

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tanaman Jamblang/Duwet

1. Klasifikasi Tanaman

Klasifikasi dari tanaman jamblang *Syzygium Cumini Linn* sebagai berikut:

Kerajaan	: <i>Plantae</i>
Divisi	: <i>Magnoliophyta</i>
Kelas	: <i>Magnoliopsida</i>
Ordo	: <i>Myrtales</i>
Familia	: <i>Myrtaceae</i>
Genus	: <i>Syzygium</i>
Spesies	: <i>Syzygium cumini</i>

2. Nama Lokal

Pada tanaman *Syzygium cumini* adalah nama baru dari nama sebelumnya yaitu *eugenia cumini*. Tanaman ini memiliki nama daerah seperti berikut, Jambe kleng (Aceh), Jambe kling (Gayo), Jambu kalang (Minangkabau), Jambelang (Melayu), Jamblang (Sunda), Duwet (Jawa), Juwet (Jakarta), Jambulang (Ternate), Jambura (Gorontalo) (Mudiana, Deden, 2006:39-42).

3. Morfologi Tanaman

Pohon duwet tumbuh kokoh dengan tinggi 10-20 m dengan diameter batang 40-90 cm, berdinding tebal, tumbuhnya bengkok dan bercabang banyak (Dalimartha, 2003). Kulit kayu yang berada dibagian bawah tanaman memiliki permukaan kasar dan berwarna kelabu tua, sedangkan semakin keatas akan semakin licin dan berwarna kelabu muda (Verheij dan Cornel 1997).

Daun jamblang merupakan daun tunggal dan tebal dengan tangkai daun 1-3,5 cm. Helaiian daun lebar bulat memanjang atau bulat terbalik dengan pangkal lebar berbentuk baji, tepi rata, pertulangan menyirip, panjang 7-16 cm, lebar 5-9 cm dan berwarna hijau. Tanaman jamblang memiliki bunga majemuk berbentuk malai dengan cabang yang berjauhan, tumbuh di ketiak daun dan di ujung percabangan, kelopak bentuk lonceng berwarna hijau muda, mahkota bentuk bulat telur, benang sari banyak, berwarna putih dan baunya harum. Buahnya berupa buah buni, lonjong dengan panjang 2-3 cm. ketika masih muda warnanya hijau, setelah masak warnanya merah tua keunguan, rasanya

agak asam dan sepat. Berbiji satu dengan bentuk lonjong keras dan warnanya putih. Tanaman jamblang berakar tunggang, bercabang-cabang dan berwarna coklat muda (Dalimartha, 2003).

4. Habitat Jamblang

Jamblang (*Syzygium cumini*) tergolong tumbuhan buah-buahan yang berasal dari Asia dan Australia tropis. Biasa ditanam di pekarangan atau tumbuh liar, terutama di hutan jati. Jamblang tumbuh di dataran rendah sampai ketinggian 500 m dpl (Dalimatra, 2003; BPPT, 2005). Di India tumbuhan ini dijumpai hingga ketinggian 1800 meter dpl (Sah & Verma, 2011).

Pohon jamblang tumbuh baik pada ketinggian 600 kaki (1800 m dpl), tetapi sulit untuk berbuah, hanya untuk diambil kayunya. Jamblang tumbuh baik pada daerah yang kering, tanah berpasir, lempung atau pada daerah batu kapur. Tumbuhan ini tidak dapat tumbuh dengan baik pada daerah yang basah atau lembab (Morton, 1987).

5. Varietas Jamblang

Jenis umum duwet di India adalah: 1) *Ra Jaman*, buah besar berbentuk lonjong, ungu tua atau kebiruan, daging buah manis dan biji kecil, 2) *Kaatha*, buah kecil, dan daging buah asam. Di Jawa, juga ditemukan dua jenis jamblang, buah kecil disebut *Djoowet kreekil*, buah tanpa biji dikenal dengan nama *Djoowet booten*. Di Malaya Selatan, pohon-pohon jamblang berdaun kecil dengan tandan bunga kecil (Morton, 1987).



Gambar 1. Tanaman Duwet (*Syzygium cumini*(L.))

6. Kandungan Tanaman

Tanaman jamblang diketahui memiliki fitokimia yang beragam dan sebagian besar telah diamati manfaat kesehatannya. Jamblang yang termasuk kedalam suku *Myrtaceae* ini mengandung senyawa kimia antara lain suatu alkaloid, flavonoid, tanin, triterpenoid, monoterpen, minyak atsiri. Daun jamblang ini juga mengandung β -sitosterol, kuarsetin, myresetin, myrisetin, flavonol glikosid, asilasi flavonol glikosida, triterpenoid dan tanin. Daun jamblang ini juga kaya akan minyak esensial seperti myrtenol serta mengandung asam ellagik, isoquarsetin, quarsetindan kampferol (Baliga *et al*, 2011).

Arifin (2006) melaporkan bahwa tanaman duwet mengandung senyawa kimia antara lain suatu alkaloid, flavonoid, resin, tannin, dan minyak atsiri.

Berdasarkan hasil penelitiannya bahwa ekstrak etanol daun duwet mengandung alkaloid, flavonoid, terpenoid, steroid, fenolik, dan saponin. Ekstrak etanol daun jamblang menunjukkan adanya tanin, alkaloid, flavonoid, sterol, glikosida, dan karbohidrat. Ekstrak metanol daun jamblang menunjukkan adanya flavonoid. Data *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) menunjukkan bahwa adanya asam ferulat dan katekin dalam ekstrak daun duwet (Sharma *et al*, 2012).

7. Kegunaan Tanaman

Daun jamblang (*Syzygium cumini*) memiliki banyak kegunaan, antara lain sebagai antioksidan, antivirus, anti inflamasi (penghilang radang), anti diabetes, antihiperglikemia, megobati konstipasi dan menghilangkan alergi. Buah jamblang berpotensi sebagai anti kanker, zat antosianin yang memberikan warna ungu pada kulit buah jamblang sehingga potensial sebagai zat pewarna alami makanan.

B. Tinjauan Fitokimia Tanaman

1. Definisi

Tinjauan fitokimia tanaman dilakukan dengan tujuan untuk menentukan ciri komponen bioaktif suatu ekstrak kasar yang mempunyai efek racun atau efek farmakologis yang bermanfaat jika diujikan dengan sistem biologi (Putranti, 2013).

2. Kandungan Kimia

2.1. Flavonoid. Flavonoid adalah senyawa polifenol yang strukturnya merupakan turunan dari anti aromatik flavan atau 2-

fenilbenzopira. Golongan dari flavonoid yaitu flavonol, flavon, flavanon, isoflavon, katekin, antosianin, dan kalkon yang dapat digambarkan sebagai deretan senyawa C₆-C₃-C₆ yang mana memiliki aktivitas biokimiawi seperti antioksidan, antimutagenesis, aktivitas sitotoksik, serta mengubah ekspresi gen (Iling *et al*, 2017). Flavonoid dapat mengendalikan glukosa darah dengan menstimulasi pemanfaatan glukosa perifer dengan cara meningkatkan jalur glikolitik dan glikogenik sehingga menekan jalur glikogenolisis dan glukoneogenesis pada tikus yang diinduksi aloksan (Sasmita *et al*, 2017).

2.2. Alkaloid. Alkaloid adalah sebuah golongan senyawa basa bernitrogen yang kebanyakan heterosiklik dan banyak terdapat pada tumbuhan. Fungsi alkaloid yang dikenal sebagian besar terkait pada sistem perlindungan, misalnya senyawa *aphorphine alkaloid liriodenine* dihasilkan oleh pohon tulip untuk melindunginya dari serangan jamur parasit dan senyawa alkaloid lainnya pada tumbuhan tertentu untuk mencegah serangga memakan bagian tubuh tumbuhan. Fungsi aktivitas senyawa alkaloid menurut Atta-ur-Rahman (1997) adalah anti bakteri dan anti fungi.

2.3. Tanin. Senyawa tanin dan flavonoid adalah senyawa turunan fenolik. Struktur senyawa fenolik salah satu gugus pembentuknya adalah senyawa tanin atau flavonoid. Fungsi aktifitas senyawa tanin menurut Goldstein dan Swain (1965) adalah sebagai penghambat enzim hama. Fungsi aktivitas senyawa flavonoid adalah sebagai anti mikroba (Leo, 2004).

2.4. Terpen. Terpen adalah suatu golongan hidrokarbon yang banyak dihasilkan oleh tumbuhan dan terutama terkandung pada getah serta vakuola selnya. Modifikasi dari senyawa golongan terpen, yaitu terpenoid, selain telah ditemukannya kamper melalui penelitian mengenai terpen, telah banyak juga ditemukan bahan aktif ideal sebagai pestisida alami. Fungsi aktivitas senyawa terpen adalah sebagai anti bakteri (Wang, 1997).

C. Simplisia

1. Pengertian

Menurut PKBPOM (2014) simplisia adalah bahan alam yang telah dikeringkan yang digunakan untuk pengobatan dan belum mengalami pengolahan, kecuali dinyatakan lain suhu pengeringan tidak lebih dari 60°C. Menurut Materia Medika Indonesia (1995)

berdasarkan sumbernya simplisia dapat dibedakan menjadi tiga yaitu simplisia nabati, simplisia, hewani dan simplisia mineral.

Simplisia nabati merupakan simplisia yang berupa tanaman utuh, bagian dari hewan, atau eksudat tanaman (isi sel) dimana eksudat tersebut keluar secara spontan dari tanaman dengan cara tertentu. Simplisia hewani adalah simplisia yang berupa hewan utuh, bagian hewan, atau zat-zat berguna yang dihasilkan oleh hewan namun bukan berupa zat kimia murni. Simplisia mineral atau pelikan merupakan simplisia yang belum diolah dengan cara yang sederhana atau belum berupa zat kimia murni.

2. Pengerinan

Pengerinan adalah suatu proses untuk mengurangi kadar air sehingga proses pembusukan pada tanaman dapat terhambat sehingga dapat dihasilkan simplisia yang tidak mudah rusak dan tahan jika disimpan dalam waktu yang lama. Pada proses pengerinan, kadar air dikurangi hingga 10% dengan tujuan untuk menghentikan reaksi enzimatik yang bisa menyebabkan penurunan mutu atau kerusakan pada daun (Prasetyo & Inorah, 2013).

Proses pengerinan simplisia dapat dilakukan dengan berbagai cara seperti menggunakan sinar matahari ataupun dengan menggunakan alat khusus seperti oven. Pengerinan dengan matahari merupakan proses pengerinan yang paling murah, namun dari segi kualitas kurang memuaskan jika dibandingkan dengan proses pengerinan menggunakan oven. Pengerinan menggunakan oven lebih menguntungkan karena dapat terjadi penurunan kadar air dalam jumlah besar dalam waktu yang singkat. Dalam proses pengerinan, kadar air dan reaksi-reaksi zat aktif pada bahan akan berkurang sehingga suhu dan waktu pengerinan harus diperhatikan (Winangsih *et al*, 2013).

D. Ekstraksi

1. Pengertian

Ekstraksi adalah proses pemisahan zat aktif yang dapat larut dari bahan yang tidak dapat larut menggunakan jenis pelarut yang sesuai. Selain menggunakan jenis pelarut yang sesuai, konsentrasi pelarut, metode ekstraksi dan suhu yang digunakan untuk ekstraksi sangat memengaruhi kandungan senyawa hasil ekstraksi (Miryanti *et al*, 2014; Senja *et al*, 2014).

2. Metode

2.1. Ekstraksi secara Maserasi. Maserasi adalah metode paling sederhana yang paling umum dilakukan baik untuk skala kecil maupun skala besar. Metode maserasi dilakukan dengan cara memasukkan serbuk tanaman dan pelarut yang sesuai ke dalam wadah yang tertutup rapat. Ketika tercapai kesetimbangan antara konsentrasi dalam sel tanaman dan konsentrasi senyawa dalam pelarut maka proses ekstraksi bisa dihentikan. Keuntungan dari maserasi adalah lebih praktis dan tidak memerlukan pemanasan sehingga dapat terhindar dari kerusakan senyawa-senyawa yang bersifat termolabil. Adapun kerugiannya yaitu waktu yang dibutuhkan relatif lebih lama (Damanik *et al*, 2014; Mukhriani, 2014).

2.2. Ekstraksi secara Perkolasi. Metode ini menggunakan alat yang disebut dengan perkolator (wadah silinder yang dilengkapi dengan kran pada bagian bawahnya). Pada metode ini akan dilakukan penambahan pelarut yang baru sampai penyarian sempurna pada suhu kamar yang dimana proses tersebut merupakan kelebihan dari metode ini. Kerugian dari metode ini adalah jika sampel dalam perkolator tidak homogen maka pelarut akan sulit menjangkau seluruh area. Selain itu, proses ini membutuhkan banyak pelarut dan waktunya relatif lama (Mukhriani, 2014; Puspitasari, 2016).

2.3. Ekstraksi secara Sokletasi. Sokletasi adalah metode ekstraksi menggunakan alat soklet dengan menggunakan pelarut polar berdasarkan titik didihnya serta bersifat berkesinambungan yang dilakukan sekitar 10 jam sampai cairan tidak berwarna. Keuntungan dari metode ini adalah tidak memakan banyak waktu karena bersifat kontinu, namun karena metode sokletasi menggunakan pemanasan maka senyawa yang bersifat termolabil dapat terdegradasi (Mokoginta *et al*, 2013; Damanik *et al*, 2014; Mukhriani, 2014).

2.4. Infudasi. Infudasi adalah proses penyarian menggunakan pelarut air dan dilakukan pada suhu air mendidih (96-98°C) selama waktu 15-20 menit (Depkes, 2000).

2.5. Refluks. Refluks adalah proses penyarian dengan menggunakan pelarut pada temperatur titik didihnya selama waktu tertentu dan jumlahnya terbatas. Pelarut yang digunakan umumnya konstan dengan adanya pendinginan balik. Kelemahan pada metode ini adalah senyawa yang bersifat termolabil mungkin akan mengalami degradasi (Depkes, 2000).

3. Cairan Penyari

Pemilihan jenis pelarut merupakan salah satu faktor yang penting dalam proses ekstraksi dimana akan memengaruhi jumlah senyawa aktif yang terkandung dalam ekstrak sesuai konsep *like dissolve like* yaitu senyawa yang bersifat polar akan larut dalam pelarut polar dan senyawa yang bersifat non polar akan larut dalam pelarut non polar (Arifianti *et al*, 2014).

Etanol dipertimbangkan sebagai cairan penyari karena lebih efektif, kapang dan kuman sulit tumbuh dalam konsentrasi 20% ke atas, tidak beracun, netral, absorbsinya baik. Etanol juga dapat bercampur dengan air dengan segala perbandingan, energi panas juga yang diperlukan untuk pemekatan lebih sedikit. Etanol dapat melarutkan alkaloid basa, minyak menguap, glikosida, kurkumin, kumarin, antrakinon, flavonoid, steroid, dan klorofil. Lemak, tanin, dan saponin juga dapat larut namun hanya sedikit. Dengan demikian zat pengganggu yang larut hanya terbatas (Sa'adah & Nurhasnawati, 2015).

E. Fraksinasi

Fraksinasi adalah proses pemisahan yang membagi lemak menjadi fraksi-fraksi yang berbeda, yang masing-masing mempunyai sifat fisika kimia tertentu. Secara industri, terdapat tiga jenis fraksi yang tersedia saat ini, yaitu fraksi kering, basah dan menggunakan pelarut. Fraksinasi adalah teknik pemisahan dan pengelompokkan kandungan kimia ekstrak berdasarkan kepolaran. Pada proses fraksinasi digunakan dua pelarut yang tidak tercampur dan memiliki tingkat kepolaran yang berbeda. Fraksinasi dilakukan dengan tujuan untuk memisahkan kandungan senyawa utama dari golongan senyawa yang lain. Senyawa-senyawa yang bersifat non polar akan terlarut dalam pelarut non polar, sedangkan senyawa-senyawa semi polar akan terlarut dalam pelarut semi polar, begitu pula senyawa-senyawa polar akan terlarut dalam pelarut polar. Mula-mula senyawa dipartisi dengan pelarut non polar, kemudian dipartisi dengan pelarut semi polar dan terakhir dipartisi dengan pelarut polar (Harbone 2006).

1. Pelarut

Pelarut merupakan suatu zat yang digunakan untuk melarutkan suatu obat dalam preparat larutan. Pemilihan pelarut untuk ekstraksi dari bahan mentah obat tertentu didasarkan atas daya larut zat

aktif dan zat yang tidak aktif (Ansel 1989). Beberapa faktor yang harus dipertimbangkan dalam pemilihan cairan penyari yaitu murah, mudah diperoleh, stabil secara fisika dan kimia, bereaksi netral, tidak mudah menguap dan terbakar, tidak mempengaruhi zat berkhasiat, selektif (menarik zat berkhasiat yang dikehendaki), diperbolehkan untuk peraturan (Depkes 1989). Prinsip kelarutan adalah *like dissolve like*, yaitu pelarut polar akan melarutkan senyawa polar, pelarut non polar akan melarutkan senyawa non polar dan pelarut organik akan melarutkan senyawa organik (Susanti *et al.* 2012).

1.1. Etanol. Etanol merupakan pelarut serba guna yang digunakan sebagai ekstraksi pendahuluan. Pelarut etanol dapat digunakan dalam melarutkan alkaloid basa, minyak menguap, glikosida, antrakinon, flavonoid, steroid, dan saponin (Depkes 1985). Keuntungan dari etanol 70% yaitu sangat efektif dalam menghasilkan jumlah bahan aktif yang optimal, dimana bahan pengotor hanya dalam skala kecil yang turut dalam cairan pengestraksi (Voigt 1995). Etanol 70% dapat mengekstraksi senyawa polifenol dan senyawa flavonoid lebih banyak daripada etanol dengan konsentrasi lebih atau kurang dari 70% (Veronita 2014).

1.2. N-heksana. Pelarut *n*-heksana merupakan hasil penyulingan minyak tanah yang telah bersih yang terdiri dari suatu campuran rangkaian hidrokarbon, transparan, tidak berwarna, mudah terbakar, tidak dapat larut dengan air, dapat larut dengan alkohol, benzene, kloroform dan eter. Pelarut *n*-heksana dapat melarutkan senyawa yang bersifat non polar seperti sterol, terpenoid, triterpenoid dan fenil propanoid (Tiwari *et al.* 2011).

1.3. Etil asetat. Etil asetat merupakan suatu pelarut yang mempunyai toksisitas rendah dan bersifat semi polar, mudah terbakar serta mudah menguap, oleh karena itu perlu penyimpanan dalam wadah tertutup rapat dan terhindar dari panas (Depkes 1979). Wujud dari pelarut ini berupa cairan tak berwarna dan mempunyai bau yang khas (Tiwari *et al.* 2011). Senyawa yang dapat larut dalam etil asetat adalah alkaloid. Etil asetat juga dapat melarutkan senyawa-senyawa fenolik seperti fenol, antrakuinon, asam fenolat dan fenil propanoid (Harbone 1987).

1.4. Air. Air merupakan suatu pelarut yang mudah dan murah dengan pemakaian yang sangat luas. Pada suhu kamar pelarut air baik digunakan untuk melarutkan senyawa zat seperti garam-garam alkaloid,

garam-garam mineral, asam tumbuh-tumbuhan, glikosida dan zat warna. Pelarut air dapat digunakan untuk melarutkan enzim sehingga enzim yang terlarut dengan adanya air akan menyebabkan terjadinya reaksi enzimatik dan mengakibatkan penurunan mutu, tetapi dengan adanya air proses hidrolisis akan dipercepat (Depkes 1987).

F. Diabetes Melitus

1. Definisi DM

Diabetes melitus merupakan penyakit gangguan metabolik akibat pankreas tidak memproduksi cukup insulin atau tubuh tidak dapat menggunakan insulin yang diproduksi secara efektif. Insulin adalah hormon yang mengatur keseimbangan kadar gula darah sehingga dapat menimbulkan terjadinya peningkatan konsentrasi glukosa dalam darah atau yang disebut dengan hiperglikemia (Infodatin, 2014).

2. Klasifikasi DM

Klasifikasi DM berdasarkan etiologi menurut Perkeni (2015) adalah sebagai berikut:

2.1. DM tipe 1. DM yang terjadi karena kerusakan atau pemecahan sel beta di pankreas. Kerusakan ini berakibat pada keadaan defisiensi insulin yang terjadi secara absolut. Penyebab kerusakan sel beta adalah autoimun dan idiopatik.

2.2. DM tipe 2. DM tipe 2 terjadi karena resistensi insulin atau defisiensi insulin relatif bahkan keduanya. Insulin dalam jumlah yang cukup tetapi tidak dapat bekerja secara optimal sehingga menyebabkan hiperglikemia. Defisiensi insulin juga dapat terjadi secara relatif pada penderita DM tipe 2 dan sangat mungkin untuk menjadi defisiensi insulin secara absolut.

2.3. DM gestasional. DM gestasional merupakan kategori DM yang terdiagnosa ketika hamil (sebelumnya tidak diketahui) yang terjadi pada usia kandungan 6 atau 9 bulan sehingga untuk pengujian kadar glukosa dilakukan pada minggu ke-24 dan ke-28 selama masa kehamilan (WHO, 2013).

2.4. DM tipe lain. Penyebab DM tipe lain sangat bervariasi seperti defek genetik fungsi sel beta, defek genetik kerja insulin, penyakit eksokrin pankreas, endokrinopati, karena obat atau zat kimia, infeksi, kelainan imunologi, dan sindrom genetik lain yang berkaitan dengan DM.

3. Patofisiologi DM

Diabetes melitus adalah penyakit yang ditandai dengan keadaan hiperglikemia atau kelebihan kadar glukosa dalam darah karena adanya gangguan metabolisme karbohidrat, protein, dan lemak. Gangguan metabolisme tersebut dapat terjadi karena rusaknya sel-sel beta pankreas karena pengaruh dari luar seperti virus atau zat kimia, penurunan reseptor glukosa pada kelenjar pankreas serta terjadinya kerusakan reseptor insulin di jaringan perifer (Fatimah, 2015).

Terjadinya peningkatan glukosa dalam darah merupakan sinyal stimulasi yang dominan sehingga menyebabkan insulin disekresikan dari sel-sel beta pulau Langerhans. Proses sintesis insulin untuk disekresikan keluar sel, pada keadaan tertentu dapat mengalami disfungsi dan mengakibatkan terjadinya penyakit. Masalah pada proses sintesis insulin yang terjadi dapat berupa ketidakmampuan pulau Langerhans untuk memproduksi insulin sehingga mengakibatkan insulin keluar dari sel beta dan beredar di dalam darah kurang atau bahkan tidak ada (Banjarnahor & Wangko, 2012).

Selain terjadi masalah pada proses sintesis insulin, adapun masalah saat sekresi insulin seperti densitasi terhadap glukosa atau yang dikenal dengan resistensi insulin, kelelahan sel beta, dan *glucose toxicity*. Pada awalnya resistensi insulin belum menyebabkan diabetes klinis. Sel beta pankreas masih dapat melakukan kompensasi sehingga terjadi hiperinsulinemia. Namun, saat terjadi kelelahan sel beta maka akan terjadi diabetes melitus klinis yang ditandai dengan kadar glukosa dalam darah meningkat. Sehubungan dengan hal tersebut, pada kadar glukosa puasa yaitu 80-140mg% kadar insulin puasa akan meningkat tajam, tetapi jika kadar glukosa puasa melebihi 140 mg% secara berkepanjangan maka kadar insulin tidak dapat meningkat lebih tinggi lagi (Banjarnahor & Wangko, 2012).

4. Komplikasi DM

Diabetes melitus apabila tidak tertangani secara benar akan menimbulkan berbagai macam komplikasi. Ada dua komplikasi pada yaitu komplikasi akut dan kronik. Komplikasi kronik terdiri dari komplikasi makrovaskuler dan komplikasi mikrovaskuler. Contoh komplikasi makrovaskuler adalah penyakit jantung koroner, penyakit pembuluh darah otak, dan penyakit pembuluh darah perifer, sedangkan komplikasi mikrovaskuler meliputi retinopati, nefropati, dan neuropati (Lathifah, 2017).

Retinopati adalah gangguan pada retina mata sehingga terjadi kebutaan secara parsial maupun permanen, sehingga otak tidak dapat menganalisa sesuatu yang dilihat oleh mata. Keluhan retinopati dapat berupa penglihatan kabur, pada penglihatan mata terlihat jaring laba-laba, bayangan keabu-abuan, dan di tengah pandangan terdapat titik gelap atau kosong. Nefropati adalah gangguan pada ginjal yang ditandai dengan albuminuria (mikroalbumin atau makroalbumin) dimana adanya keluhan seperti pembengkakan pada kaki, sendi kaki dan tangan, sesak nafas, hipertensi, bingung atau sukar berkonsentrasi, nafsu makan menurun, kulit menjadi kering dan gatal serta merasa capek. Neuropati adalah komplikasi yang terdapat pada saraf. Serat pada saraf hancur akibat kadar gula dalam darah yang meningkat sehingga sinyal yang terkirim ke otak dan dari otak tidak terkirim dengan baik, hal tersebut mengakibatkan hilangnya indra perasa dan meningkatnya rasa nyeri di bagian yang terganggu. Keluhan pada komplikasi neuropati yaitu kesemutan (Lathifah, 2017).

G. Pengelolaan DM

Menurut Perkeni (2015) penatalaksanaan DM memiliki dua tujuan. Tujuan jangka pendek adalah untuk menghilangkan keluhan dan tanda DM, mempertahankan rasa nyaman, dan mencapai target pengendalian glukosa darah, sedangkan untuk tujuan jangka panjang adalah untuk mencegah dan menghambat progresivitas penyulit mikroangiopati, makroangiopati, dan neuropati. Dari dua tujuan tersebut maka diharapkan turunya morbiditas dan mortalitas penyakit DM. Agar tujuan tercapai maka dilakukan terapi pengobatan DM baik secara farmakologi maupun secara non farmakologi.

1. Terapi Non Farmakologi

1.1. Diet. Menurut Zimmet dan Cohen (1997), pola diet penderita diabetes dibagi menjadi 3 bagian piramida yaitu yang pertama *eat most* (sering dikonsumsi) meliputi roti dan sarapan sereal yang kaya gandum, buah segar terutama apel, pir dan pisang. Kedua adalah *eat moderately* (dikonsumsi secara cukup) seperti ikan, telur tahu dan keju, dan yang ketiga yaitu *eat least* (porsi sedikit) seperti cokelat, es krim, alkohol, gula, dan madu. Diet berfungsi untuk mempertahankan kadar gula darah untuk mendekati normal dengan menyeimbangkan asupan makanan, insulin, dengan obat penurun glukosa oral. Diet juga dapat mempertahankan kadar lipid serum normal, memberi cukup energi

untuk mempertahankan atau mencapai berat badan normal serta meningkatkan derajat kesehatan secara keseluruhan melalui gizi yang optimal (Susanti & Sulistarini, 2013).

1.2. Olahraga. Olahraga yang baik akan bermanfaat dalam pengaturan kadar glukosa darah pada penderita DM yang akan memengaruhi dalam pengendalian kadar gula darah. Seiring dengan kebiasaan olahraga yang dilakukan penderita DM maka akan terkontrolnya gula darah sehingga dapat mengurangi terjadinya komplikasi penyakit DM. Olahraga adalah aktivitas terus menerus selama 20-30 menit yang dilakukan paling sedikit 3-4 kali seminggu namun yang harus diperhatikan adalah penderita DM harus minum banyak cairan sebelum, selama dan sesudah berolahraga. Kondisi lain yang harus diperhatikan adalah apabila kadar gula darah tidak terkontrol (> 250 mg/dl) atau terdapat keton *bodies* dalam urin (karena bahaya ketoasidosis) maka olahraga tidak boleh dilakukan (Wulandari & Martini, 2013).

2. Terapi Farmakologi

2.1. Insulin. Insulin diklasifikasikan berdasarkan durasi kerja yang terdiri dari insulin kerja cepat, pendek, menengah, lama, serta campuran. Insulin kerja cepat digunakan bersamaan dengan makan. Insulin kerja pendek digunakan untuk mencukupi insulin setelah makan 30-60 menit. Insulin kerja menengah digunakan untuk mencukupi insulin selama setengah hari atau sepanjang malam. Insulin kerja lama digunakan untuk mencukupi insulin seharian sedangkan insulin campuran digunakan dua kali sehari sebelum makan (Rishmayanti, 2010).

2.2. Obat Hiperglikemi Oral

2.2.1. Biguanida. Obat ini bekerja langsung pada hati (hepar) untuk menurunkan produksi glukosa hati melalui aktivitas enzim AMP-activated protein kinase (AMPK) (Katzung *et al*, 2015). Contoh dari golongan biguanida adalah metformin dengan mekanisme kerja yaitu meningkatkan sensitivitas insulin jaringan hati dan otot sehingga memungkinkan pengambilan glukosa. Metformin adalah pilihan terapi untuk pasien DM tipe 2 dengan kelebihan berat badan atau obesitas (jika ditoleransi dan tidak kontraindikasi) sehingga merupakan satu-satunya obat antihiperglikemik oral yang digunakan untuk mengurangi risiko kematian total (Dipiro *et al*, 2014).

2.2.2. Sulfonilurea. Obat golongan sulfonilurea mempunyai efek utama yaitu meningkatkan sekresi insulin oleh sel beta pankreas. Mekanisme tambahan yaitu mengurangi kadar serum glukagon dan menutup saluran kalium dalam jaringan ekstrapankreatik (Katzung *et al*, 2015). Efek samping yang paling umum dari obat golongan ini adalah hipoglikemia, dimana beresiko tinggi untuk orang tua, penyakit ginjal, hati, serta mereka yang kurang berolahraga dan makan secara teratur (Dipiro *et al*, 2014).

2.2.3. Tiazolidindion. Golongan TDZ berikatan dengan *Peroxisome Proliferator Actiated Receptor Gamma* (PPAR- γ) yang merupakan reseptor inti dari sel otot dan sel lemak yang memodulasi ekspresi gen dalam lipid dan metabolisme glukosa, transduser sinyal insulin, dan diferensiasi jaringan. Efek utama dari obat golongan ini adalah untuk menurunkan resistensi insulin dengan meningkatkan jumlah protein pengangkut glukosa, sehingga meningkatkan ambilan glukosa di perifer (Katzung *et al*, 2015; Konsensus, 2011). Obat golongan ini dapat meningkatkan sensitivitas insulin di otot, hati, dan jaringan lemak secara tidak langsung (Dipiro *et al*, 2014).

2.2.4. Meglitinida. Golongan meglitinida memiliki cara kerja yang mirip dengan golongan sulfonilurea dimana bekerja meningkatkan sintesis dan sekresi insulin oleh kelenjar pankreas namun pelepasan insulin bergantung pada konsentrasi glukosa yang berkurang pada darah (Dipiro *et al*, 2014). Contoh obat golongan meglitinida adalah repaglinida yang disetujui sebagai monoterapi atau dalam kombinasi dengan bigunida (Katzung *et al*, 2015).

2.2.5. Penghambat α -Glukosidase (Akarbosa). Kerja obat ini adalah menghambat kerja enzim α -glikosida yang berfungsi memecah sukrosa dan karbohidrat di usus kecil, memperpanjang penyerapan karbohidrat, dan mengurangi glukosa post prandial (Dipiro *et al*, 2014).

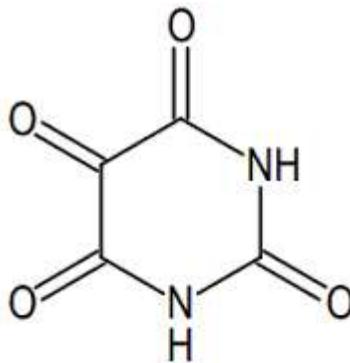
2.2.6. Penghambat DPP-IV. Obat ini secara parsial mengurangi glukagon post prandial yang meningkat secara tidak tepat dan merangsang sekresi insulin. Hipoglikemia dapat terjadi namun inhibitor DPP-IV tidak meningkatkan risiko hipoglikemia sebagai monoterapi atau dalam kombinasi dengan obat yang memiliki insidensi rendah (Dipiro *et al*, 2014). Contoh dari obat golongan ini adalah sitagliptin, saxagliptin, dan linagliptin dengan mekanisme menurunkan hormon inkretin dengan meningkatkan sirkulasi GLP-1 dan glukosa-dependent

insulinoitropic polypeptide (GIP) sehingga menurunkan glukosa posprandial (Katzung *et al*, 2015).

H. Metode Uji Antihiperglikemi

1. Uji Antihiperglikemia

1.1. Induksi Aloksan. Aloksan (2,4,5,6-tetraoksipirimidin, 5, 6 dioksiurasil) merupakan senyawa hidrofilik dan bersifat tidak stabil. Waktu paruh aloksan pada suhu 37°C dan pH netral yaitu 1,5 menit dan pada suhu yang rendah bisa lebih lama. Sebagai agen diabetogenik, aloksan dapat digunakan secara intravena, intraperitoneal, dan subkutan (Koeswono, 2015).



Gambar 2. Struktur Kimia Aloksan (Nugroho, 2006)

Aloksan merupakan salah satu bahan yang digunakan untuk menginduksi diabetes melitus pada hewan. Aloksan dapat menyebabkan kondisi diabetes melitus dengan karakteristik mirip dengan Diabetes Melitus (DM) tipe 1 pada manusia. Mekanisme kerja aloksan yaitu bekerja secara selektif merusak sel beta pankreas yang memproduksi insulin karena terakumulasinya aloksan secara khusus melalui transporter glukosa yaitu GLUT2 (Watkins, 1976).

Aloksan memiliki bentuk molekul yang mirip dengan glukosa (glukomimetik). Sehingga pada saat aloksan diinduksikan ke tubuh tikus, maka glukosa transporter GLUT 2 yang ada di dalam sel beta pankreas akan mengenali aloksan sebagai glukosa, dan aloksan akan dibawa menuju sitosol. Di dalam sitosol, aloksan akan mengalami reaksi redoks dan membentuk radikal superoksida hasil reduksinya berupa dialuric acid. Radikal ini akan mengalami dimutasi menjadi hydrogen peroksida dan pada tahap akhir mengalami reaksi katalisasi besi membentuk radikal hidroksil. Radikal hidroksil inilah yang menyebabkan kerusakan pada sel beta pankreas sehingga terjadi insulin

dependen diabetes. Aloksan sering digunakan untuk menginduksi penyakit DM pada hewan uji. Dosis intravena yang digunakan biasanya 65 mg/kgBb sedangkan dosis intraperitoneal dan subkutan adalah 2-3 kalinya (Szkudelski, 2001).

Menurut Fitrianita (2016) dosis efektif aloksan yaitu 150 mg/kgBB secara intraperitoneal dimana hewan uji mengalami hiperglikemia yang ditandai dengan peningkatan kadar gula darah puasa > 126 mg/dL tanpa menyebabkan kematian pada pada tikus.

1.2. Uji Toleransi Glukosa. Prosedur yang dilakukan adalah hewan uji dipuaskan selama 16 jam lalu diukur kadar glukosa puasa (sebagai *baseline*) kemudian diberikan bahan uji obat dan aloksan konsentrasi 150 mg/kgBB secara intravena pengukuran kadar aloksan darah diukur menggunakan glukometer pada interval waktu tertentu setelah diberikan aloksan (Durry, 2016).

1.3. Metode Analisa Kadar Glukosa Darah

1.3.1. Metode Glukometer. Alat glukometer adalah alat yang digunakan untuk mengukur kadar gula darah total berdasarkan deteksi elektrokimia dengan dilapisi enzim glukosa oksidasi pada strip membran (Menkes, 2010).

1.3.2. Metode O-Toluidin. Prinsip metode ini adalah glukosa bereaksi dengan o-toluidin dalam asam asetat panas sehingga menghasilkan senyawa berwarna hijau yang dapat ditentukan secara fotometris (Firgiansyah, 2016).

1.3.3. Metode GOD-PAP. Dasar dari metode ini adalah glukosa dioksidasi oleh oksigen dengan katalis enzim glukosa oksidase (GOD) akan membentuk asam glukonik dan hidrogen peroksida (H₂O₂). Hidrogen peroksida kemudian bereaksi dengan 4-aminoantipyrin dan fenol dengan katalis peroksidase (POD) membentuk quinoneimine dan air. Quinoneimine adalah indikator yang menunjukkan adanya glukosa dalam darah. Persamaannya: Glukosa + O₂asam glukonat + H₂O₂=> 2H₂O₂+ 4 aminoantipirin + Fenol Quinoneimine + 4H₂O.

I. Hewan Uji

1. Sistematika Hewan Uji

Tikus putih dalam sistematika hewan percobaan menurut Sugiyanto (1995) diklasifikasikan sebagai berikut:

Filum : *Chordata*

Subfilum : *Vertebrata*

Kelas : *Mamalia*
Sub Kelas : *Rodentia Marga: Rattus*
Jenis : *Rattus norvegicus*



Gambar 3. Tikus Wistar

Hewan percobaan adalah hewan yang digunakan dalam penelitian yang dipilih berdasarkan standar. Hewan percobaan ketika dipilih harus disesuaikan dengan jenis penelitian, karakteristik hewan percobaan dan diperuntukkan dibidang biologis maupun biomedis.

Tikus merupakan salah satu hewan percobaan yang digunakan untuk menguji berbagai sediaan dan terbukti memberikan hasil memuaskan. Tikus dan manusia memiliki sensitivitas terhadap substansi pirogenik yang relatif sama. Tikus percobaan yang sering digunakan adalah jenis *tikus wistar* digunakan untuk penelitian karena memiliki keunggulan antara lain: sifat produksi tinggi, pemeliharaan tidak membutuhkan banyak biaya, pada lingkungan yang baru bersifat adaptif dan tidak membutuhkan tempat tinggal yang luas (El-Raffa, 2004).

2. Karakteristik Utama Tikus

Tikus relatif resisten terhadap infeksi dan sangat cerdas. Tikus tidak begitu fotofobik seperti halnya mencit dan kecenderungan untuk berkumpul bersama dengan sesamanya tidak begitu besar. Tikus putih dapat tinggal sendirian dalam kandang, asalkan dapat melihat dan mendengar tikus lain. Aktivasinya tidak terganggu oleh manusia yang berada disekitarnya. Suhu tubuh normal $37,5^{\circ}\text{C}$, laju respirasi normal 210 tiap menit. Tikus putih mempunyai sifat yang dapat membedakannya dari hewan percobaan lain, yaitu tikus tidak dapat muntah karena struktur anatominya yang tidak lazim ditempat esofagus bermuara ke dalam lambung, dan tidak mempunyai kandung empedu (Smith & Mangkoewidjaja, 1988).

3. Pengambilan Darah

Pengambilan darah dengan volume yang sedikit dapat dilakukan dengan memotong ujung ekor, namun dengan ini tidak baik untuk pengambilan berulang. Pengambilan dari vena lateralis ekor, namun cara ini sukar karena perlu jarum intradermal kecil sekali. Jarum sekecil ini mengakibatkan darah dalam jarum menjendal sebelum darah diperoleh. Pengambilan darah dengan volume yang cukup banyak dilakukan melalui sinus orbitalis. Cara lain adalah dengan mengambilnya melalui jantung, cara ini sukar, memerlukan banyak waktu dan membutuhkan anastesi. Cara lain mengambil darah melalui vena saphena atau vena jugularis di leher, namun cara ini tidak lazim dipakai (Smith, 1998).

4. Metode Glukometer

Alat yang digunakan untuk mengukur kadar glukosa darah dalam penelitian ini adalah glukometer. Glukometer ini akan secara otomatis hidup ketika strip dimasukkan dan akan mati ketika strip dicabut. Dengan cara menyentuhkan darah ke strip, reaksi dari wadah strip akan otomatis menyerap darah ke dalam strip melalui aksi kapiler. Ketika wadah terisi penuh oleh darah, alat glukosa akan mulai mengukur kadar glukosa darah, hasil pengukuran diperoleh selama 10 detik. Pada prinsipnya sampel darah akan masuk kedalam tes strip melalui aksi kapiler. Glukosa yang ada dalam darah akan bereaksi dengan glukosa oksidase dan kalium ferisianida yang ada pada strip dan dihasilkan kalium ferisianida. Kalium ferisianida yang dihasilkan sebanding dengan konsentrasi glukosa yang ada dalam sampel darah. Oksidasi kalium ferisianida akan menghasilkan muatan listrik yang akan diubah oleh glukometer untuk ditampilkan sebagai konsentrasi glukosa pada layar (Linghuat, 2008).

J. Landasan Teori

Penyakit diabetes melitus adalah penyakit metabolik yang dikarakteristikan dengan keadaan hiperglikemia serta kelainan metabolisme karbohidrat, lemak dan protein karena adanya kelainan sekresi insulin atau kerja insulin maupun keduanya. Keadaan hiperglikemia yang kronis pada DM dapat mengakibatkan komplikasi yang serius pada organ tubuh seperti mata, ginjal, jantung, dan pembuluh darah.

Keadaan hiperglikemia ditandai dengan kadar glukosa darah sewaktu jika ≥ 200 mg/dl dan kadar glukosa darah puasa (GDP) ≥ 126 mg/dl (Depkes, 2005). Perubahan secara progresif struktur sel-sel beta pankreas yang ditandai dengan adanya ruang-ruang kosong dalam pulau Langerhans juga dapat menyebabkan keadaan hiperglikemia sedangkan pada keadaan normal struktur histologi sel hepatosit normal memiliki bentuk sel yang bulat oval dan terdapat inti bulat yang padat di tengah.

Salah satu bahan alam yang berpotensi sebagai antihiperglikemia adalah daun duwet/jamblang. Terdapat kandungan alkaloid, flavonoid, terpenoid, steroid, fenolik dan saponin. Flavonoid, saponin, steroid, dan tanin merupakan senyawa bioaktif yang bertindak sebagai antioksidan (Tandean *et al*, 2017).

Antioksidan dapat mencegah kerusakan sel beta pankreas dengan cara menangkap atau menetralkan radikal bebas sehingga dapat memperbaiki jaringan yang rusak. Keberadaan senyawa flavonoid dapat meningkatkan aktivitas antioksidan dengan meningkatkan enzim antioksidan seluler seperti SOD, katalase, glutathion peroksidase yang berperan dalam mencegah kerusakan DNA.

K. Hipotesis

1. Fraksi Etil asetat daun jamblang dapat memberikan aktivitas antihiperglikemi terhadap tikus yang diinduksi aloksan.
2. Dosis efektif fraksi etil asetat daun jamblang dalam menurunkan kadar glukosa darah tikus yang diinduksi aloksan yaitu 125 mg/KgBB dan 250 mg/KgBB
3. Senyawa yang terkandung dalam fraksi Etil asetat daun jamblang flavonoid, alkaloid, tanin.