

## BAB II TINJAUAN PUSTAKA

### A. Tinjauan Pustaka

#### 1. Tanaman Iler (*Plectranthus scutellarioides* (L.) R.Br.)



Gambar 1. Tanaman Iler (*Plectranthus scutellarioides* (L.) R. Br)  
(Elfanis, 2021)

**1.1 Klasifikasi Tanaman Iler.** Berdasarkan sistem tata nama atau taksonomi tanaman, iler dapat diklasifikasikan sebagai berikut :

Kingdom : Plantae  
Devisi : Spermatophyta  
Class : Dicotylendoneae  
Ordo : Solanales  
Family : Lamiaceae  
Genus : Coleus  
Spesies : *Plectranthus scutellarioides* (L) R. Br (Elfianis, 2021).

Tanaman iler memiliki banyak sinonim, seperti *Coleus atropurpureus* Benth, *Coleus scutellarioides* (L) Benth, *Coleus blumei* Benth, *Solenostemon scutellarioides* (L) Codd. Nama daerah di Indonesia dikenal dengan si gesing (Batak), jawer kotok (Sunda), kentangan (Jawa), ati-ati, saru-saru (Bugis), majana (Madura) dan adang-adang (Padang) (Elfanis, 2021).

**1.2 Morfologi Tanaman Iler.** *Iler* merupakan tanaman semak, herba tegak dan merayap dengan tinggi batang pohonnya sekitar 30cm sampai 150 cm. Daun berbentuk hati dan pada setiap tepiannya dihiasi dengan jorong-jorong atau lekuk-lekuk tipis yang bersambung dan didukung oleh tangkai daun. Bunganya muncul pada tangkai batang bagian pucuk berbentuk untaian bunga bersusun. Iler memiliki penampang batang dengan bentuk segi empat dan termasuk kategori tanaman basah yang batangnya mudah patah. Tempat hidupnya optimal

pada suhu 20-60°C dengan pH 5 hingga 7,5 dan biasa tumbuh di sekitar sungai, pematang sawah dan tepi-tepi jalan sebagai tanaman liar. Tanaman ini memiliki keaneragaman jenis dan warna daun mulai dari hijau hingga merah ungu berbulu (Elfianis, 2021).

**1.3 Kandungan Senyawa Aktif Tanaman Iler.** Daun iler memiliki berbagai kandungan senyawa kimia seperti minyak atsiri, alkaloid, flavonoid, tannin, saponin dan turunan fenolik/polifenol. Hal ini dibuktikan oleh penelitian Mpila *et al.*, (2012) yang menyatakan bahwa daun iler mengandung minyak atsiri, saponin, flavonoid dan polifenol, begitu juga dengan beberapa penelitian setelahnya. Auliawan *et al.* (2014) melakukan penapisan fitokimia terhadap ekstrak daun iler menunjukkan bahwa hasil uji tabung positif terhadap keberadaan alkaloid, flavonoid, tannin dan saponin. Flavonoid adalah salah satu senyawa fenolik yang dapat memproteksi sel beta pankreas dari radikal bebas dengan bersifat sebagai antioksidan, selain itu flavonoid mampu menghambat enzim alfa glukosidase yang berfungsi memecah karbohidrat. Penghambatan enzim alfa glukosidase ini menyebabkan penundaan penyerapan glukosa sehingga mampu menurunkan kadar gula dalam darah (Fitrianto dan Priyo, 2010).

**1.4 Khasiat Tanaman Iler.** Tanaman iler telah digunakan secara luas dalam industri farmasi khususnya pengobatan herbal. Penelitian umumnya pada tanaman obat iler ini digunakan sebagai antiinflamasi dan pereda nyeri (Novanti dan Susilowati, 2017). Adapun beberapa manfaat dan khasiat tanaman iler berdasarkan beberapa penelitian-penelitian terbaru adalah sebagai berikut :

**1.4.1 Antioksidan.** Penelitian yang dilakukan oleh Segara dan Kurniawan (2023) mengenai aktivitas antioksidan berdasarkan kandungan senyawa flavonoid total pada ekstrak etanol daun iler menunjukkan bahwa nilai penghambatan 50 (IC<sub>50</sub>) terhadap senyawa radikal bebas yaitu DPPH sebesar 3,7 µgram/mL dan nilai IC<sub>50</sub> kuersetin yaitu sebesar 0,57 µgram/mL. Kadar flavonoid total pada ekstrak etanol daun iler sebesar 88,917 mg EK/gram sampel. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun iler memiliki potensi sebagai antioksidan alami karena terdapat senyawa flavonoid yang mampu menangkap radikan bebas dalam hal ini DPPH.

**1.4.2 Antibakteri.** Penelitian Mpila *et al.* (2012) mengenai aktivitas antibakteri dari ekstrak etanol daun iler terhadap beberapa jenis bakteri seperti *Staphylococcus aureus*, *Eschericia coli*, dan

*Pseudomonas aeruginosa* secara *invitro* menunjukkan adanya penghambatan terhadap pertumbuhan dari beberapa bakteri tersebut dengan beragam konsentgaluri. Hal ini dilihat dari parameter zona hambat saat melakukan pengamatan dengan berbagai seri konsentgaluri ekstrak etanol daun iler, yaitu konsentgaluri 5%; 10%; 20%; 40% dan 80%. Konsentgaluri ekstrak yang efektif untuk menghambat *S. aureus* adalah 20%; 40% dan 80%, untuk bakteri *E.coli* pada konsentgaluri 10%; 20%; 40% dan 80% serta pada bakteri *P. aeruginosa* pada konsentgaluri ekstrak 40% dan 80% saja. Hal ini dikarenakan kandungan senyawa flavonoid, saponin, tannin dan alkaloid yang mampu mempengaruhi sintesis protein pada bakteri (Murthiasari, *et al.*, 2022).

**1.4.3 Immunomodulator.** Tanaman iler berfungsi sebagai imunomodulator dengan cara mencegah terjadinya tuberkulosis pada mencit jantan galur Wistar. Ekstrak daun iler diberikan pada mencit yang telah diinfeksi oleh *Mycobacterium tuberculosis* secara intratrakeal kemudian diberikan placebo, ekstrak etanol daun iler dan gabungan rifampisin dengan ekstrak iler. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak daun iler mampu meningkatkan jumlah proliferaluri T-limfosit dan sel T CD4 yang diukur menggunakan metode *flowcytometry* serta IFN- $\gamma$  dan TNF- $\alpha$ . Selain itu juga menurunkan jumlah koloni *M. tuberculosis* pada sampel paru-paru (Pakadang dan Rante, 2015)

**1.4.4 Antihistamin.** Menurut studi oleh Moektiwardoyo *et al.* (2011) daun iler memiliki kandungan kuersetin sebanyak 0,05% dan secara *insilico* berinteraksi dengan reseptor histamine melalui formasi ikatan hydrogen dengan Lsy158 yang memungkinkan ekstrak daun ini memiliki potensi sebagai inhibitor reseptor histamin H4.

**1.4.5 Antihelmintik.** Studi secara *invivo* menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun iler memiliki aktivitas sebagai obat cacing terhadap cacing *H. microstima* pada hewan uji mencit (Ridwan, 2010). Aktivitas anticacing meningkat dengan penambahan dosis ekstrak. Dosis yang paling efektif dari ekstrak etanol daun iler terhadap cacing *H. microstoma* dewasa adalah 4896 mg/kgBB.

**1.4.6 Mukolitik.** Berdasarkan penelitian Herdaningsih dan Kartikasari (2021) menyatakan bahwa ekstrak etanol daun iler memiliki aktivitas mukolitik terhadap putih telur bebek secara *invitro* dengan rentang konsentgaluri 3-6%. Hasil penelitian yang diperoleh

menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun iler mampu menurunkan viskositas putih telur bebek secara signifikan dibandingkan dengan kontrol negatif secara *in-vitro*.

## 2. Diabetes Mellitus

**2.1 Definisi Diabetes Mellitus (DM).** DM termasuk keadaan kronis yang terjadi akibat adanya peningkatan kadar gula darah yang disebabkan tubuh sudah tidak bisa menghasilkan insulin atau menggunakan insulin secara efektif. Insulin merupakan salah satu hormon yang berfungsi melakukan transports glukosa dan aliran darah ke dalam sel-sel tubuh di mana glukosa diubah menjadi energi. Akibat tidak tercukupinya insulin atau ketidakmampuan sel untuk merespons insulin menyebabkan kadar gula darah tinggi, kondisi hiperglikemia, yang merupakan ciri khas DM. Jika kejadian tersebut dibiarkan dalam jangka waktu yang lama, dapat menyebabkan kerusakan banyak organ dan komplikasi seperti kardiovaskular, neuropati, nefropati dan penyakit mata, yang menyebabkan retinopati dan kebutaan (IDF, 2017).

**2.2 Klasifikasi Diabetes Mellitus.** Menurut American Diabetes Association (ADA) tahun 2020, klasifikasi DM yaitu DM tipe 1, DM tipe 2, DM gestasional, dan DM tipe lain. Namun jenis DM yang paling umum yaitu DM tipe 1 dan DM tipe 2.

**2.2.1 DM tipe 1.** Jenis ini merupakan autoimun atau idiopatik mampu terjadi pada semua golongan umur namun lebih sering terjadi pada anak-anak. Penderita DM tipe 1 membutuhkan suntikan insulin setiap hari untuk mengontrol glukosa darahnya (IDF, 2019).

**2.2.2 DM tipe 2.** Jenis ini paling sering terjadi dan disebut juga Non insulin Dependent Diabetes Mellitus (NIDDM). Penyakit ini terjadi sekitar 85% pasien DM. Keadaan ini terjadi akibat resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif. DM tipe ini sering terjadi pada usia diatas 40 tahun, tetapi dapat pula terjadi pada orang dewasa muda dan anak-anak (Greenstein dan Wood, 2010)

**2.2.3 DM Gestational.** Diabetes yang didiagnosis pada trimester kedua atau ketiga kehamilan dan tidak mempunyai riwayat diabetes sebelum kehamilan (ADA, 2020).

**2.2.4 DM Tipe Lain.** Contoh dari DM tipe lain (ADA, 2020), yaitu : - Sindrom diabetes monogenik (diabetes neonatal)

**2.2.5 Penyakit pada pancreas.** Diabetes yang diinduksi bahan kimia (penggunaan glukokortikoid pada HIV/AIDS atau setelah transplantasi organ)

**2.3 Tanda dan Gejala Diabetes Mellitus.** Menurut Perkeni (2015) adalah sebagai berikut:

**2.3.1 Polyuria (sering kencing).** Kondisi di mana frekwensi buang air meningkat dikarenakan sebagian dari glukosa disekresi oleh ginjal bersamaan dengan urin karena tubulus ginjal mengalami keterbatasan dalam proses filtgaluri dan reabsorpsi

**2.3.2 Polydipsia (sering megalura haus).** Gejala sering kencing (poliuria) mengakibatkan tubuh mengalami dehidgaluri, hal tersebut dapat menstimulus pusat haus sehingga meningkatkan keinginan untuk minum.

**2.3.3 Polipagia (peningkatan galura lapar).** Adanya peningkatan katabolisme, cadangan energy berkurang akibat terjadinya pemecahan glikogen untuk energy, hal tersebut yang merangsang pusat lapar

**2.3.4 Gangguan mata, penglihatan kabur.** Pada keadaan kronis, melambatnya aliran darah akibat hiperglikemi, tidak lancarnya sirkulasi ke vaskuler, dan memicu terjadinya kerusakan retina serta keruhnya lensa mata.

**2.3.5 Kelemahan dan keletihan.** Penyebab pasien mudah lelah dan letih adalah kebutuhan cadangan energi yang kurang, adanya kelaparan sel, dan kehilangan potassium.

**2.3.6 Kesemutan.** Kondisi terjadi karena kerusakan pada saraf. Rusaknya saraf sensoris menimbulkan keluhan yang sering muncul yaitu galura kesemutan atau mati galura. Selain itu juga sering munculnya galura nyeri pada bagian tubuh tertentu seperti lengan, betis, dan kaki bahkan timbul sensasi seperti terbakar.

**2.3.7 Kadang tidak timbul gejala.** Ketika kondisi tertentu, tubuh sudah mampu beradaptasi terhadap peningkatan kadar glukosa darah.

**2.4 Kriteria Diabetes Mellitus.** Penetapan gejala diabetes dan pemeriksaan diberlakukan pada orang yang memiliki gejala dan tanda DM, sedangkan pemeriksaan penyaring bertujuan untuk mengidentifikasi mereka yang tidak bergejala tetapi memiliki risiko DM. Uji lengkap diagnostic dilakukan pada orang-orang dengan hasil pemeriksaan penyaring positif guna menegakkan diagnosis definitif. Pemeriksaan penyaring dapat dilakukan melalui pemeriksaan kadar glukosa darah sewaktu atau kadar glukosa darah puasa, kemudian dapat diikuti dengan tes toleransi glukosa oral (TTGO). (Infokes, 2019).

Kriteria penetapan diabetes mellitus sesuai dengan PERKENI (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia) tahun 2015, seseorang yang menderita DM apabila kadar gula dalam darah puasa sebesar  $\leq 126$  mg/dl dan kadar gula darah sewaktu sebesar  $\leq 200$  mg/dl. Kadar gula darah sepanjang hari bervariasi dimana akan meningkat setelah makan dan kembali normal dalam waktu 2 jam. Diabetes mellitus merupakan suatu sindrom terkait dengan berkurangnya sekresi insulin atau penurunan sensitivitas jaringan terhadap insulin yang berdampak pada terganggunya metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein (Perkeni, 2015).

**Tabel 1. Kriteria Diagnosis Diabetes Mellitus**

No	Indikator Pemeriksaan DM
1	Pemeriksaan glukosa plasma puasa $> 126$ mg/dl. Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam.
2	Pemeriksaan glukosa plasma $> 200$ mg/dl 2-jam setelah Tes Toleransi Glukosa oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram.
3	Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu $> 200$ mg/dl dengan keluhan klasik.
4	Pemeriksaan HbA1c $> 6,5\%$ dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh <i>National Glycohaemoglobin Standardization Program</i> (NGSP).

Sumber : (PARKENI, 2015)

Apabila hasil pemeriksaan tidak dapat dikatakan normal maupun positif menderita DM, maka hasil tersebut dikategorikan dalam prediabetes. Kategori prediabetes antara lain: Toleransi Glukosa Terganggu (TGT) dan Glukosa Darah Puasa Terganggu (GDPT). Hasil pemeriksaan yang tergolong dalam prediabetes adalah sebagai berikut:

- a. GDPT : hasil pemeriksaan glukosa plasma puasa antara 100 -125 mg/dl dan hasil TTOG: pemeriksaan glukosa plasma 2-jam  $< 140$  mg/dl.
- b. TGT : hasil pemeriksaan glukosa plasma 2-jam setelah TTOG antara 140-199 mg/dl dan glukosa plasma puasa  $< 100$  mg/dl.
- c. Bersama – sama didapatkan hasil GDPT dan TGT.

Diagnosis prediabetes juga dapat ditegakkan berdasarkan hasil pemeriksaan HbA1c yang menunjukkan angka 5,7 – 6,4% (Perkeni, 2015). HbA1c merupakan hemoglobin yang terglisosilasi/fraksi hemoglobin yang berikatan langsung dengan glukosa. HbA1c terbentuk dari glukosa yang terikat pada ujung rantai beta molekul hemoglobin pada kadar glukosa darah tinggi, sehingga jumlah HbA1c yang terbentuk dalam darah dipengaruhi oleh rerata konsentrasi glukosa darah (Candrarisna dan Kurnianto, 2018).

## **2.5 Penatalaksanaan Diabetes Mellitus NonFarmakologis.**

Menurut PERKENI, penatalaksanaan diabetes dapat dimulai dengan menerapkan pola hidup sehat dan melakukan pencegahan secara medik dengan obat antidiabetik oral dan/atau suntikan dapat diberi sebagai terapi tunggal atau kombinasi. Maka pemberian tatalaksana dimulai dari :

**2.5.1 Edukasi.** Edukasi dilakukan untuk mengenalkan gaya hidup sehat, mengenai pola penyakit diabetes mellitus, pengendalian penyakit, penyulit penyakit, factor resiko serta pengelolaan jika sudah terjadi komplikasi maupun diabetes mellitus pada kondisi tertentu.

**2.5.2 Diet.** Melakukan pengaturan waktu konsumsi dari asupan nutrisi kedalam tubuh dan pengaturan dari zat nutrisi yang dikonsumsi dengan cara menghitung dan memberi pola konsumsi pada jumlah kalori yang dibutuhkan dengan komposisi antara karbohidrat sebesar 45-67% dari kebutuhan kalori, protein sebesar 10-20% dari kebutuhan kalori, dan lemak sebesar 20-25% dari kebutuhan kalori serta konsumsi vitamin dan mineral agar terciptanya asupan kalori dalam tubuh yang seimbang.

**2.5.3 Olahraga.** Olahraga sehari-hari dilakukan secara teratur sebanyak 3-5 kali perminggu selama 30-45 menit. Hal ini bertujuan untuk menjaga Kesehatan pasien, selain itu juga bertujuan untuk menurunkan berat badan serta menurunkan dan menjaga kadar gula darah agar tetap normal. Olahraga yang dianjurkan berupa olahraga yang bersifat aerobic seperti senam aerobic, berjalan cepat, dan berenang.

**2.5.4 Berhenti Merokok.** Berhenti merokok merupakan salah satu terapi nonfarmakologi untuk penderita diabetes mellitus. Nikotin yang terdapat pada rokok dapat mempengaruhi secara buruk penyerapan glukosa oleh sel. Merokok juga menghasilkan banyak radikal bebas. Banyak indikasi menunjukkan bahwa pada penderita diabetes, metabolisme glukosa yang terganggu menimbulkan kelebihan radikal bebas, yang memegang peranan penting ppada terjadinya komplikasi lambat.

**2.6 Penatalaksanaan DM secara Farmakologi.** Obat-obatan pada pasien DM tipe 1 dan 2 bertujuan untuk mengendalikan kadar glukosa darah. Terdapat dua bentuk sediaan obat antidiabetic yaitu sediaan injeksi dan sediaan oral. Sediaan oral dibagi menjadi 5 golongan dengan cara kerja, efek samping keuntungan, kerugian, serta

efek terhadap penurunan HbA1c yang berbeda-beda, berikut adalah table yang mencakup antidiabetic oral menurut perkeni 2015 :

**Tabel 2. Daftar Obat Antidiabetik Oral**

Golongan obat	Jenis Obat	Cara Kerja	(-)	(+)	Efek Samping	Penurunan HbA1c
Sulfonilurea	Glibenklamid	Meningkatkan sekresi insulin	BB meningkat	Sangat efektif	BB naik	1,0-2,0%
	Glipizid Glimepirid					
Glinid		Meningkatkan sekresi insulin	BB meningkat harga mahal, hipoglikemia	Sangat efektif	BB naik Hipoglikemi	0,5-1,5%
Biguanid	Metformin	Meningkatkan kepekaan terhadap insulin di pankreas	Kontraindikasi dengan insufisiensi renal	Sangat efektif dan tidak ada kaitan dengan kenaikan BB	Dispepsia Diare Asidosis laktat	1,0-2,0%
Alfa Glucosidase inhibitor	Acarbose	Menghambat penyerapan glukosa	Mahal, pemberian 3x1	Tidak ada kaitan dengan kenaikan BB	Flatulen Tinja lembek	0,5-0,8%
Tiazolidindion	Rosiglitazone pioglitazone	Meningkatkan kepekaan terhadap insulin	Mahal, beresiko terjadinya retensi cairan, dan gagal jantung	Memperbaiki profil lipid (pioglitazone)	Edema	0,5-1,4%
Inhibitor DPP-4	Sitagliptin Vidagliptin Saxagliptin Linagliptin	Meningkatkan sekresi insulin menghambat sekresi glukagon	Mahal	Tidak ada kaitan dengan kenaikan BB	Muntah	0,5-0,8%
Inhibitor SGLT-2	Dapagliflozin Canagliflozin Empagliflozin	Menghambat penyerapan glukosa di ginjal	glukosuria	Memperbaiki penurunan berat badan, menurunkan tekanan darah sistolik	Dehidgaluri Infeksi saluran kemih	0,8-1,0%

(Perkeni, 2015)

Sediaan injeksi terdiri atas agonis GLP-1, insulin, dan kombinasi dari keduanya. Agonis GLP-1 bekerja pada sel  $\beta$  pankreas. Pemakaian insulin diperuntukkan dalam keadaan tertentu seperti kadar HbA1c > 9% dengan dekompensasi metabolik, penurunan berat badan dgalurtis, hiperglikemia berat disertai ketosis, krisis hiperglikemi, gagal terapi anti diabetik oral, kehamilan (diabetes mellitus gestasional), serta terdapat kegagalan fungsi organ. Sediaan insulin dibagi berdasarkan menjadi 5 kelompok, yaitu:

**Tabel 3. Sediaan Insulin Berdasarkan Mekanisme Kerja**

Jenis Insulin	Contoh Insulin	Awitan (onset)	Puncak efek	Lama Kerja
Insulin kerja pendek ( <i>Short acting</i> )	-Humulin -Actrapid	30-60 menit	2-4 jam	6-8 jam
Insulin kerja menengah ( <i>Intermediate acting</i> )	-Humulin N -Insultard -Insuman Basal	1,5-4 jam	4-10 jam	8-12 jam
Insulin kerja cepat ( <i>Rapid acting</i> )	-Insulin Lispro -Insulin Aspart -Insulin Glulisin	5-15 menit	1-2 jam	4-6 jam
Insulin kerja Panjang ( <i>Long acting</i> )	-Insulin glargine -Insulin detemir	1-3 jam	Hampir tanpa puncak	12-24 jam
Insulin kerja sangat Panjang	Degludee	30-60 menit	Hampir tanpa puncak	48 jam

(Perkeni,2015)

## 2.7 Macam-macam metode deteksi hiperglikemia secara klinis

**2.7.1 Enzim alfa glukosidase.** Enzim  $\alpha$ -glukosidase merupakan enzim penting yang berperan pada hidrolisis karbohidrat menjadi glukosa. Penghambatan pada enzim ini akan memberikan dampak pada penundaan penyerapan glukosa, karena dengan dihambatnya kerja enzim  $\alpha$ -glukosidase, menunda penguraian oligosakarida dan disakarida menjadi monosakarida. Mekanisme reaksi enzim  $\alpha$ -glukosidase yang dapat mengkatalis reaksi pemecahan substrat p-nitrofenol- $\alpha$ -D-glukopiranosida menjadi p-nitrofenol dan glukosa. Untuk tanaman yang memiliki kemampuan menghambat aktivitas enzim  $\alpha$ -glukosidase akan menyebabkan penurunan jumlah p-nitrofenol yang terbentuk (Desmiaty *et al*, 2014). Obat golongan dari  $\alpha$ -glukosidase yang sering digunakan adalah acarbose.

**2.7.2 Sel Limfosit.** Komplikasi umum yang terjadi pada diabetes adalah memperlambat penyembuhan luka pada ulkus trauma mulut. Sel limfosit berperan penting dalam penyembuhan luka dengan melepaskan limfokin yang mempengaruhi jumlah sel inflamasi lainnya. Limfokin menginduksi proliferaluri fibroblas (FAF), yang berperan dalam penyembuhan luka. Limfokin seperti intrleukin-2 (IL2) dan transformasi factor pertumbuhan beta (TGF- $\beta$ ) berikatan dengan flavonoid yang membantu proses poliferaluri limfosit. (Arundia *et al*, 2017).

**2.7.3 Sel Fibroblast.** Hiperglikemia yang kronis, menyebabkan proses penyembuhan yang lambat akibat peningkatan sitokin proinflamasi, *advanced glycation end-products* (AGE's) dan *reactive oxygen species* (ROS). Pada penderita DM, penyembuhan yang lambat dapat dijumpai pada ulkus rongga mulut. kondisi DM akan diikuti oleh

adanya hiperzincuria dan hipozincemia yang menyebabkan terjadinya defisiensi Zinc pada penderita DM. Defisiensi Zinc akan mempengaruhi peningkatan *advanced glycation end-products* (AGEs), dan berakibat meningkatnya oksidatif stress yang merupakan faktor terhambatnya proses penyembuhan.(Hidayat *et al*, 2018). Pada proses penyembuhan sangat dipengaruhi oleh peranan miggaluri dan prolifegaluri fibroblas pada area perlukaan. Prolifegaluri dari fibroblas menentukan hasil akhir dari penyembuhan luka. Fibroblas akan menghasilkan kolagen yang akan menautkan luka, dan fibroblas juga akan mempengaruhi proses reepitelisasi yang akan menutup luka (Sumbayak,2015).

**2.7.4 Kadar Gula Darah.** Glukosa darah adalah gula yang terdapat dalam darah yang terbentuk dari karbohidrat dalam makanan dan disimpan sebagai glikogen dihati dan otot rangka (Umami, 2013). Kadar gula darah adalah jumlah kandungan glukosa dalam plasma darah. Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi kadar glukosa darah antara lain, bertambahnya jumlah makanan yang dikonsumsi, meningkatnya stress dan faktor emosi, penambahan berat badan dan usia serta kurang berolahraga (Harymbawa,2016). Hiperglikemia merupakan suatu keadaan meningkatnya kadar glukosa darah melebihi normal (Apriani,*et al* 2011). Hipoglikemia merupakan suatu keadaan saat kadar gula (glukosa) secara abnormal rendah (Dewi, 2014).

### **3. Ekstraksi**

Penyarian atau ekstraksi merupakan proses pemisahan beberapa campuran menggunakan pelarut tertentu untuk mengisolasi komponen campuran dari zat padat atau zat cair. Zat yang tertarik bersifat larut dalam pelarut, sedangkan zat padat lainnya tidak dapat larut. Tujuan ekstraksi untuk mendapatkan senyawa-senyawa tertentu dari bahan yang mengandung komponen-komponen aktif (Silvia, 2018).

Proses ekstraksi secara umum dapat dilakukan dengan cara masegaluri, perkolasi, refluks, ekstraksi dengan alat soxhlet, digesi, infusa dan dekok. Mutu ekstrak dalam proses ekstraksi dipengaruhi oleh teknik ekstraksi, waktu ekstraksi, temperatur, jenis pelarut, konsentgaluri pelarut dan perbandingan bahan-pelarut (Rosidah *et al.*, 2015).

Menurut Xu *et al* (2013) menyatakan bahwa beberapa faktor yang berpengaruh pada proses ekstraksi adalah metode ekstraksi, waktu ekstraksi, suhu ekstraksi, komposisi pelarut dan galurio padatan pelarut.

Salah satu metode ekstraksi adalah maserasi. Istilah *maceration* berasal dari bahasa latin *macerare*, yang artinya “merendam”. Maserasi merupakan cara merendam serbuk simplisia dalam cairan penyari. Cairan penyari akan menembus dinding sel dan masuk ke dalam rongga sel yang mengandung zat aktif, zat aktif tersebut akan larut.

Prinsip maserasi adalah ekstraksi zat aktif yang dilakukan dengan cara merendam serbuk dalam pelarut yang sesuai selama beberapa hari pada temperatur kamar terlindung dari cahaya, pelarut akan masuk ke dalam sel tanaman melewati dinding sel. Isi sel akan larut karena adanya perbedaan konsentrasi antara larutan di dalam sel dengan diluar sel. Larutan yang konsentrasinya tinggi akan terdesak keluar dan diganti oleh pelarut dengan konsentrasi rendah (proses difusi). Peristiwa tersebut akan berulang sampai terjadi keseimbangan antara larutan di dalam sel dan larutan diluar sel (Rosidah *et al.*, 2015).

Menurut Koirewoa (2012), proses ini sangat menguntungkan dalam isolasi senyawa bahan alam karena selain murah dan mudah dilakukan dengan perendaman sampel tumbuhan akan terjadi pemecahan dinding dan membran sel akibat perbedaan tekanan antara di dalam dan di luar sel, sehingga metabolit sekunder yang ada dalam sitoplasma akan terlarut dalam pelarut organik dan ekstraksi senyawa akan sempurna karena dapat diatur lama perendaman yang dilakukan. Pelarut yang mengalir ke dalam sel dapat menyebabkan protoplasma membengkak dan bahan kandungan sel akan larut sesuai dengan kelarutannya. Pemilihan pelarut untuk proses maserasi akan memberikan efektivitas yang tinggi dengan memperhatikan kelarutan senyawa bahan alam dalam pelarut tersebut.

Maserasi biasanya dilakukan pada temperatur 15°-20° C dalam waktu selama 3 hari sampai bahan-bahan yang larut, melarut (Rosidah *et al.*, 2015). Pada umumnya maserasi dilakukan dengan cara 10 bagian simplisia dengan derajat kehalusan yang cocok, dimasukkan ke dalam bejana kemudian dituangi dengan 75 bagian cairan penyari, ditutup dan dibiarkan selama 5 hari, terlindung dari cahaya, sambil berulang-ulang diaduk. Setelah 5 hari diserkai, ampas dipegalur. Pada ampas ditambah cairan penyari secukupnya, diaduk dan diserkai sehingga diperoleh seluruh sari sebanyak 100 bagian. Bejana ditutup dan dibiarkan ditempat sejuk, terlindung dari cahaya, selama 2 hari kemudian endapan dipisahkan.

Farmakope Indonesia menetapkan pelarut yang digunakan dalam metode maserasi adalah air, etanol, etanol-air atau eter. Etanol dipertimbangkan sebagai penyari karena lebih selektif, kapang dan kuman sulit tumbuh dalam etanol 20% keatas, tidak beracun, netral, absorbsinya baik, etanol dapat bercampur dengan air pada segala perbandingan dan panas yang diperlukan untuk pemekatan lebih sedikit. Etanol dapat melarutkan alkaloid basa, minyak menguap, glikosida, kurkumin, kumarin, antraknon, flavonoid, steroid, damar dan klorofil. Lemak, malam, tanin dan saponin hanya sedikit larut. Dengan demikian zat pengganggu yang terlarut hanya terbatas. Untuk meningkatkan penyarian biasanya menggunakan campuran etanol dan air. Perbandingan jumlah tanol dan air tergantung pada bahan yang disari (Rosidah, et al., 2015).

#### **4. Fraksinasi**

Fraksinasi merupakan proses penarikan senyawa dari hasil proses ekstraksi dengan memanfaatkan dua jenis pelarut yang saling tidak bercampur atau berbeda berat jenisnya menggunakan corong pisah (Sari, 2012). Pada umumnya pelarut yang digunakan adalah etanol, etil asetat, kloroform, n-heksana, air, methanol. Penarikan zat aktif tersebut menggunakan pelarut-pelarut yang disebutkan, didasarkan pada tingkat kepolaritasan masing-masing senyawa, di mana senyawa aktif polar akan dapat ditarik oleh pelarut yang bersifat polar, begitu juga sebaliknya (Utomo, S., 2016).

Kegiatan fraksinasi sering kali dilakukan dengan metode fraksinasi cair-cair atau biasanya dikenal dengan fraksinasi bertingkat. Pelarut yang digunakan terdiri dari 3 macam yang berbeda tingkat polaritas, seperti etil asetat, kloroform, n-heksana dan ethanol. Proses penyarian tersebut dimulai dari pelarut yang tingkat polaritasannya rendah ke tingkat polaritasan yang tinggi (Sutomo *et al.*, 2018). Pada proses fraksinasi akan menghasilkan filtrat dan residu, di mana residu akan ditambah pelarut kemudian ditarik lagi, sedangkan filtrat akan diuapkan menjadi ekstrak kental (Sari, 2012).

#### **5. Metode Pengujian Aktivitas Antidiabetes**

**5.1 Metode *Invivo*.** Metode pengujian menggunakan metode *invivo*, yang merupakan metode penelitian eksperimental atau eksperimen murni, yang terdiri perlakuan, kontrol, dan replikasi. Metode *invivo* yang dimaksud antara lain :

**5.1.1 Metode Induksi Streptozocin.** Metode *In vivo* streptozotocin merupakan metode yang digunakan dengan cara menginduksi mencit atau mencit hingga mencapai kadar gula darah > 200 mg/dL Mekanisme kerja streptozotocin dalam meningkatkan gula darah disebabkan oleh sifat toksik yang ditimbulkan akan merusak sel  $\beta$  pankreas (Nugraha,2018). Streptozotocin bersifat sitotoksik terhadap sel  $\beta$  pankreas dan efeknya dapat terlihat 72 jam setelah pemberian streptozotocin dan tergantung pada dosis pemberian.

Struktur kimia Streptozotocin yang memiliki gugus glukosa sehingga mempermudah masuk ke dalam sel  $\beta$  karena sel  $\beta$  pankreas lebih aktif mengambil glukosa dibanding sel lainnya. Sel lain yang mengekspresikan GLUT2 seperti hepatosit dan sel tubulus ginjal juga rentan terhadap induksi dengan streptozotocin. Kematian sel yang disebabkan oleh pemberian streptozotocin adalah karena gugus metilnitrosourea dapat menyebabkan metilasi DNA, terutama pada posisi  $O^6$  guanin. Hal ini menyebabkan kerusakan DNA sehingga nekrosis sel  $\beta$  pankreas melalui deplesi simpanan energi seluler. Adanya usaha untuk memperbaiki DNA yang rusak melalui aktivasi poli ADP ribosa polimegalure (PARP) akan semakin mengurangi  $NAD^+$  selular (Eleazu *et al.*, 2013).

**5.1.2 Metode *In vivo* Induksi Aloksan.** Aloksan digunakan untuk menginduksi diabetes. Aloksan menyebabkan penurunan glikogen hepatic dalam 24 jam sampai 72 jam (Husna *et al.*, 2019). Aloksan tetrahidrat merupakan substansi diabetogenik yang secara selektif bekerja pada sel  $\beta$  pankreas sebagai organ yang memproduksi insulin. Aloksan dalam darah akan berikatan dengan GLUT-2 (pengangkut glukosa) yang merupakan fasilitas untuk masuknya aloksan ke dalam sitoplasma sel  $\beta$  pankreas. Di dalam sel  $\beta$ , aloksan akan menimbulkan depolarisasi berlebih pada mitokondria sebagai akibat pemasukan ion  $Ca^{2+}$  yang diikuti dengan penggunaan energi berlebih sehingga terjadi kekurangan energi dalam sel. Dua mekanisme ini mengakibatkan kerusakan baik dalam jumlah sel maupun massa sel pankreas sehingga terjadi penurunan pelepasan insulin yang akan menyebabkan hiperglikemia.(Nugraha, 2018).

**5.1.3 Metode Uji Toleransi.** Uji resistensi insulin merupakan uji secara *in vivo* yang digunakan kepada hewan uji. Uji toleransi merupakan uji untuk melihat bagaimana toleransi dari penurunan kadar gula darah pada pemberian obat uji tertentu (Susilawati, *et al.*, 2016).

Uji resistensi insulin merupakan metode untuk melihat aktivitas antidiabetes dalam kerjanya meningkatkan sensitivitas insulin. Uji dilakukan dengan membagi kelompok hewan uji dan menginduksi hewan uji dengan menggunakan emulsi tinggi lemak selama 14 hari, hal ini akan menginduksi terjadinya resistensi insulin. Cara menentukan Sensitivitas insulin dinyatakan dalam nilai KTTI (konstanta tes toleransi insulin) yang merupakan nilai gradien atau kemiringan kurva dikalikan 100 dari kurva regresi linear logaritma natural kadar glukosa darah terhadap waktu (Fitriani, 2014).

**5.2 Metode *Invitro*.** Metode pengujian invitro dilakukan untuk mengetahui efektivitas suatu senyawa tanaman yang mampu menghambat enzim  $\alpha$ -glukosidase. Metode pengujian dengan cara *In vitro  $\alpha$ -glucosidase inhibitory assay* merupakan pengujian yang digunakan untuk melihat aktivitas penghambatan enzim  $\alpha$ -glukosidase. Enzim  $\alpha$ -glukosidase berperan dalam mengkonversi karbohidrat menjadi glukosa, oleh karena itu jika ada penghambatan aktivitas dari  $\alpha$ -glukosidase akan menurunkan gula darah. Pengujian dengan cara sampel ditambahkan dimetil sulfoksidan dan ditambahkan p-nitrofenil  $\alpha$ -D-glukopiranosida agar terjadi reaksi enzimatik dan diinkubasi, reaksi dihentikan dengan  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  dan dilihat absorbansinya pada panjang gelombang 400 nm. (Nugraha, *et al* 2018).

## **6. Hewan Percobaan**

Hewan percobaan atau hewan laboratorium merupakan hewan yang sengaja dipelihara untuk digunakan sebagai model guna mempelajari dan mengembangkan berbagai macam bidang ilmu dalam skala penelitian atau laboratories. Hewan coba digunakan dalam penelitian berbagai bidang tidak terkecuali dalam ilmu kedokteran yang diperlukan dalam keperluan diagnostik, fisiologi, patologi, biokimia, serta farmakologi. Mencit putih merupakan hewan coba yang umum digunakan (Widiartini, 2013).

**6.1 Tikus Putih.** Tikus putih merupakan hewan mamalia yang sering digunakan dalam berbagai penelitian ilmiah karena memiliki daya adaptasi yang baik. Tikus putih yang banyak digunakan pada penelitian adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*). Galur Wistar adalah salah satu hewan laboratorium yang paling sering digunakan dalam penelitian praklinik. Tikus Wistar (Wistaratâ) pertama kali dikembangbiakkan pada tahun 1906 di Wistar Institute dan menjadi hewan model praklinik yang ideal hingga kini (Fitria & Mulyati, 2014).

Ciri-ciri galur Wistar, yaitu bertubuh panjang dengan kepala lebih sempit, telinga tebal dan pendek dengan rambut halus, mata berwarna merah, dan ekornya tidak pernah lebih panjang dari tubuhnya. Bobot badan tikus jantan pada umur dua belas minggu mencapai 240 gram sedangkan betinanya mencapai 200 gram. Tikus memiliki lama hidup berkisar antara 4 – 5 tahun dengan berat badan umum tikus jantan berkisar antara 267 – 500 gram dan betina 225 – 325 gram.

Taksonomi tikus putih (*Rattus norvegicus*) adalah sebagai berikut (Baker, *et al.*, 2013) :

Kingdom	: Animalia
Filum	: Chordata
Subfilum	: Vertebrata
Class	: Mammalia
Infraclass	: Eutheria
Ordo	: Rodentia
Subordo	: Myomorpha
Famili	: Muridae
Subfamili	: Murinae
Genus	: Rattus

**6.2 Mencit (*Mus musculus*).** Merupakan hewan yang termasuk dalam famili Muridae. Mencit banyak digunakan sebagai hewan uji karena hewan ini memiliki sistem reproduksi, pernapasan, dan peredaran darah yang menyerupai manusia. Salah satu keuntungan penggunaan mencit sebagai hewan uji karena mencit memiliki sistem reproduksi yang relatif singkat dan keturunan yang dihasilkan juga banyak. Mencit jantan lebih aktif dalam beraktivitas (Oktiansyah, 2015), mencit jantan juga tidak dipengaruhi oleh hormonal sebagaimana mencit betina (Legorreta-Herrera *et al.*, 2018). Rambut *Mus musculus* berwarna keabu-abuan dan warna perut sedikit lebih pucat. Mata berwarna hitam dan kulit berpigmen. Mencit jantan dewasa memiliki berat 20- 40 gram sedangkan mencit betina dewasa 18-35 gram. *Mus musculus* akan lebih aktif pada senja atau malam hari, mereka tidak menyukai terang. (Muliani, 2011).

## B. Landasan Teori

Diabetes mellitus (DM) merupakan keadaan di mana tubuh mengalami gangguan pada proses metabolisme tubuh yang ditandai dengan kelebihan glukosa atau hiperglikemia dan terdapat kelainan

metabolisme lemak, protein dan karbohidrat (Susmawati *et al.*, 2020). Tubuh akan mengalami proses peningkatan kadar glukosa darah, jika kadar glukosa darah melebihi rentang nilai normalnya saat pengecekan, di mana kadar glukosa darah puasa >126 mg/dl, kadar glukosa darah 2 jam makan >200mg/dl dengan beban glukosa 75 gram dan kadar gula darah sewaktu lebih dari sama dengan 200 mg/dl (Dipiro *et al.*, 2015).

Terapi DM dapat dilakuka dengan terapi farmakologis dan terapi nonfarmakologis. Terapi nonfarmakologis dilakukan dengan cara perubahan gaya hidup, perubahan pola makan, olah raga atau meningkatkan aktivitas gerak, tidak merokok, dan tidak minum alkohol serta tidak stress (Andani dan Nugroho, 2019). Terapi farmakologi dengan menggunakan insulin dan obat oral antidiabetes (OAD) untuk menurunkan kadar glukosa darah penderita diabetes mellitus, namun OAD ini memiliki beberapa efek samping, salah satunya adalah hipoglikemik (Tjah dan Rahardja, 2015). Hal inilah yang mendorong dikembangkannya obat untuk menurunkan kadar glukosa darah penderita diabetes mellitus yang begalural dari bahan alam, dikarenakan lebih rendah menimbulkan efek samping, mudah diperoleh dan harga terjangkau (Andani dan Nugroho, 2019). Salah satunya adalah tanaman iler.

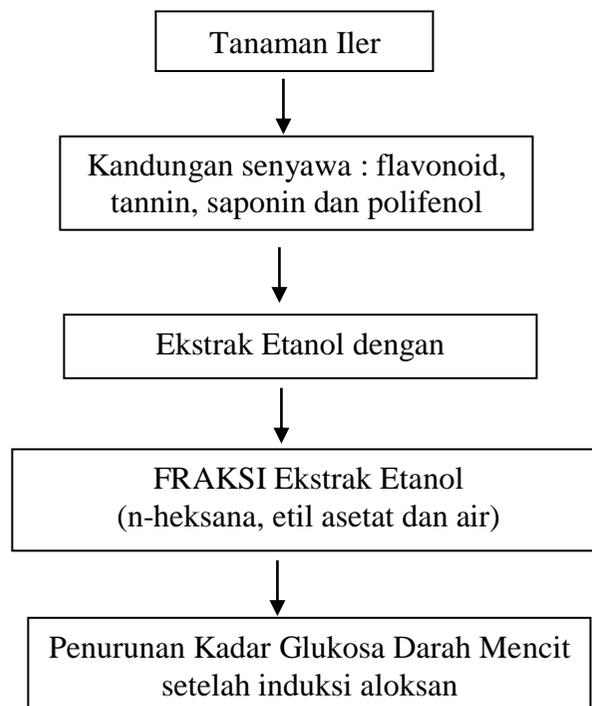
Secara tradisional tanaman iler biasanya digunakan untuk membantu menghilangkan galura nyeri, sembelit, sakit perut, mempercepat pematangan bisul, anticacing, mengatasi ambeien, wasir, menurunkan demam, menurunkan radang dan mengatasi DM (Auliawan *et al.*, 2016). Tanaman iler diketahui megandung senyawa flavonoid, saponin, polifenol dan minyak atsiri (Illyyani *et al.*, 2015). Flavonoid merupakan senyawa fenolik yang mampu melindungi sel beta pancreas dari radikal bebas dengan bersifat sebagai antioksidan, selain itu flavonoid juga berfungsi menghambat enzim alfa glucosidase yang berfungsi untuk pemecahan karbohidrat. Penghambatan enzim alfa glucosidase ini menyebabkan penundaan penyerapan glukosa sehingga mampu menurunkan kadar glukosa dalam darah (Fitrianto dan Priyo, 2010).

Aktivitas flavonoid disebabkan karena struktur molekulnya mengandung gugus hidroksi fenolik, sehingga dikatakan senyawa flavonoid termasuk juga golongan polifenol dalam bentuk glikosida yang berikatan dengan suatu gula, sehingga flavonoid bersifat polar (Wahyulianingsih *et al.*, 2016). Pelarut polar yang biasa digunakan

untuk ekstraksi flavonoid adalah methanol, aseton, etanol, air dan isopropanol (Wahyulianingsih *et al.*, 2016).

Penelitian Ilyyanni *et al.* (2015) membuktikan bahwa ekstrak etanol tanaman iler dengan dosis 100mg/kgBB dan 200mg/kgBB tidak memberikan perbedaan yang signifikan dengan kontrol positif glibenklamid, artinya semua ekstrak dapat menurunkan kadar glukosa dalam darah. Hal yang sama terjadi pada penelitian Susilowati *et al.* (2016) yang menyatakan bahwa dosis paling efektif menurunkan kadar glukosa darah terbesar adalah dosis ekstrak etanol 200mg/kgBB dengan pembanding glibenklamid dosis 0,5mg/kgBB. Penelitian ini menggunakan fraksi dari ekstrak etanol daun iler, karena beberapa penelitian tersebut telah membuktikan bahwa ekstrak etanol daun iler mampu menurunkan kadar glukosa darah (Nurhayati, 2023).

### C. Kerangka Pikir Penelitian



Gambar 2. Skema Konsep Penelitian

#### **D. Hipotesis Penelitian**

Adapun hipotesis pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Fraksi ekstrak etanol daun iler memiliki potensi antihiperglikemik pada mencit jantan galur Swiss Webster dengan metode induksi aloksan.
2. Terdapat perbedaan signifikan pada fraksi ekstrak etanol daun iler sebagai antihiperglikemik pada mencit jantan galur Swiss Webster dengan metode induksi aloksan.
3. Fraksi paling efektif dari ekstrak etanol daun iler sebagai antihiperglikemik pada mencit jantan dengan metode induksi aloksan adalah fraksi yang memberikan penurunan kadar glukosa darah paling besar.