, namun masih sangat jarang masyarakat mengetahui manfaat dari minuman teh yang difermentasi jamur kombucha atau dikenal dengan nama teh kombucha. Salah satu manfaat dari teh kombucha ini yaitu untuk diabetes.

Penderita diabetes melitus di dunia sampai saat ini jumlahnya semakin bertambah. Jumlah penderita diabetes telah meningkat dari 108 juta penduduk (1980) menjadi 415 juta penduduk (2015). Prevalensi orang dengan diabetes di Indonesia menunjukan kecenderungan meningkat yaitu dari 5,7% (2007) menjadi sekitar 6,9% (2013) (WHO, 2016).

Diabetes mellitus yang tidak segera diterapi dapat mengakibatkan berbagai komplikasi, diantaranya adalah retinopati yang berpotensi pada kehilangan penglihatan, nefropati yang mengarah pada gagal ginjal, dan neuropati perifer yang menyebabkan ulkus pada kaki hingga amputasi (Lathifah N L, 2017).

Penderita diabetes saat ini banyak yang menggunakan obat herbal sebagai pilihan terapinya, karena harganya yang relatif murah, mudah diperoleh, dan memiliki efek samping minimal jika dibandingkan dengan obat kimia. Hal ini sesuai Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia nomor 6 tahun 2016 tentang Formularium Obat Herbal Asli Indonesia, salah satu upaya untuk meningkatkan derajat kesehatan masyarakat dengan pelayanan kesehatan tradisional.

Oleh karena itu, berdasarkan latar belakang tersebut, penelitian ini akan melakukan pengujian aktivitas antidiabetes dari teh kombucha dan melihat berapa dosis teh kombucha sebagai antidiabetes yang paling baik.

I.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas maka dapat diidentifikasi rumusan masalah yang ada yaitu :

1. Apakah teh kombucha mempunyai aktivitas antidiabetes ?
2. Pada dosis berapa teh kombucha mempunyai aktivitas antidiabetes yang paling baik ?

I.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penulisan penelitian ilmiah ini yaitu untuk mengetahui efek dari teh kombucha melalui uji aktivitas antidiabetes terhadap mencit galur swiss webster yang diinduksi dengan aloksan.

I.4 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Farmakologi Universitas Bhakti Kencana yang beralamat di Jl. Soekarno Hatta no.754-756 Bandung. Waktu penelitian dilakukan pada bulan Februari sampai April 2019.

Bab II Tinjauan Pustaka

II.1 Diabetes

II.1.1 Definisi

Diabetes melitus (DM) adalah sekelompok gangguan metabolisme yang ditandai dengan glukosa darah tinggi serta gangguan metabolisme lemak dan protein akibat dari penurunan sekresi insulin, penurunan sensitivitas insulin, ataupun keduanya (Dipiro dkk., 2017).

II.1.2 Klasifikasi

Diabetes melitus dapat diklasifikasikan sebagai berikut : (Dipiro dkk., 2017)

1. Diabetes tipe 1

Diabetes melitus tipe 1 merupakan diabetes karena kerusakan autoimun dari sel-sel β pankreas. Diabetes tipe ini paling sering terjadi pada anak-anak dan remaja, namun bukan berarti tidak bisa terjadi pada usia lainnya. Lebih muda seorang individu biasanya memiliki tingkat kerusakan sel-β yang lebih cepat dan sering muncul dengan ketoasidosis, sedangkan orang dewasa mungkin dapat mempertahankan sekresi insulin yang cukup untuk mencegah ketoasidosis selama bertahun–tahun.

2. Diabetes tipe 2

Diabetes melitus tipe 2 ditandai dengan kombinasi resistensi insulin dan kurangnya insulin relatif yang tidak cukup untuk menormalkan kadar glukosa dalam plasma, dengan hilangnya progresif sel–β dari waktu ke waktu. Kebanyakan individu diabetes tipe ini mengalami obesitas, yang merupakan faktor utama terjadinya resistensi insulin.

3. Diabetes gestasional

Diabetes melitus gestasional merupakan intoleransi glukosa yang terjadi selama masa kehamilan. Perubahan hormon selama masa kehamilan menghasilkan peningkatan resistensi insulin, dan diabetes ini dapat terjadi ketika seorang ibu tidak dapat mengkompensasi dengan peningkatan sekresi insulin untuk mempertahankan glukosa normal. Biasanya intoleransi glukosa muncul di dekat awal trimester ketiga, namun pengecekan harus dilakukan dari kunjungan prenatal pertama. Jika diabetes didiagnosis sebelum kehamilan, ini bukan diabetes gestasional melainkan kehamilan dengan diabetes yang sudah ada sebelumnya.

4. Diabetes lainnya

Maturity onset diabetes remaja (MODY) ditandai oleh gangguan sekresi insulin dalam menanggapi stimulus glukosa dengan resistensi insulin minimal atau tidak ada. Pasien biasanya mengalami hiperglikemia ringan pada usia dini akan tetapi tidak dapat langsung terdiagnosis. Mutasi genetik juga dapat menyebabkan resistensi insulin. Endokrinopati, disfungsi eksokrin pankreas, obat–obatan, infeksi, dan hal lainnya dapat menyebabkan hiperglikemia.

II.1.3 Komplikasi

Beberapa komplikasi diabetes melitus, diantaranya : (Dipiro dkk., 2017)

1. Retinopati

Pasien dengan retinopati harus memeriksakan terlebih dahulu matanya pada dokter ahli penyakit mata diabetes. Sebaiknya dilakukan pemeriksaan pelebaran mata untuk mengevaluasi retina. Retinopati terjadi karena peningkatan kontrol glikemik dan tekanan

darah yang berlebih pada mata, akan tetapi penurunan kadar glukosa darah pada mata yang terlalu ekstrim juga dapat memperburuk retinopati. Terapi faktor anti pertumbuhan endotel vaskular (anti VEGF) seperti bevacizumab dan ranibizumab terbukti sangat efektif untuk mengobati retinopati.

2. Neuropati

Neuropati dalam diabetes dikategorikan menjadi neuropati perifer, neuropati otonom, dan neuropati fokal. Gejala umum yang dialami oleh pasien neuropati yaitu panas atau dingin, mati rasa, dan nyeri. Biasanya lebih sering dirasakan pada bagian kaki. Pengobatan dengan antidepresan dosis rendah seperti gabapentin, pregabalin, carbamazepin, duloxetin, venlafaxin, capsaicin topikal, tramadol, dan obat antiinflamasi nonsteroid untuk neuropati perifer dapat dipertimbangkan. Jika pengobatan tersebut tidak berhasil, duloxetin dan pregabalin dapat diberikan. Pada neuropati otonom, peningkatan kontrol glikemik, penghentian obat yang memperlambat motilitas lambung, dan penggunaan metoclopramid hanya beberapa minggu atau eritromisin dosis rendah dapat membantu. Sedangkan untuk neuropati fokal, jarang terjadi pada pasien diabetes.

3. Mikroalbuminuria dan nefropati

Diabetes melitus terutama diabetes tipe 2 merupakan penyebab terbesar perkembangan penyakit ginjal stadium akhir di Amerika Serikat. ADA merekomendasikan skrining analisis urin untuk albumin pada saat diagnosis pada orang dengan diabetes tipe 2. Ketika menilai protein urin atau albumin, kondisi yang dapat menyebabkan peningkatan sementara ekskresi albumin urin harus dikeluarkan. Kondisi ini termasuk olahraga berat, infeksi saluran

kemih, hipertensi, hiperglikemia jangka pendek, gagal jantung, dan penyakit demam akut. Pada diabetes tipe 2, keberadaan mikroalbuminuria merupakan faktor risiko yang kuat untuk penyakit makrovaskular dan sering hadir pada saat diagnosis. Kontrol glukosa dan tekanan darah penting untuk mencegah dan memperlambat perkembangan nefropati. ACE inhibitor dan ARB merupakan pengobatan lini pertama pada kasus ini, sedangkan diuretik direkomendasikan untuk terapi lini kedua.

4. Penyakit arteri perifer dan tukak kaki

Penyakit arteri perifer dan tukak kaki sering terjadi pada pasien dengan diabetes tipe 2. Hal–hal penting dalam mengobati arteri perifer ini dapat dilakukan dengan menghentikan kebiasaan merokok, koreksi kelainan lipid, kontrol glikemik yang baik, dan terapi antiplatelet. Cilostazol dapat digunakan pada beberapa pasien untuk mengurangi gejala ini.

5. Penyakit jantung koroner

Risiko untuk penyakit jantung koroner (PJK) adalah 2 sampai 4 kali lebih besar pada pasien diabetes dibandingkan pada individu nondiabetes. PJK merupakan sumber utama kematian pada pasien diabetes. ADA merekomendasikan terapi aspirin pada semua pasien yang telah mengalami PJK, tetapi jika pasien alergi terhadap aspirin maka clopidogrel dapat digunakan. ADA saat ini merekomendasikan terapi antiplatelet untuk pencegahan primer peristiwa PJK. Terapi β-blocker memberikan perlindungan yang lebih besar dari kejadian PJK berulang pada pasien dengan diabetes dibandingkan pada subjek non diabetes. Oleh karena itu, β-blocker tidak boleh dihindari pada pasien dengan diabetes. Mereka yang telah memiliki PJK dan atau

perkiraan risiko 10 tahun lebih dari 7,5% harus diobati dengan statin intensitas tinggi (atorvastatin 40–80 mg/hari, rosuvastatin 30–40 mg/hari), sedangkan yang lain dapat diobati dengan statin intensitas sedang (atorvastatin 10–20 mg/hari, rosuvastatin 5–10 mg/hari, simvastatin 20–40 mg/hari, pravastatin 40–80 mg/hari, lovastatin 40 mg, fluvastatin XL 80 mg). Pada orang dengan diabetes tipe 1 atau tipe 2 yang berusia 40-75 tahun, keputusan apakah akan menggunakan statin intensitas sedang atau tinggi harus didasarkan pada risiko. Hati-hati jika memberikan statin pada wanita usia subur karena statin dapat menyebabkan cacat lahir.

6. Hipertensi

Pada pasien diabetes yang mempunyai hipertensi, pengobatan dilakukan dengan tujuan mencapai tekanan darah sistolik kurang dari 120 mmHg (119 mmHg) atau kurang dari 140 mmHg (133 mmHg). ACE inhibitor dan ARB umumnya direkomendasikan untuk terapi awal, karena mereka terbukti bersifat kardioprotektif, dan kemungkinan memiliki efek proteksi ginjal khusus. Diuretik dan calcium channel blockers sering berguna sebagai agen kedua dan ketiga pada kasus ini.

II.1.4 Terapi Farmakologi

1. Terapi insulin

Semua sediaan insulin yang tersedia secara komersial hanya mengandung peptida insulin aktif. Karakteristik yang biasanya digunakan untuk mengkategorikan persiapan insulin termasuk sumber, kekuatan, onset, dan durasi kerja. Beberapa sediaan insulin, yang dikenal sebagai analog insulin, telah memiliki substitusi asam

amino dalam molekul insulin yang dirancang untuk memberi keuntungan fisiokimia dan farmakokinetik.

Macam–macam insulin berdasarkan waktu kerjanya :

(Dipiro dkk., 2017)

a. Insulin kerja cepat
   i. Humalog (insulin lispro)
   ii. Novolog (insulin aspart)
   iii. Apidra (insulin glulisine)
b. Insulin kerja pendek
   i. Humulin R (regular) U–100
   ii. Novolin R
c. Insulin kerja panjang
   i. Lantus (insulin glargine)
   ii. Levemir (insulin detemir)
   iii. Tresiba (insulin degludec)

Beberapa obat tertentu berinteraksi dengan obat hiperglikemik oral sehingga mempengaruhi kontrol glukosa dan sensitivitas insulin. Ada yang dapat meningkatkan dan ada juga yang dapat mengurangi. Beberapa interaksi tersebut dapat dilihat pada Lampiran 4.

2. Terapi obat

Berikut adalah terapi obat diabetes menurut Dipiro dkk., 2017 :

A. Sulfonilurea

Kerja utama sulfonilurea adalah meningkatkan rilis insulin dari pankreas. Diduga terdapat dua mekanisme kerja tambahan, yaitu suatu penurunan kadar glukagon serum dan suatu efek ekstrapankreatik dengan mengadakan efek potensi terhadap kerja

insulin pada jaringan sasaran. Sulfonilurea menurunkan kadar gula darah dengan merangsang sekresi insulin dari sel–β pankreas, biasanya efektif bila sel–β pankreas masih dapat berproduksi. Contoh : Acetohexamide (dymelor), Chlorpropramide (diabinese), Tolazamide (tolinase), Tolbutamide (orinase), Glipizide (glucotrol), Gliburide (diabeta micronase, glinase), Glimepiride (amaril), Nateglinide (starlix), Repaglinide (prandin).

B. Biguanida

Metformin termasuk biguanida yang bekerja dengan cara meningkatkan sensitivitas insulin di hati. Hal ini memungkinkan peningkatan serapan glukosa ke dalam jaringan yang sensitif terhadap insulin. Metformin juga dapat mengurangi pelepasan glukosa tergantung glukagon dari hati. Metformin tidak memiliki efek langsung pada sel–β, tetapi konsentrasi insulin berkurang karena sensitivitas insulin membaik. Metformin sering dijadikan pilihan pada pasien dengan diabetes tipe 2. Metformin mungkin berguna pada pasien kelebihan berat badan atau obesitas, menyebabkan penurunan berat badan yang ringan (2-3 Kg). Metformin menurunkan trigliserida plasma dan kolesterol low density lipoprotein (LDL–C) sekitar 8% hingga 15%, dan meningkatkan kolesterol high density lipoprotein (HDL–C) 2%. Metformin dapat ditambahkan ke terapi antihiperglikemik lainnya, dan sering dilanjutkan ketika terapi insulin dimulai. Metformin secara signifikan mengurangi semua penyebab kematian dan risiko stroke dibandingkan perawatan intensif dengan sulfonilurea atau insulin. Metformin menyebabkan efek samping gastrointestinal, termasuk ketidak nyamanan perut, sakit perut, dan diare pada sekitar

30% pasien. Ketika memulai terapi, penting untuk menggunakan dosis yang tidak menyebabkan gejala gastrointestinal, biasanya 500 mg diberikan dengan makanan. Dosis kemudian ditingkatkan dengan penambahan 500 mg selama beberapa minggu. Dosis target untuk metformin adalah 1.000 mg atau 2.000 mg setiap hari. Contoh : glucophage, riomet.

C. Thiazolidinedione

Thiazolidinedione juga disebut sebagai TZD atau glitazones. Pioglitazone dan rosiglitazone adalah dua TZD yang disetujui FDA saat ini untuk pengobatan diabetes tipe 2. TZD meningkatkan sensitivitas insulin pada otot, hati, dan jaringan lemak secara tidak langsung. Dari catatan khusus, adiponektin berkurang dengan obesitas dan diabetes, tetapi meningkat dengan terapi TZD yang meningkatkan fungsi endotel, sensitivitas insulin, dan memiliki efek antiinflamasi yang kuat. Pioglitazone secara konsisten menurunkan kadar trigliserida plasma sebesar 10% hingga 20% sedangkan rosiglitazone cenderung memiliki efek netral. Berdasarkan algoritma ADA, TZD ini dijadikan sebagai pilihan pengobatan lini kedua untuk diabetes tipe 2. Meskipun TZD adalah sensitiserator insulin yang sangat efektif, mereka dapat menyebabkan edema, onset baru atau memburuknya gagal jantung yang sudah ada sebelumnya, dan fraktur. Pioglitazone dosis rendah dapat digunakan ketika insulin dosis tinggi diperlukan, meskipun edema dan berat badan harus diberikan dengan hati–hati. Contoh : Pioglitazone (actos), Rosiglitazone (avandia).

D. Inhibitor α-glukosidase

Saat ini ada dua inhibitor α–glukosidase yang disetujui oleh FDA yaitu acarbose dan miglitol. Inhibitor α-glukosidase secara kompetitif menghambat maltase, isomaltase, sukrase, dan glukoamilase dalam usus kecil, menunda pemecahan sukrosa dan karbohidrat kompleks. Contoh : Acarbose (precose), Miglitol (glyset).

E. Sodium glukosa cotransporter–2 inhibitor

Beberapa inhibitor SGLT2 telah disetujui oleh FDA termasuk canagliflozin, dapagliflozin, dan empagliflozin. Reabsorpsi glukosa dalam tubulus proksimal ginjal dari urin yang difiltrasi menjadi sel epitel tubular ginjal difasilitasi oleh protein yang tergantung ATP, cotransporter natrium-glukosa (SGLT). Dengan menghambat SGLT2, ambang tubulus ginjal untuk reabsorpsi glukosa diturunkan dan glukosuria terjadi pada kadar glukosa plasma yang lebih rendah. Inhibitor SGLT2 menurunkan glukosa darah melalui mekanisme insulin independen. Contoh : Canagliflozin (ivokana), Dapagliflozin (farxiga), Empagliflozin (jardiance).

F. Dipeptidyl peptidase–4 inhibitor (DPP–4 inhibitor)

DPP–4 inhibitor sebagian mengurangi sekresi glukagon dan merangsang sekresi insulin. Pengurangan A1C rata–rata 0,7% menjadi 1% pada dosis maksimum. Obat ditoleransi dengan baik, berat netral, dan tidak menyebabkan efek samping gastrointestinal. Hipoglikemia ringan mungkin terjadi, tetapi DPP–4 inhibitor tidak meningkatkan risiko hipoglikemia sebagai dosis tunggal atau dikombinasikan dengan obat yang memiliki insiden rendah hipoglikemia. Efek sampingnya antara lain urtikaria dan edema

wajah dapat terjadi pada 1% pasien, jika terjadi obat dapat dihentikan. Kasus yang jarang terjadi dari sindrom *Steven-Johnson* telah dilaporkan. Saxagliptin menyebabkan dosis pengurangan terkait dalam jumlah limfosit mutlak, penghentian harus dipertimbangkan jika infeksi terjadi berkepanjangan. Contoh : Sitagliptin (januvia), Saxagliptin (onglyza), Linagliptin (tradjenta), Alogliptin (nesina).

G. Asam bile sequestrants

Saat ini, satu-satunya sequestrants asam empedu yang disetujui untuk pengobatan diabetes tipe 2 adalah colesevelam. Colesevelam bertindak dalam lumen usus untuk mengikat asam empedu. Colesevelam juga mengurangi kolesterol LDL-C pada pasien dengan diabetes tipe 2. Meskipun colesevelam menurunkan glukosa plasma dan LDL-C, itu belum terbukti mencegah morbiditas atau mortalitas kardiovaskular. Pasien dengan diabetes tipe 2 yang membutuhkan sedikit penurunan A1C serta penurunan LDL-C tambahan akan menjadi kandidat untuk agen ini. Contoh : Colesevelam (welchol).

H. Agonis dopamin

Bromocriptine mesylate disetujui FDA untuk perawatan diabetes tipe 2. Mekanisme bromocriptine meningkatkan kontrol glikemik tidak diketahui. Tingkat dopamin hipotalamus yang rendah, terutama saat bangun tidur bertambah, yang dapat menurunkan gaya simpatik dan pengeluaran. Efek-efek ini dispekulasikan untuk meningkatkan sensitivitas insulin hati dan menurunkan output glukosa hepatik. Bromokriptin menurunkan titik akhir kardiovaskular komposit. Contoh : Bromocriptine mesylate (cycloset).

II.2 Tanaman Teh

II.2.1 Klasifikasi tanaman

Menurut Kemenkes RI, 2011 ; Backer dkk., 1963 ; Schoorel dkk., 2000 dan Cronquist A, 1981 tanaman teh diklasifikasikan sebagai berikut :

Divisi	:	Magnoliophyta
Kelas	:	Magnoliopsida
Sub kelas	:	Dicotyledonae
Ordo	:	Guttiferales
Famili	:	Theaceae
Genus	:	Camellia
Spesies	:	*Camellia sinensis (*L.) Kuntze

Gambar II.1 Tanaman Teh (*Camellia sinensis*)
Sumber : Koleksi pribadi

II.2.2 Nama daerah dan nama asing

Enteh (Sunda), Rembiga (Sasak), Kore (Bima), Krokoh (Flores), Kapauk (Roti), Rambega (Bugis), Tea (Inggris), Pu er cha (China), Theler (Perancis), Teestrauch (Jerman), Te (Italia), Cha da (India) (Depkes RI, 1989 ; Kemenkes RI, 2011).

II.2.3 Deskripsi tanaman

Tanaman teh umumnya ditanam di perkebunan, dipanen secara manual, dan dapat tumbuh pada ketinggian 200–2.300 mdpl. Teh berasal dari kawasan India bagian Utara dan Cina Selatan. Ada dua kelompok varietas teh yang terkenal, yaitu varietas *assamica* yang berasal dari India dan varietas *sinensis* yang berasal dari Cina. Varietas *assamica* daunnya agak besar dengan ujung yang runcing, sedangkan varietas *sinensis* daunnya lebih kecil dan ujungnya agak tumpul. Pohon kecil, karena seringnya pemangkasan maka tampak seperti perdu. Bila tidak dipangkas, akan tumbuh kecil ramping setinggi 5–10 m, dengan bentuk tajuk seperti kerucut. Batang tegak, berkayu, bercabang–cabang, ujung ranting dan daun muda berambut halus. Daun tunggal, bertangkai pendek, letak berseling, helai daun kaku seperti kulit tipis, bentuknya elips memanjang, ujung dan pangkal runcing, tetapi bergerigi halus, pertulangan menyirip, panjang 6–18 cm, lebar 2–6 cm, warnanya hijau, permukaan mengkilap. Bunga di ketiak daun, tunggal atau beberapa bunga bergabung menjadi satu, berkelamin dua, garis tengah 3–4 cm, warnanya putih cerah dengan kepala sari berwarna kuning, harum. Buahnya kotak, berdinding tebal, pecah menurut ruang, masih muda berwarna hijau, setelah tua cokelat kehitaman. Biji keras. Pucuk dan daun muda yang digunakan untuk pembuatan minuman teh.

Perbanyakan dengan biji, setek, sambungan atau cangkokan (Dalimartha S, 1999).

II.2.4 Kandungan kimia

Daun teh mengandung kafein (2–3%), theobromin, theofilin, tanin, xanthine, adenine, minyak atsiri, kuersetin, naringenin, dan natural fluoride. Tanin mengandung zat epigallocatechin galat yang mampu mencegah kanker lambung dan kerongkongan. Setiap 100 g daun teh mempunyai kalori 17 kJ dan mengandung 75–80% air, polifenol 25%, protein 20%, karbohidrat 4%, kafein 2,5–4,5%, serat 27%, dan pektin 6%.

Biji teh mengandung saponin yang beracun dan mengandung minyak. Kafein mempercepat pernapasan, perangsang kuat pada susunan saraf pusat dan aktivitas jantung. Theofilin mempunyai efek diuretik kuat. Theobromin menstimulir kerja jantung dan melebarkan pembuluh darah koroner. Theobromin terutama mempengaruhi otot.

Dari hasil penelitian sebelumnya, flavonoid yang merupakan antioksidan polifenol pada teh mampu memperkuat dinding sel darah merah dan mengatur permeabilitasnya, mengurangi kecenderungan trombosis, dan menghambat oksidasi LDL, sehingga mengurangi terjadinya proses atheroklerosis di pembuluh darah yang selanjutnya akan mengurangi risiko kematian akibat penyakit jantung koroner (Dalimartha S, 1999).

II.2.5 Efek farmakologi berdasarkan hasil penelitian

Dalimartha S, 1999 dalam Atlas Tumbuhan Obat Indonesia Jilid 1 :

1. Pemberian sari seduhan daun teh hijau dosis 10 x dosis manusia (0,54 g/200 g BB) pada tikus putih jantan yang diberi kuning telur (1,25 g/200 g BB/hari) dan sukrosa (1,25 g/200 g BB/hari), memperlihatkan efek penurunan kadar kolesterol total, kolesterol LDL, trigliserida, dan berat badan yang bermakna dibandingkan dengan kontrol perlakuan ($p<0,05$), namun tidak menunjukan perbedaan kadar kolesterol HDL yang bermakna.
2. Pemberian sari seduhan daun teh hijau dosis 25 x dosis manusia (1,35 g/200 g BB) yang diberikan per oral pada tikus normal yang diberi diet glukosa memperlihatkan efek hipoglikemik pada ½ jam dan 1 jam setelah perlakuan. Sebagai pembanding dipakai tolbutamid.
3. Pemberian infus daun teh 2,5%-1 mL dan 5%-1 mL pada usus halus kelinci terpisah ada perbedaan frekuensi dan amplitudo secara bermakna dibanding kontrol. Konsentrasi yang meningkat, perbedaan semakin bermakna.

II.3 Kombucha

II.3.1 Kultur Kombucha

Kombucha adalah kumpulan dari bakteri dan ragi yang hidup berkoloni membentuk kultur seperti gelatin, disingkat dengan nama SCOBY (*Symbiotic Coloni Of Bacteria and Yeast*). Kombucha berbentuk seperti gelatin berwarna putih kecoklatan, kenyal, dan mengandung banyak air (Rahayu dkk., 2009).

II.3.2 Teh Kombucha

Teh kombucha merupakan produk minuman tradisional hasil fermentasi larutan teh dan gula yang memiliki cita rasa serta aroma yang khas, yaitu rasa asam manis. Terdapat berbagai vitamin dan mineral serta asam–asam organik yang terkandung di dalamnya. Fermentasi kombucha dipengaruhi oleh beberapa faktor lingkungan seperti jumlah inokulum (bibit), suhu inkubasi, pH, kadar sukrosa awal, dan dibantu oleh kultur khamir dan bakteri asam asetat (Franklin F, 1991).

II.3.3 Kandungan

Kandungan yang terdapat dalam teh kombucha yaitu : (Naland H, 2008)

A. Jamur Ragi (Yeast)

Khasiat yang mujarab dari teh kombucha akan diperoleh setelah teh melewati fermentasi. Proses ini terjadi karena peranan jamur. Jamur yang berperan dalam pembentukan teh kombucha termasuk golongan ragi (yeast). Nama ilmiahnya adalah *Saccharomyces cerevisiae.* Jenis ragi ini telah lama dikenal dan dimanfaatkan oleh manusia bahkan sejak zaman prasejarah. Dalam industri pengolahan makanan farmasi, dan industri lainnya yang melibatkan fermentasi, ragi ini telah secara luas digunakan untuk menghasilkan sumber vitamin B kompleks, thiamin, berbagai jenis antibiotik, dan hormon steroid. Jenis ragi lainnya yang terdapat pada teh kombucha yaitu *Saccharomyces ludwigii, S.apiculatus varietas,* dan *Schizosaccharomycespombe*.

B. Bakteri

Bersama dengan ragi, bakteri melakukan proses yang signifikan dalam pembuatan teh kombucha. Berhasil diidentifikasi, paling tidak ada lima jenis bakteri pada kombucha yaitu *Acetobacter xylinum, xylinoides, gluconicum, Acetobacter ketogenum, Pichia fermentans*, dan *Torula varietas.* Dalam aktivitas fermentasi, bakteri–bakteri ini bersimbiosis dengan ragi untuk memproduksi zat–zat yang berguna bagi tubuh seperti asam glukoronat, asam kondroitin sulfat, asam hyaluronic, vitamin B_1, vitamin B_3, vitamin C, serta beberapa enzim yang peranannya baik dalam tubuh manusia. Kedua jenis mikroorganisme ini hidup saling bergantung dan membentuk koloni.

Koloni jamur dan bakteri ini hidup bersimbiosis, maka sangat sulit bagi organisme patogen lain mengkontaminasi kerja sama kedua jenis mikroorganisme ini. Selain itu, kondisi lingkungan yang asam akibat dari proses fermentasi semakin mempersulit organisme asing yang tidak menghendaki lingkungan dengan kadar pH yang rendah tersebut. Sehingga tidak perlu khawatir keracunan oleh mikroorganisme patogen pada minuman kombucha.

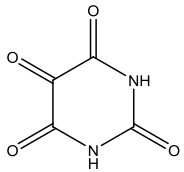
II.3.4 Khasiat

Kombucha memiliki efek analgesik, penjelasan mengapa kombucha punya begitu banyak manfaat adalah karena zat–zat dalam minuman ini dapat membuat tubuh mengeluarkan toksin sehingga organ tubuh berfungsi lebih baik. Khasiatnya sangat terasa bila tubuh sedang diserang penyakit tertentu. Bila tidak sedang sakit, kombucha tetap bermanfaat untuk meningkatkan kekebalan, meningkatkan vitalitas, serta menguatkan dan menyeimbangkan kerja organ–organ tubuh. Nyeri sendi merupakan salah satu keluhan yang dapat diatasi dengan

teh kombucha. Kombucha juga mempunyai efek antiinflamasi serta diuresis, sehingga ginjal dapat selalu membuang zat–zat berlebihan yang bersifat racun dari tubuh melalui air seni. Kandungan berbagai vitamin pada teh kombucha berguna bagi fungsi saraf dan otot tubuh. Selain beberapa yang telah disebutkan, manfaat lain dari teh kombucha yaitu dapat menghilangkan nyeri saat haid, mengatasi sembelit, mencegah dan mengobati wasir (Naland H, 2008).

II.4 Pengujian Aktivitas Antidiabetes Dengan Aloksan

Aloksan ($C_4H_2N_2O_4$) adalah suatu substrat yang secara struktural merupakan derivat pirimidin sederhana. Nama lain dari aloksan adalah 2,4,5,6-tetraoxypirimidin. Aloksan murni diperoleh dari oksidasi asam urat oleh asam nitrat dan bersifat tidak stabil serta tergolong senyawa hidrofilik (Szkudelski, 2001).



Gambar II.2 Struktur kimia aloksan
Sumber : Nugroho A.E, 2006

Aloksan merupakan bahan kimia yang digunakan untuk menginduksi hewan percobaan untuk menghasilkan kondisi diabetik eksperimental (hiperglikemik) secara cepat. Aloksan dapat diberikan secara intravena, intraperitonial, atau subkutan pada hewan percobaan. Aloksan dapat menyebabkan diabetes melitus tergantung insulin pada binatang tersebut. Kemampuan aloksan untuk dapat menimbulkan diabetes juga tergantung pada jalur penginduksian,

dosis, hewan percobaan dan status gizinya (Yuriska, 2009 ; Filipponi dkk., 2008 ; Amma, 2009).

Mekanisme kerja aloksan yaitu bekerja secara selektif merusak sel β pankreas yang memproduksi insulin karena terakumulasinya aloksan secara khusus melalui transporter glukosa yaitu GLUT2 (Watkins dkk., 2008).

Aloksan memiliki bentuk molekul yang mirip dengan glukosa (glukomimetik). Sehingga pada saat aloksan diinduksi ke tubuh mencit, maka glukosa transporter (GLUT2) yang ada di dalam sel β akan mengenali aloksan sebagai glukosa, dan glukosa akan dibawa menuju sitosol. Di dalam sitosol, aloksan akan mengalami reaksi redoks dan membentuk radikal superoksida, hasil reduksinya berupa dialuric acid. Radikal ini akan mengalami mutasi menjadi hidrogen peroksida dan pada tahap akhir mengalami reaksi katalisasi besi membentuk radikal hidroksil. Radikal hidroksil inilah yang menyebabkan kerusakan pada sel β pankreas sehingga terjadi insulin dependent diabetes (Watkins dkk., 2008).

Aloksan bereaksi dengan merusak substansi esensial di dalam sel β pankreas sehingga menyebabkan berkurangnya granula-granula pembawa insulin di dalam sel β pankreas. Aloksan meningkatkan pelepasan insulin dan protein dari sel β pankreas tetapi tidak berpengaruh pada sekresi glukagon. Efek ini spesifik untuk sel β pankreas sehingga aloksan dengan konsentrasi tinggi tidak berpengaruh pada jaringan lain (Watkins dkk., 2008).