

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Hasil Penelitian Terdahulu

Pada tahun 2012 telah dilakukan penelitian tentang efek hipoglikemik kapsul sambiloto sebagai terapi tambahan pada penyandang diabetes melitus tipe 2. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian Metformin kombinasi dengan terapi herbal, ekstrak herbal campuran *Andrographis paniculata* dan *Syzygium polyanthum* (1:1) seberat 700 mg dapat menurunkan gula darah puasa secara signifikan, namun tidak signifikan berbeda terhadap OGTT (*Oral Glucose Tolerance Test*) dengan kelompok kontrol yang hanya mendapat terapi konvensional metformin. Tidak terdapat efek samping terhadap hati dan ginjal dalam terapi herbal ekstrak herbal campuran *Andrographis paniculata* dan *Syzygium polyanthum* selama 4 minggu, hasil ini menunjukkan ekstrak herbal campuran cukup aman dikonsumsi (Suharmiati, 2012).

Pada tahun 2014 telah dilakukan penelitian uji aktivitas jamu gendong kunci suruh (*Boesenbergia pandurata* (Roxb.) Schlecht; *Piper betle* L.) sebagai antidiabetes pada tikus yang di Induksi *Streptozotocin*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa jamu gendong kunci suruh memiliki aktivitas antidiabetes dengan menurunkan kadar glukosa darah dan mengurangi kerusakan pulau langerhans pankreas dengan dosis efektif 1,9ml/200g BB (Ariyanti, 2014).

Pada tahun 2016 telah dilakukan penelitian tentang ekstrak etanol herba sambiloto (*Andrographis paniculata*) sebagai antidiabetes terhadap mencit wistar terinduksi aloksan. Didapatkan hasil bahwa dengan pemberian ekstrak etanol herba sambiloto dengan dosis berturut-turut 2,1 g/kg BB dan 3,2 g/kg BB terhadap mencit wistar yang telah diinduksi aloksan dengan dosis berturut-turut 64 mg/kg BB dan 70 mg/kg BB dapat menurunkan kadar glukosa darah (Paramitha, 2016).

Pada tahun 2017 telah dilakukan penelitian tentang Ekstrak daun meniran (*Phyllanthus niruri. L*) memperbaiki kerusakan sel- $\beta$  pankreas dan menurunkan kadar gula darah tikus wistar hiperglikemia diinduksi aloksan. Di dapatkan hasil pemberian ekstrak daun meniran (*Phyllanthus niruri L*) sebanyak 5,0 mg/kg BB/hari dapat menurunkan kadar glukosa darah secara bermakna pada tikus Wistar hiperglikemia yang diinduksi oleh aloksan (Wahjuni, 2017).

## **B. Landasan Teori**

### **1. Definisi Diabetes Melitus**

Diabetes Melitus (DM) merupakan salah satu penyakit kronis yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah karena tubuh tidak bisa menghasilkan atau cukup hormon insulin dan menggunakan insulin secara efektif (IDF, 2017).

### **2. Klasifikasi Diabetes Melitus Menurut ADA (*American Diabetes Association*) :**

- a. Diabetes tipe 1 (terjadi karena kerusakan sel- $\beta$  autoimun, biasanya mengarah ke kekurangan insulin yang absolut).
- b. Diabetes tipe 2 (terjadi karena hilangnya sekresi insulin sel- $\beta$  secara progresif dan resistensi insulin).
- c. Diabetes melitus Gestasional (diabetes yang didiagnosis pada kedua atau ketiga trimester kehamilan).
- d. Jenis diabetes khusus karena penyebab lain, misalnya sindrom diabetes monogenik (seperti diabetes neonatal dan diabetes awitan usia muda , penyakit pankreas eksokrin seperti *cystic fibrosis* dan pankreatitis) dan diabetes yang diinduksi obat atau kimia (seperti dengan penggunaan glukokortikoid, dalam pengobatan HIV/AIDS, atau setelah transplantasi organ (Talmadge *et al.*, 2018).

### **3. Patofisiologi Diabetes Melitus tipe 2**

Diabetes mellitus tipe 2 bukan diakibatkan oleh kurangnya sekresi insulin, namun karena sel sasaran insulin gagal atau tidak mampu merespon insulin secara normal. Keadaan ini lazim disebut sebagai

“resistensi insulin”. Resistensi insulin ini banyak terjadi karena obesitas, kurangnya aktivitas fisik dan penuaan. Pada penderita diabetes melitus tipe 2 ini dapat juga terjadi produksi glukosa hepatic yang berlebihan akan tetapi tidak terjadi pengrusakan sel- sel  $\beta$  langerhans secara autoimun seperti diabetes melitus tipe 1. Defisiensi fungsi insulin pada penderita diabetes melitus tipe 2 hanya bersifat relatif dan tidak absolut (Fatimah, 2015).

Pada awal mula perkembangan diabetes melitus tipe 2, sel- $\beta$  menunjukkan gangguan pada sekresi insulin fase pertama, artinya sekresi insulin gagal mengkompensasi resistensi insulin. Apabila tidak ditangani dengan baik, selanjutnya dapat mengakibatkan terjadinya kerusakan sel- sel  $\beta$  pankreas. Kerusakan sel- sel  $\beta$  pankreas ini akan terjadi secara progresif seringkali akan menyebabkan defisiensi insulin, sehingga akhirnya penderita memerlukan insulin eksogen. Pada penderita diabetes melitus tipe 2 secara umum akan ditemukan kedua faktor tersebut, yaitu resistensi insulin dan defisiensi insulin (Fatimah, 2015).

#### **4. Terapi Farmakologi**

Terapi farmakologi pada pasien DM dilakukan untuk menormalkan atau menurunkan kadar glukosa darah dan mencegah komplikasi. Bagi pasien DM tipe 1 penggunaan insulin adalah terapi utama. Penggunaan OHO ditujukan untuk penanganan pasien DM tipe 2 ringan sampai sedang yang gagal dikendalikan dengan pengaturan asupan energi dan karbohidrat serta olah raga. Terapi farmakologi yang dapat dilakukan antara lain :

##### **a. Insulin**

Insulin merupakan terapi utama bagi individu dengan diabetes tipe satu. Umumnya, penggunaan dosis awal Insulin didasarkan pada berat badan, dengan dosis mulai dari 0,4 hingga 1,0 unit / kg / hari total insulin dengan jumlah yang lebih tinggi diperlukan selama masa pubertas (Talmadge *et al.*, 2018.). Insulin merupakan protein kecil dengan berat molekul 5808 pada manusia. Insulin

mengandung 51 asam amino yang tersusun dalam dua rantai yang dihubungkan dengan jembatan disulfide, terdapat perbedaan asam amino kedua rantai tersebut. Untuk pasien yang tidak terkontrol dengan diet atau pemberian hipoglikemik oral, kombinasi insulin dan obat-obat lain bisa sangat efektif. Insulin kadangkala dijadikan pilihan sementara, misalnya selama kehamilan. Namun pada pasien DM tipe 2 yang memburuk, penggantian insulin total menjadi kebutuhan. Insulin merupakan hormon yang mempengaruhi metabolisme karbohidrat maupun metabolisme (Fatimah, 2015).

b. Antidiabetika Oral

Antidiabetika Oral digunakan apabila setelah 4-8 minggu upaya diet dan olah raga sudah dilakukan tetapi kadar gula darah tetap di atas 200 mg% dan HbA1c di atas 8%. Pemilihan obat antidiabetik oral yang tepat sangat menentukan keberhasilan terapi diabetes. Pemilihan terapi menggunakan antidiabetik oral dapat dilakukan dengan satu jenis obat atau kombinasi. Antidiabetika Oral dibagi menjadi beberapa golongan yaitu golongan sulfonilurea, biguanid, inhibitor alfa glukosidase dan insulin sensitizing (Fatimah, 2015).

**5. Metformin**

Metformin merupakan salah satu OHO pilihan pertama pada pengobatan DM tipe 2. Metformin bekerja dengan cara meningkatkan sensitivitas insulin pada jaringan hepatic dan perifer otot. Jika penggunaan metformin tidak kontraindikasi dan dapat ditoleransi, metformin merupakan satu-satunya OHO yang ditunjukkan mengurangi risiko kematian (Wells *et al.*, 2015).

Metformin merupakan pilihan utama untuk pengobatan diabetes mellitus dengan tipe pasien obesitas. Metformin telah terbukti mengurangi angka kematian diabetes dan komplikasi sebesar tiga puluh persen dibandingkan dengan insulin, glibenklamid dan klorpropamid. Metformin mengurangi kadar glukosa serum dengan beberapa mekanisme yang berbeda, terutama melalui mekanisme *nonpancreatic* tanpa meningkatkan sekresi insulin. Ini meningkatkan

efek insulin; karenanya, itu disebut "*Sensitizer insulin*". Metformin juga menekan produksi glukosa endogen oleh hati, yang terjadi karena penurunan tingkat glukoneogenesis dan menghasilkan efek kecil pada glikogenolisis. Metformin juga mengaktifkan enzim adenosine monophosphate kinase (AMPK) menghasilkan penghambatan enzim yang terlibat dalam glukoneogenesis dan sintesis glikogen di hati sambil merangsang pensinyalan insulin dan transportasi glukosa di otot-otot. AMPK mengatur metabolisme sel dan organ dan setiap penurunan energi hati, mengarah pada aktivasi AMPK. Pada sebuah studi sampai taraf tertentu telah diajukan untuk menjelaskan mekanisme aksi metformin pada glukoneogenesis hati. Selanjutnya, metformin juga meningkatkan pembuangan glukosa perifer yang timbul sebagian besar melalui peningkatan non-oksidatif pembuangan glukosa ke otot rangka. Biasanya tidak menyebabkan hipoglikemia dan oleh karena itu metformin dianggap sebagai obat antidiabetes yang unik (Nasri and Kopaei, 2014).

AMPK adalah pengatur utama homeostasis energi sel yang diaktifkan dengan mengikat sebuah molekul ADP atau AMP ke sisi pengatur subunit  $\gamma$ , yang memungkinkan sel untuk merespon penurunan drastis status energi melalui perubahan asupan ATP anabolik menjadi Produksi ATP katabolik. Kunci utama kerja metformin melalui menstimulasi aktivasi AMPK pada hepatosit primer tikus dan menggunakan senyawa AMPK Inhibitor untuk menunjukkan bahwa AMPK dibutuhkan untuk menghambat produksi glukosa, walaupun teori tersebut terbantahkan karena inhibitor tersebut tidak selektif. sehingga ini mensugestikan, jalur AMPK yang diaktifkan metformin mempengaruhi program glukoneogenesis sel melalui penghambatan respon cAMP response *element-binding* protein (CREB)-*regulated transcription coactivator 2* (CRTC2), poros pengatur dari ekspresi gen glukoneogenesis. Pada keadaan non fosolirasi, lokasi CRTC2 berlokasi di nukleus yang berhubungan dengan CREB untuk mengatur peningkatan transkripsi dari peroxisome *proliferator-activated*

reseptor- $\gamma$  koaktivator 1 $\alpha$  (PGC-1 $\alpha$ ) dan target akhir gennya *phosphoenolpyruvate carboxykinase* and *glucose-6-phosphatase*. Bagaimanapun, AMPK dapat menstimulasi fosforilasi dari CRTC2 pada Ser 171 yang mengakibatkan eksklusi nukleus. ada juga hasil tidak langsung pada produksi glukosa hati, dimana diakibatkan AMPK yang mensupresi lipogenesis, target yang benar diketahui dari AMPK adalah *acetyl-CoA carboxylase* (ACC), inhibisi ACC oleh AMPK yang merupakan prekursor dari lipogenesis dan inhibitor  $\beta$ -oksidasi memperbaiki aksi insulin pada tikus. AMPK dapat menurunkan ekspresi dari gen lipogenik multipel dengan menghambat aktivitas transkripsi dari *sterol regulatory element-binding protein 1* (SREBP-1) dan *carbohydrate-responsive element-binding protein* (ChREBP). jadi, sekalipun AMPK pada metformin tidak dibutuhkan untuk menurunkan kadar glukosa, ia masih dapat berguna untuk memperbaiki metabolisme lipid untuk meningkatkan sensitifitas insulin (Harry, 2018).

## 6. Jamu Antidiabetes

Jamu yang berisi ekstrak *Andrographis paniculata* (sambiloto), *Boesenbergia pandurata* Roxb (temu kunci), *Phyllanthus niruri* L. (meniran), *Syzygium polyanthi* Wight (daun salam).

### a. Daun Sambiloto (*Andrographis paniculata*)

#### 1) Kandungan Kimia

*Andrographis paniculata* mengandung beberapa senyawa fitokonstituen seperti flavonoid, diterpenoids, dan polifenol. Senyawa utama di dalam *andrographis paniculata* yang memiliki aktivitas biologis adalah kelompok lactone diterpene, yang terdiri dari *andrographolide*, *neoandrographolide*, 14-*deoxyandrographolide*, *andrographin*, 14-*acetylandrographolide*, 14-*deoxydehidroandrographolide*, dan *homoandrographolide*. Andrografolid adalah senyawa diterpene lactone yang yang

paling dominan, diperkirakan mencapai 4 % dari seluruh tanaman andrographolide ini adalah senyawa aktif sebagai antidiabetes (Komalasari and Harimurti, 2015).

Efek farmakologi *Andrographis paniculata* baik tunggal atau kombinasi dengan tanaman obat lain telah diteliti praklinis, dan hasilnya mendukung uji klinis pada manusia. Banyak senyawa bioaktif dari *Andrographis paniculata* yang telah diisolasi dan diidentifikasi memiliki efek kesehatan yang bermanfaat sebagai antidiabetes. Selain menurunkan glukosa darah, *Andrographis paniculata* bisa memperbaiki sel beta pankreas pada saat yang sama. Sementara potensi antidiabetes dari *Andrographis paniculata* telah diteliti secara luas di Indonesia (Widharna, 2015).

b. Herba Meniran (*Phyllanthus niruri*)

1) Kandungan Kimia

*Katekin, galokatekin, epikatekin, epikatekin-3-galat, epigalokatekin, 4-hidroksilintetralin, 4-hidroksisesamin, epigalokatekin-3-O-galat, limonen, norserurinin, 4-metoksinorserurinin, 2,3-dimetoksi-isolintetralin, 24-isopropil kolesterol, asam askorbat, astragalin,  $\beta$ -sitosterol, korilagin, simen, demetilenedioksi nirantin, asam dotriakontanat, asam elagat, eriodiktiol-7-O- $\alpha$ -L-ramnosid, estradiol, fisetin-41-O- $\beta$ D-glukosid, asam galat, geranin, hinokinin, hidroksinirantin, hipofilantin, isolintetralin, isokuersitrin, kaemferol-4-O- $\alpha$ -Lramnosid, linantin, asam linoleat, asam linolenat, lintetralin, lupeol asetat, lupeol, nirantin, nirfilin, nirtetralin, nirurin, nirurinetin, norsekurinin, filantenol, filantenon, filanteol, filantin, filnirurin, filokrisin, filetetrin, kuersetin, asam repandusinat, asam rikinoleat, rutin, metal ester asam salisilat, seko-4-hidroksi-lintetralin, trans-fitol. Filantin,*

*hipofilantin, damar, kalium, tanin. Filantina; hipofilantina; kalium; damar tanin* (Kemenkes, 2016).

Dalam sebuah penelitian, meniran sebagai antidiabetes, penurunan kadar glukosa darah terjadi pada hewan coba setelah pemberian ekstrak akar, batang, dan daun meniran. Akan tetapi tidak terdapat perbedaan yang signifikan dalam penurunan kadar glukosa pada hewan coba. Penurunan kadar glukosa darah hal ini dikarenakan di dalam daun meniran kaya akan senyawa flavonoid antara lain *filantin, quersetin, isoquersetin, astraglin* dan *rutin*. Senyawa flavonoid ini telah terbukti secara *in vitro* mempunyai efek biologis yang sangat kuat sebagai antioksidan. Pemberian antioksidan dan komponen senyawa polifenol menunjukkan dapat menangkap radikal bebas, mengurangi stress oksidatif pada diabetes mellitus (Nugrahani, 2013).

c. Temu Kunci (*Bosenbargia pandurata*)

1) Kandungan Kimia

Minyak atsiri, saponin dan polifenol (Kemenkes, 2016). Dalam temu kunci terdapat kandungan terpenoid yang dapat membantu dalam menurunkan kadar glukosa darah dengan mencegah kerusakan pada pulau Langerhans pankreas. Senyawa polifenol, saponin, dan terpenoid berperan dalam penghambatan enzim  $\alpha$ -glukosidase sehingga menghambat pemasukan glukosa di saluran cerna. Pada sebuah penelitian, temu kunci memiliki aktivitas yang dapat menurunkan kadar glukosa darah, namun glibenklamid tidak memberikan penurunan kadar glukosa darah hingga kadar glukosa darah normal setelah diberikan selama 28 hari, sedangkan jamu gendong kunci suruh dapat menurunkan kadar glukosa darah hingga kadar glukosa darah normal. Sehingga dapat disimpulkan bahwa jamu

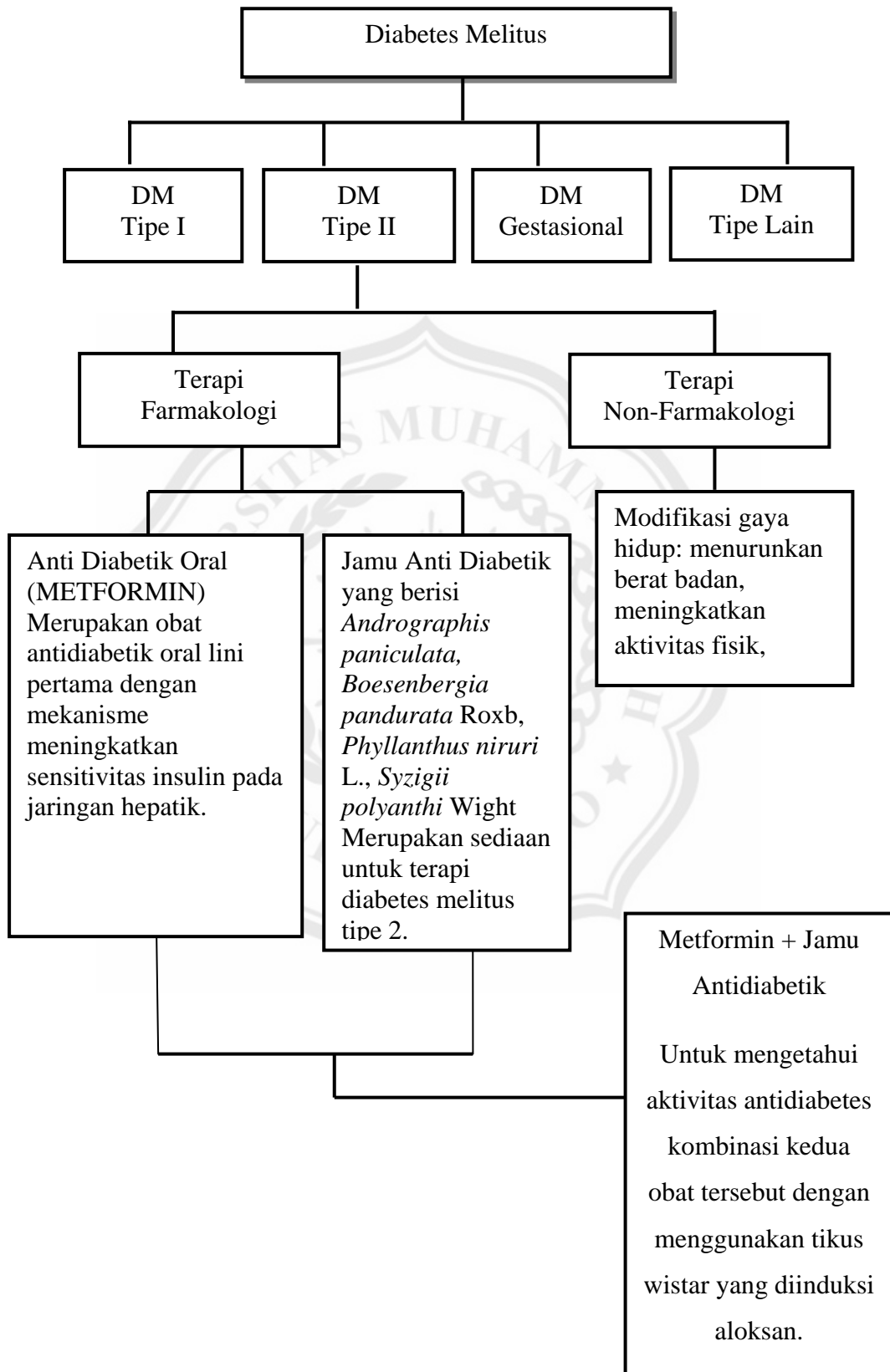
gendong kunci suruh memiliki aktivitas antihyperglykemik (Ariyanti, 2014).

d. Daun Salam (*Syzygium Polyanthum* wight.)

1) Kandungan kimia

Daun salam mengandung zat bahan warna, zat samak dan minyak atsiri yang bersifat antibakteri. Zat tanin yang terkandung bersifat menciutkan (astringent). Manfaat daun secara tradisional, daun salam digunakan sebagai obat sakit perut. Daun salam juga dapat digunakan untuk menghentikan buang air besar yang berlebihan. Pohon salam bisa juga dimanfaatkan untuk mengatasi asam urat, stroke, kolesterol tinggi, melancarkan peredaran darah, radang lambung, gatal-gatal, dan kencing manis (Kloppenbug Versteegh, 1983 dalam Harismah, 2017). *Syzygium polyanthum* telah dilaporkan mengandung unsur kimia seperti minyak atsiri (sitral, eugenol), tannin dan flavonoid yang memiliki efek antidiabetes, tetapi senyawa aktif yang bertanggung jawab atas efek antidiabetes masih belum diketahui. Menurut penyelidikan sebelumnya, efek antidiabetik dari *Syzygium polyanthum* mungkin karena adanya fenolik senyawa yaitu tanin dan flavonoid, yang bisa bertindak secara sinergis dengan andrographolid meningkatkan aktivitas glikolitik dan enzim glukoneogenik (Widharna, 2015).

### C. Kerangka Konsep



#### D. Hipotesis

Kombinasi metformin dengan jamu antidiabetes dapat menurunkan kadar glukosa darah lebih efektif dibandingkan pemberian metformin tunggal maupun pemberian jamu tunggal.

