

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Mellitus

2.1.1 Definisi Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus (DM) merupakan kelompok beragam gangguan metabolisme yang semuanya memiliki peningkatan glukosa darah kronis sebagai ciri khasnya. Selain hiperglikemia, DM dikaitkan dengan metabolisme lemak dan protein yang abnormal. Dengan tidak adanya pengobatan yang efektif, DM dapat memicu komplikasi akut seperti ketoasidosis diabetik dan sindrom hiperglikemik hiperosmolar. (Dipiro *et al.*, 2020)

2.1.2 Klasifikasi Diabetes Mellitus

a. Diabetes Mellitus Tipe 1 (*Insulin-Dependent Diabetes Melitus*)

Diabetes Mellitus tipe 1 adalah hasil dari penghancuran autoimun sel β pankreas. DM tipe 1 diyakini diprakarsai oleh paparan pemicu lingkungan pada individu yang rentan secara genetik dan ada hubungan antara penanda genetik yang diketahui saat ini untuk autoimunitas dan perkembangan DM tipe 1. Namun, autoimunitas sel β berkembang pada kurang dari 10% individu yang rentan secara genetik dan berkembang menjadi DM tipe 1 dalam waktu kurang dari 1% (Dipiro *et al.*, 2020)

b. Diabetes Mellitus Tipe 2 (*Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus*)

Diabetes Mellitus tipe 2 adalah hasil dari disfungsi sel β ditambah dengan beberapa derajat resistensi insulin. Individu dengan DM tipe 2 cenderung menunjukkan kondisi yaitu kelebihan berat badan atau obesitas. Adipositas perut merupakan kontributor utama resistensi insulin. Genetika memainkan peran penting dalam perkembangan DM tipe 2 karena ada pola pewarisan yang kuat. Mayoritas mutasi genetik yang terkait dengan DM tipe 2 tampaknya mempengaruhi perkembangan dan fungsi sel β , sensitivitas sel terhadap kerja insulin, atau perkembangan obesitas. (Dipiro *et al.*, 2020)

c. Diabetes Mellitus Gestasional (*Gestational Diabetes Mellitus*)

Diabetes Mellitus Gestasional (GDM) yang didiagnosis pertama kali saat kehamilan. GDM dapat terjadi jika ibu tidak dapat meningkatkan sekresi insulin untuk mengimbangi secara adekuat untuk mempertahankan normoglikemia. Wanita yang mengembangkan GDM cenderung selanjutnya berkembang menjadi diabetes tipe 2. (Dipiro *et al.*, 2020).

d. Diabetes Mellitus Tipe Lain

Diabetes tipe lain disebabkan karena infeksi, kelainan endokrin, kerusakan pankreas, kelainan genetika fungsi sel beta pankreas, dan kelainan genetik kerja insulin. Penyakit ini diturunkan dalam pola dominan autosomal dengan setidaknya enam mutasi berbeda yang diidentifikasi hingga saat ini (Dipiro *et al.*, 2020).

2.1.3 Pengobatan Diabetes Mellitus

Pada penderita diabetes tipe 1 terapi insulin sangat penting. Akibat terjadinya kerusakan pada sel-sel β Langerhans di pankreas maka insulin tidak dapat diproduksi. Alternatifnya, penderita diabetes memerlukan insulin eksogen agar metabolisme karbohidrat tubuh berfungsi secara normal. Kebanyakan orang dengan DM tipe 2 tidak membutuhkan insulin (Dipiro *et al.*, 2015)

Obat antidiabetes oral yang merupakan agen antidiabetes utama yang ditunjukkan untuk penderita DM tipe 2, diantaranya :

a. Golongan Sulfonilurea

Obat golongan sulfonilurea mekanisme utamanya yaitu peningkatan sekresi insulin dari sel β -pankreas, melewati vena portal kemudian menekan produksi glukosa di hati. Sulfonilurea memiliki 2 agen generasi, agen generasi 1 terdiri dari asetoheksamida, klorpropamida, tolazamide, dan tolbutamide. Agen generasi 2 terdiri dari glibenklamid, glimepiride, glipizide dan glyburide (Dipiro *et al.*, 2015).

b. Golongan Biguanid

Mekanisme utama obat golongan biguanid adalah dengan meningkatkan sensitivitas insulin terutama jaringan, namun juga jaringan perifer dan adipose terhadap insulin. Salah satu obat golongan biguanid adalah metformin (Chaudhury *et al.*, 2017).

c. Golongan Tiazolidindion

Pioglitazone dan rosiglitazone merupakan obat golongan tiazolidindion yang mempunyai mekanisme kerja dengan cara meningkatkan sensitivitas insulin pada hati, otot dan jaringan lemak (Dipiro *et al.*, 2015).

d. Golongan Meglitinid

Nateglinide dan repaglinide merupakan obat golongan meglitinid yang mempunyai mekanisme kerja dapat merangsang sekresi insulin dari sel β -pankreas, namun dengan struktur kimia yang berbeda (Dipiro *et al.*, 2015).

e. Golongan Penghambat α -glukosidase

Obat golongan penghambat enzim α -glukosidase memiliki mekanisme kerja menghambat absorpsi disakarida menjadi monosakarida di intestin. Jika enzim α -glukosidase di *brush border intestine* dihambat, maka tidak terjadi peningkatan glukosa plasma pada penderita diabetes. Obat yang bekerja menghambat α -glukosidase adalah Acarbose, miglitol dan voglibose (Derosa & Maffioli, 2012).

f. Golongan Penghambat DPP-4 (Dipeptidil Peptidase-4)

Obat golongan penghambatan DPP-4 diantaranya yaitu sitagliptin, saxagliptin, linagliptin, alogliptin. Mekanisme kerjanya adalah memblokir hampir 100% enzim DPP-4 setidaknya 12 jam, konsentrasi incretin (GLP dan GLP-1) meningkat dan menurunnya sekresi glukagon (Makrilakis, 2019).

g. Golongan Agonis Dopamin

Obat golongan agonis dopamine yaitu bromokriptin dengan mekanisme kerja meningkatkan kontrol glikemik (Dipiro *et al.*, 2015)

2.2 Enzim α -glukosidase

Enzim α -glukosidase adalah enzim yang berperan dalam mengubah karbohidrat (oligosakarida) menjadi glukosa. Enzim ini memecah polisakarida menjadi monosakarida yang kemudian diserap oleh usus sehingga masuk ke dalam sirkulasi darah dan meningkatkan kadar glukosa dalam darah setelah makan. Berdasarkan spesifitas terhadap substrat, enzim α -glukosidase dibedakan menjadi 2 yaitu α -glukosidase I yang berasal dari bakteri, yeast (*Saccharomyces cerevisiae*) dan serangga, sedangkan α -glukosidase golongan II berasal dari *mold*, tumbuhan dan mamalia. (Syarif dkk., 2020).

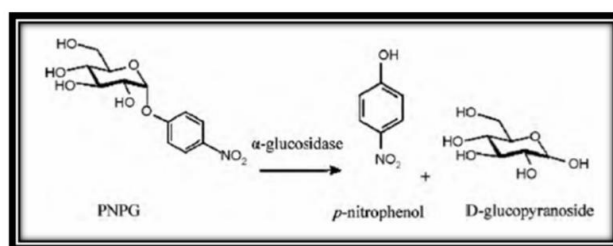
2.3 Inhibitor α -glukosidase

Inhibitor α -glukosidase adalah agen antihiperglikemik yang menurunkan glukosa darah dengan menunda pencernaan dan penyerapan karbohidrat kompleks. Peran utama mereka adalah untuk mengurangi kenaikan glukosa plasma postprandial (Lebovitz, 1997). Penghambatan enzim ini dapat memperlambat pencernaan karbohidrat, dan menghasilkan tingkat penyerapan glukosa yang lebih lambat ke dalam aliran darah. Sebagian besar inhibitor α -glukosidase dapat menempel pada tempat pengikatan karbohidrat α -glukosidase karena kesamaannya dengan disakarida atau oligosakarida dalam struktur molekul (Assefa *et al.*, 2020).

Senyawa-senyawa inhibitor α -glukosidase secara kompetitif dapat menghambat enzim α -glukosidase (maltase, isomaltase, sukrase dan glukamilase). Acarbose adalah salah satu inhibitor α -glukosidase yang dapat meningkatkan kontrol glukosa pada penderita DM tipe 2. Acarbose merupakan oligosakarida yang berasal dari proses fermentasi mikroorganisme *Actinoplanes utahensis*. Penggunaan obat sintetis antidiabetes seperti Acarbose dapat memberikan efek samping seperti mual, muntah, nyeri perut, dan kembung (Yuniarto dan Selifiana, 2018).

2.4 Uji Aktivitas Inhibisi Enzim α -glukosidase

Pada pengujian digunakan *microplate reader* untuk mengukur aktivitas penghambatan enzim α -glukosidase pada panjang gelombang 405 nm dan aktivitas penghambatan diukur berdasarkan absorbansi warna kuning p-nitrofenol (Sugiwati, Setiasih, & Afifah, 2009). Dengan reaksi sebagai berikut:



Gambar 2. 1 Reaksi enzimatis *p*-nitrofenol- α -D-glukopiranosida

(Sumber : (Guo, Jiang, Lv, & Wang, 2010))

Hasil pengukuran absorbansi p-nitrofenol (kuning) digunakan untuk melihat aktivitas penghambat enzim dari sampel uji. Ketika menurunnya nilai absorbansi dari sampel uji yang digunakan menunjukkan aktivitas antidiabetes. Aktivitas antidiabetes dapat ditentukan dari nilai IC_{50} , yang merupakan bilangan yang menunjukkan kemampuan menghambat 50% ekstrak terhadap aktivitas enzim α -glukosidase dalam kondisi pengujian (Kim, Lee, Rhee, & Kim, 2016).

Menurut (Fadhli dkk., 2021) tentang IC_{50} rentang IC_{50} dikategorikan sebagai berikut:

Tabel 2. 1 Rentang Kategori IC_{50} Sebagai Antidiabetes

Nilai IC_{50}	Kategori
<10 ($\mu\text{g/mL}$)	Sangat aktif sebagai antidiabetes
10-100 ($\mu\text{g/mL}$)	Aktif sebagai antidiabetes
>100 ($\mu\text{g/mL}$)	Tidak aktif sebagai antidiabetes

2.5 Makroalga

Makroalga merupakan salah satu organisme tingkat rendah yang keberadaannya sangat melimpah, termasuk di Indonesia, yang menjadi habitat bagi 88 jenis alga dari seluruh alga yang ada di dunia. Makroalga adalah tumbuhan thallus (Thallophyta) dimana merupakan tumbuhan yang tidak mempunyai akar, batang, bunga, dan daun sejati. Secara umum, makroalga kaya akan vitamin A, E, C, dan niacin (Anugrah dkk., 2019).

Alga merupakan makhluk hidup yang dapat tumbuh dan berkembang di laut secara luas, dan dapat ditemukan hidup di perairan yang jernih dan masih terkena sinar matahari hingga ke dasar perairan (Riniatsih et dkk., 2017). Alga juga termasuk kelompok tumbuhan berklorofil yang memiliki satu sel atau banyak sel dengan membentuk koloni. Alga kebanyakan hidup di wilayah perairan, baik perairan tawar maupun perairan laut. Makroalga epifit pada benda-benda lain seperti, batu, batu berpasir, tanah berpasir, kayu, cangkang moluska, dan epifit pada tumbuhan lain atau makroalga jenis yang lain (Yanuhar, 2016).

2.5.1 Klasifikasi Makroalga

Alga atau ganggang terdiri dari empat kelas, yaitu Rhodophyceae (alga merah), Phaeophyceae (alga cokelat), Chlorophyceae (alga hijau), dan Cyanophyceae (alga hijau biru). Pembagian ini berdasarkan pigmen yang dikandungnya. Jika dilihat dari ukurannya, alga tersusun secara mikroskopik dan makroskopik. Alga makroskopik inilah yang kita kenal sebagai rumput laut (Indriani dan Emi, 1991).

2.5.2 Manfaat Makroalga

Makroalga memiliki banyak manfaat, baik manfaat secara ekologis dan ekonomis bagi masyarakat. Manfaat ekologis makroalga yaitu menyediakan habitat bagi berbagai organisme laut seperti krustasea, moluska, echinodermata, ikan maupun alga kecil yang lainnya. Nilai ekonomis makroalga dapat dijadikan sebagai bahan makanan, bahan baku industri, dan bahan untuk laboratorium seperti bahan awetan basah, bahan pertumbuhan bakteri dan jamur untuk menghasilkan antibiotik. (Anugrah dkk., 2019). Makroalga bermanfaat bagi lingkungan sekitarnya karena dapat menghasilkan bahan organik yang bermanfaat bagi ekosistem laut melalui proses fotosintesis. (Rosdiana dkk., 2017).

2.6 Makroalga *Eucheuma cottonii*

Makroalga jenis *Eucheuma cottonii* merupakan salah satu carrageenophytes yaitu rumput laut penghasil karaginan, yang berupa senyawa polisakarida. Karaginan dalam rumput laut mengandung serat (dietary fiber) yang sangat tinggi. Serat yang terkandung dalam karagenan merupakan bagian dari serat gum, yaitu jenis serat yang larut dalam air. Karagenan dapat diekstraksi dengan air panas yang memiliki kemampuan membentuk gel. Karena rumput laut termasuk dalam kelompok alga merah yang menghasilkan florin starch, sifat pembentukan gel dari rumput laut ini diperlukan untuk membuat pasta yang baik (Anggadiredja, dkk. 2006).

Eucheuma cottonii termasuk salah satu jenis rumput laut merah. Pigmen fikobilin yang terkandung adalah fikoeritrin, allo fikosianin, dan fikosianin yang menghambat klorofil yang merupakan pigmen berwarna hijau. *Eucheuma cottonii* juga dikenal dengan nama lain *Kappaphycus alvarezii* karena mengandung karaginan pada dinding selulosanya dan termasuk dalam fraksi kappa. Rumput laut merah merupakan salah satu jenis alga yang memiliki banyak kandungan senyawa metabolit, baik primer maupun sekunder jika dibandingkan dengan alga hijau dan coklat (Yulianti & Baso Manguntungi, 2018).

2.6.1 Klasifikasi *Eucheuma cottonii*



Gambar 2. 2 *Eucheuma cottonii*

(Sumber : Koleksi Pribadi)

Kerajaan	: Plantae
Divisi	: Rhodophyta
Kelas	: Rhodophyceae
Bangsa	: Gigartinales
Keluarga	: Solieraceae

Suku : *Eucheuma*

Jenis : *Eucheuma cottonii*

2.6.2 Morfologi *Eucheuma cottonii*

Eucheuma cottonii mempunyai ciri fisik diantaranya: permukaan licin, talus, silindris, cartilaginous. Cabang talus berujung tumpul atau runcing, ditutupi noduls dan duri lunak melindungi gametangia. Cabang sifatnya dichotomus atau trichotomous. Seperti tumbuhan tingkat tinggi, *Eucheuma cottonii* juga membutuhkan sinar matahari untuk dapat melangsungkan proses fotosintesis sebagai metabolisme utamanya, sehingga budidaya hanya dapat dilakukan pada lapisan kedalaman yang tertembus oleh sinar matahari (Anggadiredja, dkk. 2011).

2.7 Ekstraksi

2.7.1 Definisi Ekstraksi

Ekstraksi adalah suatu kegiatan penarikan kandungan suatu zat kimia terlarut sehingga dipisahkan dari zat terlarutnya dengan menggunakan pelarut cair. Senyawa aktif yang terdapat pada berbagai simplisia dapat dibagi kedalam golongan seperti minyak atsiri, flavonoid, alkaloid dan lain-lain (Departemen Kesehatan RI, 2000). Beberapa metode yang digunakan dalam ekstraksi bahan alam yaitu maserasi, refluks, perkolasi, sokhletasi dan ekstraksi cair-cair. Sedangkan Ekstrak adalah suatu sediaan pekat yang diperoleh dengan mengekstraksi zat aktif simplisia nabati maupun hewani, dengan menggunakan pelarut yang sesuai (Departemen Kesehatan RI, 2014).

2.7.2 Metode Ekstraksi Maserasi

Maserasi merupakan ekstraksi cara dingin sederhana yang dilakukan dengan suatu proses pengekstrakan simplisia yang menggunakan pelarut dengan beberapa kali pengadukan pada suhu ruangan. Maserasi kinetik dilakukan pengadukan secara terus-menerus. Sedangkan remaserasi berarti dilakukan pengulangan penambahan pelarut setelah dilakukan penyaringan maserat pertama, dan seterusnya (Departemen Kesehatan RI, 2000).

Maserasi bertingkat merupakan bahan simplisia yang dilarutkan memakai dua atau lebih pelarut. Maserasi bertingkat dikerjakan secara berurutan dari pelarut non polar, semi polar dan polar. Pelarut polar yang umum dipakai yaitu n-heksana, kloroform, kemudian pelarut semi polar berupa etil asetat, diikuti pelarut polar seperti metanol atau etanol. Keuntungan

maserasi bertingkat tersebut mampu memperoleh rendemen dengan jumlah yang besar yaitu senyawa yang tingkat kepolarannya berbeda (Saifudin, 2014).