

Bab II Tinjauan Pustaka

II.1 Tinjauan Botani

II.1.1 Klasifikasi Tanaman Kecombrang

Kecombrang merupakan tanaman asli pulau Sumatera dan Jawa. Tanaman ini tersebar di Pulau Jawa dan Sumatera terutama di daerah pegunungan tumbuhnya di hutan. Bunga dan buah dikumpulkan dari hutan dekat pemukiman, dibudidayakan di pekarangan yang tanpa persiapan penggarapan tanah terlebih dahulu atau tanpa pemeliharaan. Kecombrang diperbanyak dengan rimpang. Pada umur 2 tahun berbunga dan berbuah. (Heyne, 1987).



Gambar II.1 Tanaman dan bunga kecombrang
Sumber : Sudarsono, 1994

Klasifikasi tanaman kecombrang sebagai berikut :

Kingdom : Plantae
Divisio : Magnoliophyta
Classis : Liliopsida
Ordo : Zingiberales
Familia : Zingiberaceae
Genus : *Etlingera*
Species : *Etlingera elatior* (Jack) R.M. Sm
(Cronquis, 1981).

II.1.2 Nama Lokal

Honje (Sunda), *kecombrang* (Jawa), *tere* (Alas), *cekala* (Minang), *kala* (Gayo), dan *patikala* (Tidore) (Heyne, 1987).

II.1.3 Morfologi Tanaman

Tanaman kecombrang merupakan tanaman tahunan yang berbentuk semak dengan tinggi 1-3 m. Tanaman ini mempunyai batang semu, tegak, berpelepah, membentuk rimpang, dan berwarna hijau. Daunnya tunggal, lanset, ujung dan pangkal runcing tetapi rata, panjang daun sekitar 20-30 cm dan lebar 5-15 cm, pertulangan daun menyirip, dan berwarna hijau. Bunga kecombrang merupakan bunga majemuk yang berbentuk bongkol dengan panjang tangkai 40-80 cm. Panjang benang sari $\pm 7,5$ cm dan berwarna kuning. Putiknya kecil dan putih. Mahkota bunganya bertaju dan warnanya merah jambu. Biji kecombrang berbentuk kotak dan bulat telur dengan warna putih atau merah jambu. Buahnya kecil dan berwarna coklat. Akarnya berbentuk serabut dan berwarna kuning gelap (Syamsuhidayat, 1991). Pada dasarnya, yang disebut dengan bunga kecombrang adalah suatu karangan bunga yang terdiri atas bagian bunga, daun pelindung, daun, gagang, daun gantilan, kelopak, mahkota, putik, dan buah. Bunga kecombrang adalah bunga majemuk yang terdiri atas bunga-bunga kecil di dalam karangan bunga dan muncul pada saat bunga sudah tua (Tjitrosoepomo, 2005).

II.1.4 Kandungan Kimia

Kecombrang mengandung senyawa bioaktif seperti polifenol, alkaloid, flavonoid, steroid, saponin, dan minyak atsiri (Handayani dkk., 2014). Bunga, batang, rimpang, dan daun kecombrang

mengandung senyawa bioaktif seperti polifenol, alkaloid, flavonoid, steroid, saponin, dan minyak atsiri yang memiliki potensi sebagai antioksidan yang mampu menangkap adanya radikal bebas (Naufalin dan Rukmini, 2014). Flavonoid diketahui memiliki sifat antioksidan yang kuat.

Antioksidan memiliki peranan penting dalam penanganan diabetes melitus. Keterlibatan antioksidan terhadap penyakit diabetes melitus dikarenakan kemampuannya yang dapat menetralkan senyawa radikal bebas dan menekan stres oksidatif yang terjadi selama hiperglikemia (Khan dkk., 2015). Stres oksidatif dapat menyebabkan disfungsi dan gangguan apoptosis pada sel β pankreas sehingga berakibat pada percepatan kematian sel β pankreas (Hosseini dkk., 2015).

Flavonoid juga mampu meregenerasi sel β pankreas dan membantu merangsang sekresi insulin (Dheer dan Bhatnagar, 2010). Mekanisme lain dari flavonoid yang menunjukkan efek hipoglikemik yaitu mengurangi penyerapan glukosa dan mengatur aktivitas ekspresi enzim yang terlibat dalam metabolisme karbohidrat (Brahmachari, 2011).

II.1.5 Penggunaan Tanaman Kecombrang

Secara tradisional bunga kecombrang berkhasiat sebagai obat penghilang bau badan, memperbanyak air susu ibu dan pembersih darah (Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, 2000). Dekoksi pada buahnya digunakan untuk mengobati sakit telinga sedangkan dekoksi daunnya digunakan untuk menyembuhkan luka

(Chan dkk., 2011). Daun kecombrang bersama dengan herbal aromatik lainnya digunakan sebagai deodorant alami. Dalam literatur kuno disebutkan juga kegunaan dari tanaman ini sebagai bahan kosmetik alami dimana bunganya dipakai untuk campuran cairan pencuci rambut dan daun serta rimpang dipakai untuk bahan campuran bedak oleh penduduk lokal (Chan dkk., 2007).

Berdasarkan hasil penelitian ekstrak etanol rimpang kecombrang dan lima fraksi diantaranya fraksi air, butanol, etil asetat, kloroform, dan heksana memiliki kemampuan menghambat enzim α -glukosidase secara *in vitro* dengan presentase inhibisi masing – masing pada ekstrak 99,10 % ; 99,79 % ; 86,36 % ; 28,36 % dan 94,36 % sedangkan pada ekstrak 95,34 % pada konsentrasi 25 $\mu\text{g/mL}$ (Puttarak dkk., 2014).

Pada penelitian ekstrak etanol 70% bunga dan daun kecombrang menunjukkan adanya aktivitas penghambatan enzim α -glukosidase yang dinyatakan dengan nilai IC_{50} , dimana pada bunga kecombrang sebesar 165,61 $\mu\text{g/mL}$ dan daunnya sebesar 42,53 $\mu\text{g/mL}$, nilai ini lebih kecil dari pada nilai IC_{50} dari akarbose yang digunakan sebagai standart yakni sebesar 226,55 $\mu\text{g/mL}$ (Rizqi, 2018).

Pada rimpang kecombrang menunjukkan adanya aktivitas anti inflamasi setara Indomethacin ditunjukkan pada ekstrak etanol, fraksi heksana dan fraksi kloroform dengan nilai IC_{50} masing – masing 19,36 % ; 17,70 % dan 21,12 % (Puttarak dkk., 2014).

Pada penelitian lainnya daun, bunga, dan rimpang kecombrang memiliki aktivitas sebagai sitotoksik menggunakan metode BSLT

(*Brine Scrimp Lethality Test*) dengan nilai LC_{50} masing – masing sebesar 859,039 ; 418,022 dan 1261,202 ppm (Kusriani dkk., 2017).

II.2 Diabetes Melitus

II.2.1 Pengertian Diabetes Melitus (DM)

Diabetes melitus adalah gangguan metabolik yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa dalam darah (hiperglikemia). Hal ini dihubungkan dengan keadaan abnormalitas metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin (sensitivitas) atau keduanya, dari faktor genetik serta faktor lingkungan dan mengakibatkan komplikasi kronis termasuk mikrovaskuler, makrovaskuler dan neuropati kronis (Dipiro dkk., 2015).

II.2.2 Klasifikasi Diabetes Melitus

Terdapat 4 klasifikasi diabetes melitus yaitu :

Diabetes Melitus Tipe 1

Diabetes tipe ini disebabkan oleh kerusakan autoimun dari sel-sel β pankreas. Terjadi kerusakan sebanyak 90% sel β pada saat individu didiagnosis dan sudah termasuk antibodi sel islet, antibodi untuk dekarboksilase asam glutamat dan antibodi terhadap insulin. Meskipun bentuk diabetes tipe ini biasanya terjadi pada anak-anak dan remaja, tetapi juga dapat terjadi pada semua usia. Individu yang lebih muda biasanya memiliki tingkat yang lebih cepat terhadap kerusakan sel β dan dengan adanya ketoasidosis, sedangkan orang dewasa dapat mempertahankan sekresi insulin yang cukup untuk mencegah ketoasidosis selama bertahun-tahun (Dipiro, 2008).

Penderita diabetes tipe 1 membutuhkan suntikan insulin setiap hari untuk mengontrol glukosa darahnya (IDF, 2015).

Diabetes Melitus Tipe 2

Bentuk diabetes tipe ini ditandai dengan resistensi insulin dan relatif kurangnya sekresi insulin, sebab sekresi insulin yang semakin rendah dari waktu ke waktu. Kebanyakan individu dengan diabetes tipe 2 menderita obesitas pada perut, yang dengan sendirinya menyebabkan resistensi insulin. Tambahan lagi hipertensi, dislipidemia sering diderita setiap individu. Kelainan inilah yang disebut sebagai resistensi sindrom insulin atau sindrom metabolik. Karena kelainan ini, pasien dengan diabetes melitus tipe 2 berada pada risiko mengembangkan komplikasi makrovaskuler (Dipiro, 2008).

Selain resistensi insulin, pada penderita DM tipe 2 dapat juga timbul gangguan sekresi insulin dan produksi glukosa hepatic yang berlebihan. Namun demikian, tidak terjadi pengrusakan sel - sel β Langerhans secara autoimun sebagaimana yang terjadi pada penderita DM tipe 1. Dengan demikian defisiensi fungsi insulin pada penderita DM tipe 2 hanya bersifat relatif, tidak absolut. Oleh sebab itu, dalam penanganannya umumnya tidak memerlukan terapi pemberian insulin (Dirjen Binfar Depkes, 2005).

Diabetes Melitus Gestasional

Diabetes melitus gestasional didefinisikan sebagai intoleransi glukosa yang terjadi selama kehamilan. Diabetes melitus gestasional mempersulit sekitar 7% dari semua kehamilan. Deteksi klinis

penting, sebagai terapi mengurangi morbiditas dan mortalitas perinatal (Dipiro, 2008).

Diabetes dalam masa kehamilan, walaupun umumnya kelak dapat pulih sendiri beberapa saat setelah melahirkan, namun dapat berakibat buruk terhadap bayi yang dikandung. Akibat buruk yang dapat terjadi antara lain malformasi kongenital, peningkatan berat badan bayi ketika lahir dan meningkatnya risiko mortalitas perinatal. Disamping itu, wanita yang pernah menderita *gestational diabetes mellitus (GDM)* akan lebih besar risikonya untuk menderita lagi diabetes di masa depan. Kontrol metabolisme yang ketat dapat mengurangi risiko-risiko tersebut (Dirjen Binar Depkes RI, 2005).

Diabetes Tipe Spesifik

Tipe spesifik diabetes disebabkan penyakit lain seperti seperti sindrom monogenic diabetes (seperti neonatal diabetes dan maturity-onset diabetes of the young {MODY}), penyakit eksokrin pankreas (seperti fibrosis sistik), dan obat atau bahan kimia yang menginduksi diabetes (seperti pada pengobatan HIV/AIDS atau setelah transplantasi organ) (Dipiro, 2008).

II.2.3 Pengobatan Diabetes Melitus

Tujuan pengobatan adalah mengurangi resiko untuk komplikasi penyakit mikrovaskuler dan makrovaskuler, untuk memperbaiki gejala, mengurangi kematian dan meningkatkan kualitas hidup (Dipiro dkk., 2008).

Adapun terapi farmakologi untuk pasien diabetes melitus meliputi:

A. Terapi Insulin

Terapi insulin merupakan satu keharusan bagi penderita DM tipe 1. Pada DM tipe 1, sel-sel β Langerhans kelenjar pankreas penderita rusak, sehingga tidak lagi dapat memproduksi insulin. Sebagai penggantinya, maka penderita DM tipe 1 harus mendapat insulin eksogen untuk membantu agar metabolisme karbohidrat di dalam tubuhnya dapat berjalan normal. Walaupun sebagian besar penderita DM tipe 2 tidak memerlukan terapi insulin, namun hampir 30% ternyata memerlukan terapi insulin disamping terapi hipoglikemik oral) (Dirjen Binfar Depkes RI, 2005).

B. Obat Hipoglikemik Oral

Berdasarkan mekanisme kerjanya, obat-obat hipoglikemik oral dapat dibagi menjadi tiga golongan (Team medical mini notes, 2017), yaitu:

- a. Obat-obat pemicu sekresi insulin, meliputi obat hipoglikemik oral golongan sulphonylurea (glibenclamid) dan glinide (nateglinide).
- b. Obat-obat penambah sensitivitas terhadap insulin meliputi obat hipoglikemik oral golongan biguanide (metformin) dan tiazolidinedione (pioglitazone).
- c. Obat penghambat absorpsi glukosa, antara lain inhibitor α -glukosidase yang bekerja memperlambat absorpsi glukosa dalam usus halus, salah satu contoh obatnya akarbose.

d. Penghambat SGLT-2 (*sodium glucose co-transporter 2*)

obat golongan penghambat SGLT-2 merupakan obat antidiabetes oral jenis baru yang menghambat penyerapan kembali glukosa di tubuli distal ginjal dengan cara menghambat kinerja transporter glukosa SGLT-2, contoh obat golongan ini adalah dapagliflozin.

e. Penghambat DPP-IV (*dipeptidyl peptidase –IV*)

obat golongan penghambat DPP-IV menghambat kerja enzim DPP-IV sehingga GLP-1 (*glucosa like peptide -1*) tetap dalam konsentrasi yang tinggi dalam bentuk aktif. Aktivitas GLP-1 untuk meningkatkan sekresi insulin dan menekan sekresi glukagon bergantung pada kadar glukosa darah. Contoh obatnya adalah sitagliptin.

II.3 Enzim α -glukosidase

Enzim α -glukosidase adalah enzim yang bertanggung jawab terhadap konversi karbohidrat menjadi glukosa. Karbohidrat akan dicerna oleh enzim di dalam mulut dan usus menjadi gula yang lebih sederhana yang kemudian akan diserap ke dalam tubuh dan meningkatkan kadar gula darah. Proses pencernaan karbohidrat tersebut menyebabkan pankreas melepaskan enzim α -glukosidase ke dalam usus yang akan mencerna karbohidrat menjadi oligosakarida yang kemudian akan diubah lagi menjadi glukosa oleh enzim α -glukosidase yang dikeluarkan oleh sel-sel usus halus yang kemudian akan diserap ke dalam tubuh. Dengan dihambatnya kerja enzim α -glukosidase, kadar glukosa dalam darah dapat dikembalikan dalam batas normal (Bosenberg, 2008).

II.4 Inhibitor Enzim α -glukosidase

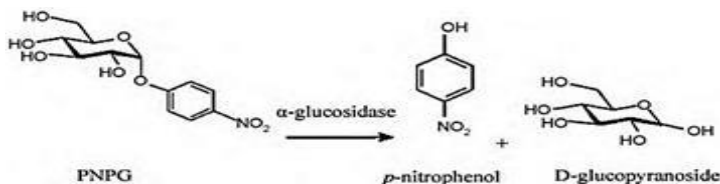
Senyawa - senyawa inhibitor α -glukosidase bekerja menghambat enzim α -glukosidase yang terdapat pada dinding usus halus. Enzim – enzim α -glukosidase (maltase, isomaltase, glukomaltase, dan sukrase) berfungsi untuk menghidrolisi oligosakarida pada dinding usus halus. Inhibisi kerja enzim ini secara efektif dapat mengurangi pencernaan karbohidrat kompleks dan absorpsinya, sehingga dapat mengurangi peningkatan kadar glukosa *postprandial* pada penderita diabetes. Senyawa inhibitor α -glukosidase juga menghambat enzim α -amilase pankreas yang bekerja menghidrolisis polisakarida didalam usus halus (Dirjen Binfar Depkes RI. 2005).

II.5 Uji Aktivitas Penghambatan Enzim α -glukosidase

Pengujian aktivitas penghambatan enzim α -glukosidase dapat dilakukan secara *in vivo* dan *in vitro*. Metode spektrofotometri banyak digunakan dalam pengujian *in vitro* dengan menggunakan substrat seperti *p*-nitrofenil α -D-glukopiranosida (*p*NPG) (Matsumoto dkk., 2002).

Senyawa *p*-nitrofenil α -D-glukopiranosida (*p*NPG) digunakan sebagai substrat pada penelitian ini. *p*NPG akan dihidrolisis oleh enzim α -glukosidase menjadi senyawa *p*-nitrofenol dan D-glukosa. Senyawa *p*-nitrofenol memberikan warna kuning pada larutan, untuk kemudian diukur serapannya. Semakin tinggi intensitas warna kuning larutan menunjukkan semakin banyak *p*-nitrofenol yang terbentuk, jika senyawa inhibitor memiliki aktivitas inhibisi enzim, maka jumlah *p*-nitrofenol yang dihasilkan akan berkurang (Cihan

dkk., 2010). Adapun reaksi hidrolisis *p*NPG oleh α -glukosidase dapat dilihat pada gambar berikut :



Gambar II.2 Reaksi hidrolisis *p*NPG oleh enzim α - glukosidase
(Sumber: Sugiwati dkk., 2009).

Aktivitas inhibisi enzim α -glukosidase dapat dihitung dengan rumus:

$$\% \text{ inhibisi} = \frac{((K-BK)-(S-BS))}{(K-BK)}$$