

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Tinjauan Umum Tentang Penyakit Diabetes

II.1.1 Definisi Diabetes Melitus

Diabetes mellitus (DM) ialah sekelompok hambatan metabolisme yang ditandai oleh hiperglikemia serta kelainan pada metabolisme karbohidrat, lemak, serta protein (Dipiro, 2015). Data dari study global membuktikan jika jumlah pengidap diabetes melitus sejak tahun 2011 sudah menggapai 366 juta orang. Apabila tidak mendapat tindakan, jumlah ini diperkirakan akan meningkat menjadi 552.000.000 penderita pada 2030.

Sebagian indikasi yang ditimbulkan pada pengidap hiperglikemia berbentuk poliuria, polydipia, penyusutan berat badan, polyphagia, serta penglihatan jadi kabur. Kendala pertumbuhan serta kerentanan terhadap infeksi tertentu serta bisa menyertai hiperglikemia kronis (ADA, 2014). Terbentuknya komplikasi akibat penyakit diabetes kerap kali menjadi pemicu kematian. Data dari study global membuktikan jumlah pengidap diabetes mencapai 366 juta orang pada tahun 2011. Bila tidak mendapat tindakan, jumlah ini diperkirakan hendak bertambah jadi 552 juta penderita pada 2030 (IDF, 2011).

II.1.2 Etiologi

Berdasarkan etiologinya, Diabetes Melitus (DM) dibagi menjadi beberapa kategori diantaranya:

1. Diabetes Tipe 1

Etiologi nya ialah sel beta pankreas secara perlahan dihancurkan oleh sistem kekebalan tubuh sendiri yang mengurangi produksi insulin. Dalam pengembangan diabetes tipe 1 kedua faktor predisposisi lingkungan dan genetik yang signifikan, namun korelasi yang sebenarnya masih belum diketahui (Deepthi., 2017). Faktor lingkungan yaitu karena keadaan stres mendadak seperti infeksi di mana β -sel pankreas turun di bawah 5-10%. Virus Coxsackie adalah keluarga virus enterik yang menyerang saluran usus menyebabkan kerusakan sel yang memproduksi insulin β pankreas (Deepthi dkk., 2017).

2. Diabetes Tipe 2

disebabkan oleh sel insulin tidak dapat merespon insulin secara normal biasa juga disebut resistensi insulin. Dapat disebabkan oleh gangguan defisiensi insulin (Wells, et al., 2009).

3. Diabetes Gestasional

Obesitas dan kelebihan berat badan adalah temuan yang hampir sering terjadi di kalangan wanita di masa subur mereka. Di Inggris Raya 32% wanita yang usianya berkisar antara 35-64 tahun kelebihan berat badan dan 21% dari mereka mengalami obesitas. Obesitas dianggap sebagai keadaan peradangan kronis di mana penanda peradangan diproduksi lebih dari sirkulasi sistemik. Penanda inflamasi ini mempengaruhi perubahan pensinyalan insulin pasca-reseptor yang mengakibatkan peningkatan resistensi insulin. Selain itu, kehamilan sendiri adalah kondisi peradangan tambahan di mana ada adaptasi fisiologis dari sistem kekebalan tubuh bawaan untuk mencegah penolakan pertumbuhan janin. (Hameed, 2017). Etiologi lain untuk Diabetes Gestasional diduga terkait dengan disfungsi sel β yang terjadi pada keadaan resistensi insulin telah menunjukkan pengurangan fungsi sel β pankreas sebesar 67% pada wanita dengan Diabetes Gestasional dibandingkan dengan kontrol toleransi glukosa normal. Kerusakan fungsi sel β ini dianggap disebabkan oleh proses autoimun (Hameed, 2017).

4. Diabetes Melitus Tipe Lain

Berlangsung terjadi karna penyebab lain, seperti dampak genetik fungsi sel β , dampak genetik pada penurunan fungsi insulin, eksokrin pankreas, metabolik endokrin, peradangan virus, gejala autoimun serta genetik lain (ADA, 2018).

II.1.3 Patofisiologi

Berikut patofisiologi diabetes berdasarkan tipe nya:

1. Diabetes Melitus (DM) tipe 1

Hambatan pembuatan insulin dapat menyebabkan defisiensi insulin absolut pada DM tipe 1 biasanya terjadi karna kehancuran sel- β pancreas. Kehancuran sel- β pankreas berlangsung melalui proses imunologik yang dimediasi oleh limfosit T serta makrofag (otoimunologik) ataupun proses yang idiopatik (Muchid dkk., 2005). DM jenis 1 merupakan diabetes yang tidak sering atau sedikit penderitanya biasanya terjalin pada anak- anak sampai menjelang dewasa (Wells, Dipiro, Schwinghammer, 2009).

2. Diabetes Melitus tipe 2

Bagaikan konsekuensi dari resistensi insulin, kelainan penciptaan insulin serta berkepanjangan kegagalan sel β pankreas lead buat ketidakpekaan insulin yang ialah fitur ciri dari diabetis mellitus tipe 2 (Deepthi B, dkk, 2017).

3. Diabetes Gestasional

Kehamilan pertengahan, dan berlangsung sepanjang trimester ketiga. Hormon dan adipokines disekresikan dari plasenta, tercantum tumor necrosis factor (TNF)- α , plasenta manusia lactogen, dan hormon perkembangan plasenta manusia mungkin penyebab IR pada kehamilan. Tidak hanya itu, kenaikan estrogen, progesteron, dan kortisol sepanjang kehamilan berkontribusi pada kendala penyeimbang insulin glukosa (Eman, 2015).

4. Diabetes Melitus Tipe Lain

Diabetes Melitus bisa disebabkan dari penyakit pankreas yang telah diderita sebelumnya ataupun kelebihan hormon yang dihasilkan dari endokrin ataupun penyembuhan hormon. Diabetes tipe lain juga bisa disebabkan dari pemakaian obat tertentu ataupun dari kelainan reseptor insulin (Wells, Dipiro, Schwinghammer., 2009).

II.1.4 Terapi Diabetes

1. Terapi Non Farmakologi

Pengobatan non farmakologi bisa dicoba dengan beberapa cara :

a. Terapi Nutrisi

Terapi nutrisi direkomendasikan buat seluruh penderita DM. Buat DM tipe 1, fokusnya adalah secara fisiologis mengendalikan administrasi insulin dengan diet sepadan buat meraih dan mempertahankan berat tubuh yang sehat. Rencana makan mesti moderat dalam karbohidrat serta rendah lemak jenuh, dengan fokus pada santapan sepadan. Penderita dengan DM tipe 2 kerap memerlukan pembatasan kalori buat menaikkan penyusutan berat tubuh (Dipiro, 2015).

b. Latihan Aerobik

Latihan aerobik bisa menaikkan sensitivitas insulin serta kontrol glikemik dan juga bisa mengurangi aspek resiko kardiovaskular, berkontribusi terhadap penyusutan berat tubuh ataupun pemeliharaan, serta menaikkan kesejahteraan (Dipiro, 2015).

2. Terapi Farmakologi

Obat antidiabetes oral di bagi menjadi 6 golongan yaitu sulfonilurea, meglitinid, biguanidin, tiazolinedion, α -glukosidase inhibitor (Katzung dkk., 2012) dan DPP-IV inhibitor (Dipiro, 2015).

a. Sulfonilurea

Mekanisme dari kerja sulfonilurea ialah kenaikan pengeluaran insulin dari sel- b pankreas serta pengurangan konsentrasi serum glucagon. Pengikatan sulfonilurea menghalangi penghabisan ion kalium sehingga terjalin depolarisasi. Depolarisasi membuka saluran kalsium serta masuknya kalsium menciptakan pelepasan insulin, obat golongan sulfonilurea di bagi ke dalam 2 kelompok, ialah kelompok sulfonilurea generasi kesatu serta sulfonilurea generasi kedua

Ada pula contoh obat dari golongan sulfonilurea antara lain:

1. Sulfonilurea generasi kesatu ialah tolbutamide, chlopropamide, dan tolazamide.
2. Sulfonilurea generasi kedua ialah glyburide, glipizide dan glimepiride

Efek merugikan dari sulfonilurea sangat sering terjadi yaitu hipoglikemik dan kenaikan berat badan (Katzung dkk., 2012).

b. Meglitinid

Mekanisme kerja dari antidiabetes oral golongan ini merupakan memodulasi self insulin dan mengendalikan penghabisan kalium, obat yang tercantum ke dalam golongan meglitinid adalah repaglinide (Katzung dkk., 2012).

c. Biguanida

Efek utama dari biguanide merupakan mengurangi pembuatan glukosa hepatic lewat aktifitas enzim AMP- activated protein kinase, mekanisme yang mungkin terjadi diantaranya yaitu penyusutan gluconeogenesis ginjal, menaikkan pemindahan glukosa dari darah serta pengurangan tingkat glucagon plasma, obat yang tercantum ke dalam golongan biguanida merupakan metformin. Efek merugikan obat ini merupakan terjadi pada perut dengan rasa tidak tenang ataupun diare pada 30% pengidap. Anoreksia, mual, rasa logam serta terjadi pada perut yang terasa penuh sering terdapat laporan terjadi. Obat diberikan disaat ataupun setelah makan (Katzung dkk., 2012).

d. Tiazolidinedion

Tiazolidinedion bekerja untuk mengurangi resistensi insulin. Tiazolidinedion merupakan ligan dari aktivasi proliferasi peroxisome reseptor gamma yang bisa ditemui di otot, lemak serta hati. Obat- obat yang tercantum ke dalam kalangan tiazolidinedion merupakan pioglitazone serta rosiglitazone, efek samping retensi cairan (Katzung dkk., 2012).

e. α -glukosidase inhibitor

Dengan mekanisme mengurangi fruktasi kadar fruktosa setelah makan dengan menghambat pencernaan serta penyerapan zat tepung dan sakarida, hanya monosakarida yang bisa diangkut keluar dari lumen usus serta masuk ke aliran darah, obat- obat yang bisa membatasi enzyme α -glukosidase antara lain merupakan acarbose serta moglitol Efek samping yang bisa terjadi merupakan keluhan saluran cerna (Katzung dkk., 2012).

f. Golongan Inhibitor D PP-IV

Dengan mekanisme penghambatan degradasi glucagon like peptide I (GLP- I) serta GIP, sehingga dapat meningkatkan berdampak dari kedua incretin pada fase dini sekresi insulin serta penghambatan glukagon. Dampak dari penggunaan obat ini ialah menimbulkan efek ISPA, sakit kepala serta hipersensitivitas (Katzung dkk., 2012).

Tidak hanya obat oral diabetes mellitus dapat pula di atasi dengan insulin. Menurut Dipiro 2015 pengobatan farmakologi yang memakai insulin ialah sebagai berikut:

Macam–macam insulin berlandaskan waktu kerjanya ialah:

a. Insulin kerja Cepat

1. Humalog (insulin lispro)
2. Novolog (insulin aspart)
3. Apidra (insulin glulisine)

b. Insulin kerja penHumulin R (regular) U–100

1. Novolin R

c. Insulin kerja panjang

1. Lantus
2. Levemir
3. Tresiba (Dipiro, 2015).

II.1 Tinjauan Umum Tentang Tanaman

Klasifikasi Tanaman Sidaguri



Gambar II.1 Tanaman Sidaguri (Sumber: Dalimarta, 2003)

- Divisi : *Spermatophyta*
- Sub Divisi : *Angiospermae*
- Classis : *Dicotyledoneae*
- Sub classis : *Dialypetalae*
- Ordo : *Malvales/Columniferae*
- Familia : *Malvaceae*
- Species : *Sida rhombifolia L* (Dalimarta, 2003).

II.2.2 Morfologi Tanaman Sidaguri

Sidaguri sering dijumpai ditepi jalan atau di halaman dengan cahaya matahari yang cukup. Sidaguri berada di seluruh wilayah tropis dunia dari dataran rendah. Bercabang tegak bercabang ketinggian nya bisa sampai 2 meter dengan batang kecil. Daun tunggal, bergerigi, ujung runcing, pertulangan menyirip, bagian dasar berambut pendek warnanya abu- abu, panjang 1,5- 4 cm, lebar 1- 1,5 cm. Bunga tunggal bercorak kuning, mekar kurang lebih jam 12 siang serta layu pada jam 3 (Dalimarta, 2003).

II.2.3 Kandungan Kimia Tanaman

Daun sidaguri memiliki senyawa tannin, saponin, alkaloid, fenol, minyak asiri. Daun sidaguri memiliki banyak zat phlegmatic yang sering digunakan untuk pelancar dahak (Dalimarta, 2003).

II.2.4 Khasiat Tanaman

Tanaman sidaguri memiliki khasiat untuk antiradang, mengurangi rasa perih, pelancar buang air kecil, pelancar sakit haid serta melembutkan kulit, memicu enzim pencernaan, dapat mempercepat pematangan bisul, serta abortivum (Dalimarta, 2003).

II.2.5 Aktifitas Farmakologi

Hasil riset sebelumnya diketahui bahwa ekstrak daun sidaguri mempunyai beberapa kegiatan farmakologi yaitu:

1. Aktivitas Hipoglikemia

Pada pengujian memakai ekstrak sidaguri terhadap tikus normal serta pada tikus yang diinduksi streptozotocin (STZ) menciptakan dampak hipoglikemik Pada tikus normal, pemberian ekstrak dengan dosis 200mg/ kg menampilkan pengurangan kandungan glukosa sebesar 14,7% serta pada tikus yang diinduksi STZ dengan dosis yang sama menampilkan pengurangan glukosasebesar 16,1% (Dhalwal, 2010).

2. Aktivitas Hipourikemia

Tumbuhan daun sidaguri secara empirik sudah digunakan selaku obat tradisional buat pengobatan asam urat. Kandungan flavonoid yang terdapat pada ekstrak daun sidaguri secara in vitro mempunyai dampak inhibitor xanthine oksidase sehingga bisa kurangi penciptaan asam urat. Tidak hanya itu tanaman sidaguri pula mempunyai dampak diuretik sehingga kandungan asam urat gampang dieksresikan lewat air seni melalui proses diuresis (Mohamed, 2005).

Dari hasil riset uji in vivo ekstrak daun sidaguri pada mencit jantan memakai penginduksi asam urat yakni potassium oxonate yang dilakukan oleh Simarmata., dkk dengan memakai 3 dosis ekstrak etanol daun sidaguri bisa mengurangi kandungan asam urat. Pada mencit yang diberikan dosis 50mg/kgBB dengan persen penyusutan kandungan asam urat mencapai 49,45% pada dosis 100 mg/ kgBB dengan persen penyusutan kandungan asam urat mencapai 43,11% serta pada dosis 200 mg/kgBB dengan persen pengurangan kandungan asam urat mencapai 47,90%. Darihasil ketiga dosis, dosis 50mg/kgBB (49,45%) lebih efisien merendahkan kandungan asam urat apabila dibanding dengan suspensi allopurinol dengan dosis 10mg/ kgBB (44,311%) (44,311%) (Simarmata dkk., 2012).

3. Aktivitas Antibakteri

Kandungan flavonoid serta fenol merupakan komponen yang mempunyai kegiatan antibakteri sebab bisa mengganggu membrane sel dengan mendenaturasi dan mengkoagulasi protein, demikian juga komponen saponin, tannin serta alkaloid dilaporkan efisien sebagai antimikroba (Assam dkk., 2010). Riset kegiatan antibakteri memakai ekstrak daun sidaguri dengan pelarut kloroform, petroleum eter dan methanol yang dicoba oleh (Assam., dkk) terhadap *Salmonella enteritidis*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii*, *Shigella dysenteriae*, dan juga *Klebsiella pneumoniae* menampilkan terdapatnya kegiatan anti bakteri yang di tandai dengan ada nya zona hambat. Zona hambat terbanyak serta sangat aktif diperoleh dengan memakai pelarut methanol berkisar antara 8,7-23, 6 mm. Tetapi, zona hambat yang diperoleh lebih kecil dibanding dengan zona hambat control positif gentamycin ialah 19,4-26,5 milimeter (Assam dkk., 2010).

II.3 Tinjauan Metode Ekstraksi

Ekstraksi adalah aktivitas yang dilakukan untuk menarik kandungan senyawa kimia yang larut sehingga terpisah dari bahan yang tidak bisa larut dengan memakai pelarut tertentu (Ditjen POM., 2000). Beberapa metode ekstraksi yang dibagi menjadi 2 yaitu:

a. Dengan cara dingin yaitu:

1. Maserasi
2. Perkolasi

b. Dengan cara panas yaitu:

1. Refluks
2. Soxhlet
3. Digesti
4. Infus
5. Dekok (Ditjen POM, 2000)

II.4 Metode Uji Antidiabetes

Pengujian aktivitas antidiabetes bisa dicoba dengan metode uji yang terdiri dari pengujian secara *in vitro*, *in vivo*, serta *in silico*. Pemilihan tata cara uji bisa disesuaikan dengan aktivitas antidiabetes yang diinginkan (Rizki Nugraha, 2011).

II.4.1 Pengujian Secara *In Vivo*

Pada pengujian kegiatan antidiabetes secara *in vivo* dilakukan dengan memakai hewan percobaan. Sebagian pengujian menggunakan hewan terhadap DM tipe 1 serta DM tipe 2 sudah banyak dikembangkan (Anas dkk., 2015).

1. Uji Streptozocin

Streptozocin (STZ) ialah suatu senyawa bekerja dengan membentuk radikal bebas yang bisa menimbulkan kehancuran pada membran sel, protein, serta deoxyribonucleic acid (DNA), sehingga menimbulkan kendala produksi insulin oleh sel beta langerhans pancreas (Wilson dkk., 1988). Metode ini dicoba dengan teknik tikus dipuasakan terlebih dulu sepanjang 12 jam saat sebelum diinduksi STZ. Injeksi STZ diberikan secara intraperitoneal dengan dosis yang disesuaikan berat badan tikus (Yanto dkk., 2016).

2. Uji Aloksan

Uji aloksan dapat digunakan untuk menginduksi diabetes. Aloksan tetrahidrat ialah substansi diabetogenik yang dapat bekerja pada sel β pankreas selaku organ yang dapat memproduksi insulin. Aloksan didalam darah berikatan dengan GLUT- 2 (pengangkut glukosa) yang merupakan fasilitas untuk masuknya aloksan ke dalam sitoplasmasel β pankreas.

Di dalam sel β , aloksan hendak memunculkan depolarisasi berlebih pada mitokondria bagaikan akibat pendapatan ion Ca^{2+} yang diiringi dengan pemakaian tenaga berlebih sehingga terjaln kekurangan tenaga dalam sel (Lenzen, 2008).

3. Uji Toleransi Dan Uji Resistensi

Uji toleransi dan uji resistensi insulin ialah uji secara *in vivo* yang digunakan kepada hewan uji. Uji toleransi ialah uji buat melihat bagaimana toleransi dari penyusutan kandungan gula darah pada pemberian obat uji tertentu (Susilawati, 2016).

4. Aktivitas Antihipoglikemik

Aktivitas hipoglikemik ialah uji secara *in vivo* yang digunakan untuk memastikan penyusutan kandungan gula darah sampai menimbulkan keadaan hipoglikemia (Uddin, 2014).

II.4.2 Pengujian In Vitro

Pengujian *in vitro* dilakukan dengan:

1. α -Glucosidase Inhibitory Assay

Metode pengujian dengan teknik *In vitro* α - glucosidase inhibitory assay ialah pengujian yang digunakan untuk melihat aktivitas penghambatan enzim α - glucosidase RIN- 5F cell lines merupakan metode *in vitro*. RIN- 5F merupakan kloning dari sel β pankreas dan mempunyai fungsi yang sama. RIN- 5F merupakan klon sekunder dari garis sel tumor islet tikus (Kim dkk., 2008).

II.4.3 Pengujian In Silico

Uji *in silico*, ialah uji dengan memakai komputasi dalam mengenali struktur 3D molekul serta mempelajari sisi aktif yang berfungsi didalam molekul. Salah satu tata cara yang digunakan merupakan molecular docking. Uji ini dicoba untuk memastikan bagian yang berfungsi dalam aktivitas antidiabetes (Vo dkk.,2016).