

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Botani

Tumbuhan Ki tolod (*Hippobroma longiflora* (L.) G.Don) dengan nama lokal Ki tolod, Kendali sangkobak (Jawa) daun tolod (Sunda) Tumbuhan asli yang berasal Hindia Barat.tumbuhan liar yang biasa tumbuh ditepi aliran air dan sungai, pagar, sawah, dan daerah basah. Merupakan tumbuhan yang tersebar mulai dari dataran rendah hingga dataran tinggi di atas 1.100 meter di atas permukaan laut (Permana *et al.*, 2022).



Gambar 2 1 Makroskopi Ki tolod (*Hippobroma longiflora* (L.) G.Don) (dokumentasi pribadi)

2.1.2 Klasifikasi

Klasifikasi tumbuhan Ki tolod (*Hippobroma longiflora* (L.) G. Don) dalam (POWO, 2024) adalah sebagai berikut:

Kingdom : Plantae

Phylum : Streptophyta

Class : Equisetopsida

Subclass : Magnoliidae

Order : Asterales

Family : Campanulaceae

Genus : *Hippobroma*

Species : *Hippobroma longiflora*

2.1.3 Morfologi

Tumbuhan ini memiliki daun berwarna hijau cukup panjang yang bergerigi di kedua sisinya. Dan tumbuhan ini juga mempunyai bunga berwarna putih dengan bagian permukaan yang kasar, ujung yang runcing, pangkal sempit, tepi agak melengkung ke dalam, dan batang memanjang dengan lengkungan bergerigi hingga menyirip. Daunnya panjang 5-17 cm dan lebar 2-3 cm, mempunyai warna hijau. Bunga nya tegak dan soliter, mekar dari daun, batang panjang dan mahkota yang berbentuk bintang berwarna putih. buah nya berbentuk bulat gantung berbentuk lonceng, terbagi menjadi dua bilik, berisi biji, stek, atau bibit (Badrinasar and Santoso, 2017).

2.1.4 Kandungan Senyawa

Tumbuhan Ki tolod mengandung zat bioaktif senyawa yang mengandung nitrogen, dan bersifat basa, terdapat pada tumbuhan dalam jumlah yang relatif kecil dan mempunyai aktivitas farmakologi memiliki aktivitas sebagai antidiabetes yaitu zat yang dapat menghambat alkaloid, flavonoid, saponin, steroid dan terpenoid (Aprilia *et al.*, 2022).

2.1.5 Khasiat

Tumbuhan Ki tolod dapat dimanfaatkan dalam pengobatan tradisional, diantaranya untuk mengobati penyakit *bronchitis*, anti kanker, *analgesic*, antineoplastik, radang tenggorokan, hemostasis, anti-inflamasi, asma, dan pengobatan luka, telah menunjukkan bahwa ekstrak bagian tumbuhan Ki tolod pada bagian bunga, batang dan daun memiliki senyawa metabolisme sekunder, dan juga sifat morfologi maupun anatomi tumbuhan (Mercy B. Yunindanova, 2020).

2.1.6 Penggunaan Tradisional

Di Indonesia, Ki Tolod (*Hippobroma longiflora*) juga dikenal dengan nama Tolod-an. Tumbuhan ini memiliki penggunaan tradisional yang cukup beragam meskipun tidak sepopuler di beberapa negara Amerika Tengah dan Selatan. Berikut adalah beberapa contoh penggunaan tradisional Ki Tolod di Indonesia Penggunaan sebagai obat antikejang Ki Tolod digunakan dalam pengobatan tradisional untuk mengatasi kejang atau epilepsi. Daunnya biasanya diolah menjadi ramuan atau direbus sebagai minuman obat.

Penggunaan untuk mengatasi asma dan gangguan pernapasan Beberapa komunitas di Indonesia juga menggunakan Ki Tolod untuk mengobati asma dan gangguan pernapasan lainnya. Daun atau bagian lain dari tumbuhan ini bisa direbus dan diminum sebagai obat.

Penggunaan sebagai obat penenang atau antistres Ki Tolod kadang-kadang digunakan untuk mengatasi kecemasan atau gangguan tidur. Ekstrak atau infus dari tumbuhan ini diyakini memiliki efek menenangkan.

Ki Tolod tidak termasuk dalam tumbuhan obat tradisional yang paling umum digunakan di Indonesia, beberapa masyarakat lokal masih mempertahankan pengetahuan dan penggunaannya dalam pengobatan tradisional. Namun, seperti halnya di tempat lain, penggunaannya harus dilakukan dengan hati-hati karena tumbuhan ini mengandung senyawa berpotensi beracun. Disarankan untuk berkonsultasi dengan ahli herbal atau praktisi medis yang berpengalaman sebelum menggunakan Ki Tolod untuk tujuan pengobatan. (Proença *et al.*, 2017).

2.2 Metode ekstraksi

Ekstraksi menggunakan metode refluks, yaitu memisahkan suatu cairan dari suatu campuran dengan berdasarkan perbedaan titik didih atau zat yang menguap. Memilih metode refluks adalah proses di mana komponen diuapkan dan dikondensasi secara bertahap. Distilasi fraksional berbeda dengan kondensor konvensional karena terdapat kolom fraksinasi dimana distilasi disertai dengan proses refluks untuk memisahkan campuran dengan benar. Refluks ini sering digunakan untuk memisahkan campuran cairan yang tidak memiliki banyak titik didih berbeda. Digunakan untuk memisahkan zat dengan perbedaan titik didih bahkan kurang dari 30° C. Pelarut ini dipilih karena dapat melarutkan hampir semua bahan organik, baik yang bersifat polar maupun polar, Etanol digunakan sebagai pelarut organik, membuat lebih mudah menguap. Etanol adalah pelarut polar yang murah, aman, mudah menguap, dan biasanya tidak berbau, yang menjadikannya pilihan yang baik untuk aplikasi pelarut. Pelarut etil asetat memiliki keunggulan karena bersifat higroskopis, mudah menguap, dan tidak beracun (Rollando, 2018).

2.3 Diabetes Melitus

2.3.1 Definisi

Diabetes merupakan penyakit metabolik yang ditandai dengan peningkatan gula darah akibat gangguan hormon insulin yang fungsinya menjaga homeostatis tubuh dengan cara menurunkan gula darah (Riset *et al.*, 2020). Diabetes adalah sekelompok penyakit heterogen yang ditandai dengan peningkatan gula darah atau hiperglikemia. Pada pasien DM, sel-sel tubuh berhenti merespons insulin atau pankreas berhenti memproduksi insulin, sehingga menyebabkan hiperglikemia, yang lama kelamaan dapat menyebabkan komplikasi metabolik akut, dan dalam jangka panjang, hiperglikemia menyebabkan komplikasi neuropatik. Selain pengobatan, diabetes dapat diobati dengan pola makan, pendidikan, dan olahraga. Olahraga yang dapat dilakukan oleh penderita diabetes antara lain jalan kaki, jogging, bersepeda, dan senam (Dipiro *et al.*, 2022).

2.3.2 Klasifikasi dan Patologi

Diabetes melitus (DM) atau kencing manis adalah suatu kondisi metabolik yang ditandai dengan peningkatan gula darah, atau hiperglikemia, yang disebabkan oleh resistensi atau insufisiensi insulin. Sel-sel β pankreas menghasilkan hormon insulin, yang mengontrol kadar gula darah dengan mengendalikan bagaimana glukosa digunakan dan disimpan. Penyebab utama insufisiensi insulin adalah lisisnya sel β pankreas yang memproduksi insulin. Lebih jauh lagi, resistensi insulin berpotensi menyebabkan diabetes melitus. Resistensi insulin mengacu pada penurunan kapasitas insulin untuk meningkatkan penggunaan glukosa atau penurunan respons sel target terhadap kadar insulin fisiologis, termasuk hati, otot, dan jaringan (Hardianto, 2020).

Insulin tidak dapat dibuat pada penderita diabetes tipe 1 karena proses autoimun menghancurkan sel beta pankreas. Ketidakmampuan hati untuk menilai produksi glukosa adalah penyebab hiperglikemia puasa. Glukosa yang berasal dari makanan tidak dapat disimpan di dalam hati, meskipun faktanya glukosa tersebut tetap berada di dalam darah dan menghasilkan hiperglikemia postprandial (setelah makan). Ginjal tidak dapat menyerap kembali semua glukosa yang disaring jika kadar glukosa darah cukup tinggi. Akibatnya, beberapa glukosa yang disaring tidak dapat diserap oleh ginjal. Akibatnya, glukosa tersebut muncul dalam urin. (diabetes).

Diabetes tipe 2 meliputi usia, aktivitas fisik, merokok, indeks massa tubuh (BMI), tekanan darah, stres, gaya hidup, riwayat keluarga, kolesterol HDL, trigliserida, DM gestasional, glukosa sebelumnya dan kelainan lainnya, aktivitas fisik, usia, stres, darah. Tekanan darah dan kadar kolesterol berhubungan dengan adanya DM tipe 2, dan orang yang mengalami obesitas berisiko terkena DM tipe 2 dibandingkan dengan orang dengan berat badan ideal atau normal (Alauddin *et al.*, 2021).

Peningkatan resistensi insulin selama kehamilan dikenal sebagai diabetes gestasional (GDM) (wanita hamil tidak dapat mempertahankan euglikemia). Obesitas, glikosuria, dan DM keluarga merupakan faktor risiko GDM. Morbiditas neonatal seperti hipoglikemia, ikterus, polisitemia, dan makrosomia meningkat

pada kasus-kasus GDM. Hal ini terjadi sebagai akibat dari peningkatan sekresi insulin pada bayi baru lahir dengan GDM, yang mendorong makrosomia dan pertumbuhan bayi. Sekitar 3-5% wanita hamil memiliki kasus GDM, dan para ibu ini lebih mungkin menderita DM pada kehamilan berikutnya.

Subtipe tambahan dari diabetes termasuk penderita hiperglikemia yang disebabkan oleh infeksi atau sindrom genetik (penyakit Down, penyakit Klinefelter), endokrinopati (penyakit Cushing, akromegali), penggunaan obat yang mengganggu fungsi sel beta (dilantin), penggunaan obat yang mengganggu kerja insulin (b-adrenergik), dan kelainan lainnya (Bagus *et al.*, 2020).

2.3.3 Komplikasi

Komplikasi diabetes terbagi dalam dua kategori: mikrovaskular dan makrovaskular. Konsekuensi mikrovaskular meliputi nefropati, degenerasi retina, dan cedera pada sistem saraf (neuropati). Penyakit pembuluh darah perifer, penyakit jantung, dan stroke adalah contoh-contoh masalah makrovaskular (Zuliani *et al.*, 2023).

Konsekuensi akut pada pasien diabetes termasuk fenomena fajar, efek Somogyi, hiperglikemia ketoasidosis atau non-koasidosis, dan koma hipoglikemia. Selain itu, DM dapat mengakibatkan sejumlah masalah kronis jika tidak diobati, termasuk mikroangiopati dan makroangiopati, yang dapat menyebabkan infeksi dan menyebabkan penyakit serebrovaskular, penyakit jantung koroner, penyakit pembuluh darah tungkai, gangguan pada mata, ginjal, dan saraf, serta kerentanan terhadap penyakit lainnya. Penderita diabetes dapat mengalami masalah akut fenomena Somogyi, ketoasidosis hiperglikemik, atau koma hipoglikemia. Selain itu, pengelolaan obat diabetes yang tidak tepat dapat mengakibatkan sejumlah konsekuensi kronis, termasuk mikroangiopati dan makroangiopati, yang dapat menyebabkan penyakit pembuluh darah kaki, penyakit serebrovaskular, masalah ginjal, saraf, dan mata, serta peningkatan kerentanan terhadap infeksi (Djoko Tjahjono Hendro, 2019).

Penderita DM mempunyai peningkatan risiko penyakit kardiovaskular sebesar 2 kali lipat, peningkatan risiko tukak/gangren sebesar 5 kali lipat,

peningkatan risiko penyakit ginjal stadium akhir sebesar 7 kali lipat, dan peningkatan risiko kebutaan akibat kerusakan retina sebesar 25 kali lipat. dibandingkan pada pasien non-DM. Penyakit mikrovaskuler telah terbukti berhubungan erat dengan durasi dan tingkat keparahan hiperglikemia. Karena pasien menderita diabetes lebih lama, penderita diabetes dengan keseimbangan gula darah yang buruk memiliki insiden retinopati, nefropati, dan neuropati yang lebih tinggi.

2.3.4 Obat Obatan Antidiabetes

Kategori obat antidiabetes yang tersedia yaitu insulin (sulfonilurea, meglitinid, Metformin), biguanid, tiazolidindion, serta inhibitor α -glukosidase dan akarbosa.

1. Sulfonilurea adalah obat diabetes tipe 2 yang bekerja dengan cara mendorong pankreas untuk membuat lebih banyak insulin, yang menurunkan gula darah. Hipoglikemia, atau gula darah rendah, adalah efek samping yang jarang terjadi akibat konsumsi insulin yang berlebihan dalam tubuh. Hal ini ditandai dengan gejala-gejala seperti kesemutan, gemetar, dan disorientasi. Makan sesering mungkin selalu disarankan bagi penderita diabetes yang menggunakan sulfonilurea untuk mengurangi keparahan efek samping. Biasanya diminum sebagai pengganti metformin, obat diabetes jenis ini juga dapat diminum sebagai tambahan untuk metformin.
2. Meglitinida dan sulfonilurea keduanya bekerja dengan merangsang pankreas untuk membuat lebih banyak insulin; inilah mekanisme kerjanya. Meglitinida berbeda dengan sulfonilurea karena bekerja lebih cepat dan memiliki waktu paruh yang lebih pendek di dalam tubuh. Mirip dengan sulfonilurea, obat diabetes ini menyebabkan kenaikan berat badan dan penurunan gula darah yang tajam.
3. Obat pertama yang diberikan kepada pasien diabetes tipe 2 adalah metformin, yang menurunkan sintesis glukosa oleh hati dan meningkatkan dampak insulin pada regulasi gula darah. Efek samping metformin termasuk diare, gas, mual, dan sakit perut mungkin terjadi. Namun, ketika tubuh sudah terbiasa dengan obat diabetes ini, efek samping ini menjadi kurang

terlihat. Jika dokter Anda menyarankannya, Anda dapat menggunakan metformin bersama dengan pengobatan diabetes lainnya.

4. Biguanida adalah seberapa obat yang biasa digunakan untuk mengontrol gula darah pada penderita diabetes. Obat ini sering digunakan karena dapat menurunkan gula darah secara perlahan sehingga jarang menyebabkan hipoglikemia (gula darah turun dan terlalu rendah).
5. Diazolidinediones Obat diabetes ini meningkatkan kerja insulin dan menurunkan produksi glukosa di hati, seperti halnya metformin. Poglitzone adalah salah satu obat jenis ini, dan diketahui bahwa konsumsi thiazolidinedione meningkatkan risiko penyakit jantung. Oleh karena itu, dokter mengawasi kesehatan jantung penderita diabetes yang menggunakan obat ini.
6. α -glukosidase Mekanisme kerja inhibisi alfa-glukosidase sedikit berbeda dari obat diabetes lainnya. Untuk mengatur kadar gula darah, inhibisi alfa-glukosidase berfungsi dengan mencegah konversi karbohidrat dari makanan menjadi glukosa. Menjadi glukosa untuk mengatur kadar gula darah. Pengobatan diabetes ini termasuk miglitol dan akarbose. Perut kembung, diare, dan sakit perut merupakan efek samping.
7. Akarbose memiliki cara memblokir enzim alfa glukosida dan menghambat alfa amilase pankreas. Biasanya, obat ini dimulai dengan 50 mg dan kemudian secara bertahap ditingkatkan menjadi 150-600 mg setiap hari. disarankan untuk meminumnya dengan segelas air untuk sarapan atau saat pertama kali makan.

2.4 Enzim

Enzim merupakan protein yang berfungsi sebagai biokatalis dalam reaksi kimia pada sistem metabolisme. Dengan adanya enzim, proses metabolisme di dalam tubuh dapat terjadi dengan cepat (Prihatini *et al.*, 2021).

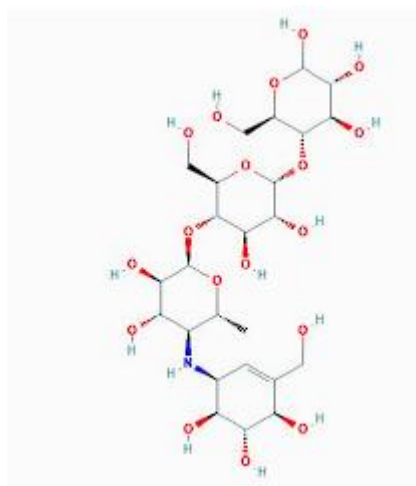
Enzim yang berperan sebagai katalis yaitu senyawa yang dapat meningkatkan reaksi kimia, suatu enzim dapat meningkatkan kecepatan

suatu reaksi lebih cepat dibandingkan jika tidak digunakan katalis dalam reaksinya. Aktivitas atau kemampuan enzim khususnya dalam menghidrolisis protein dipengaruhi oleh beberapa faktor, seperti konsentrasi protein, pH, suhu, substrat, inhibitor dan aktivator (Putra *et al.*, 2021).

2.5. Inhibisi α -glukosidase

α -glukosidase inhibitor adalah salah satunya kelas antidiabetik oral yang paling banyak digunakan. Dalam selain manfaat farmasi lainnya, flavonoid dikenal sebagai inhibisi α -glukosidase yang kuat. Dalam dua dekade terakhir, sifat terakhir dari flavonoid telah menarik minat yang besar. Dalam ulasan saat ini, itu literatur tentang flavonoid sebagai inhibisi α -glukosidase enzim, mekanisme kerjanya bersama dengan *in silico* studi dan hubungan struktur aktivitas (Şöhretoğlu and Sari, 2020). Akarbosa merupakan inhibisi kuat alfa-glukosidase yang terletak pada dinding enterosit dan di dekat usus halus, obat yang termasuk golongan inhibisi α -glukosidase adalah akarbosa dan miglitol. Mekanisme lainnya adalah dengan menghambat α -glukosidase, yang mencegah pemecahan sukrosa dan karbohidrat kompleks di usus kecil, yang memperlambatnya dan membuktikan bahwa inhibitor α -glukosidase efektif dalam mengendalikan kadar glukosa puasa dan postprandial pada penderita diabetes (Malihah *et al.*, 2022).

inhibisi ini menyebabkan penurunan jumlah glukosa yang dihasilkan oleh hidrolisis karbohidrat kompleks, sehingga mengurangi peningkatan glukosa darah postradial. Akarbosa diproduksi oleh mikroorganisme fermentasi *Actinoplanes utahensis*. Akarbosa larut dengan baik dalam air dan bersifat. pKa 5,1. Akarbosa memiliki rumus molekul $C_{25}H_{43}NO_{18}$ dan mempunyai rumus kimia O-4.6-dideoxy-4-[[$(1S,4R,5S,6S)$ -4,5,6-trihydroxy-3-(hydroxymethyl)-2Cyclohexen-1-yl amino]- α -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-D-glucose.



Gambar 2 2 Struktur Akarbose
(National Center for
Biotechnology Information,
2021)

2.6. Microplate Reader

Prinsip kerja dasar microplate reader adalah dengan menggunakan kolorimeter fotolistrik atau spektrofotometer untuk mengukur perbedaan energi cahaya sebelum dan sesudah melewati zat uji (Yang *et al.*, 2022). microplate reader atau pembaca pelat untuk mengetahui absorbansi pada 405 nm, sehingga melalui analisis data dapat diperoleh konsentrasi inhibisi ekstrak sampel pada aktivitas α -glukosidase 50% (IC_{50}). enzim dalam hidrolisis substrat. α -glukosidase (p-NPG) untuk membentuk glukosa Perbedaan energi cahaya yang disebabkan oleh penyerapan zat uji biasanya berhubungan linier dengan konsentrasi zat uji. Oleh karena itu, pembaca lempeng mikro dapat mengukur konsentrasi zat uji melalui pengukuran optik penyerapan cahaya pada panjang gelombang selektif. Penerapan luas pembaca lempeng mikro dalam pengukuran biokimia telah menunjukkan beberapa keuntungan seperti throughput yang tinggi dalam satu pengukuran, kebutuhan volume yang kecil untuk zat uji, dan perekaman data yang sangat otomatis (Surya *et al.*, 2021).