

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus (DM)

2.1.1 Definisi DM

DM adalah salah satu penyakit kronis paling umum di dunia, terjadi ketika produksi insulin pada pankreas tidak mencukupi atau pada saat insulin tidak dapat digunakan secara efektif oleh tubuh (resistensi insulin). Kelenjar pankreas menghasilkan hormon insulin yang berperan dalam memasukkan glukosa dari aliran darah ke sel-sel tubuh untuk digunakan sebagai sumber energi (IDF, 2019).

DM disebut sebagai *non communicable disease* merupakan penyakit tidak menular yang sering diderita oleh masyarakat pada saat ini. Penyakit ini ditandai dengan tingginya kadar glukosa dalam darah yang nilainya melebihi nilai normal (Sagita *et al.*, 2020). Nilai normal kadar glukosa darah tiap waktu pada saat tidak makan selama 8 jam (puasa) < 100 mg/dl, sebelum makan 70-130 mg/dl, setelah makan (1-2 jam) < 180 mg/dl dan sebelum tidur 100-140 mg/dl (Fahmi *et al.*, 2020).

2.1.2 Klasifikasi DM

Klasifikasi DM menurut (Sulastri, 2022) terbagi menjadi :

a. DM Tipe 1

DM yang terjadi akibat kerusakan pada sel-sel beta pankreas yang dimana terbagi menjadi 2 tipe yaitu DM yang diperantarai oleh proses imunologi (*immune-mediated diabetes*) dan diabetes idiopatik yang tidak diketahui penyebabnya. Pada DM tipe 1 ini terjadi kekurangan insulin absolut, peningkatan glukosa darah, dan pemecahan lemak dan protein tubuh. DM tipe ini umumnya terjadi pada usia muda.

b. DM Tipe 2

DM tipe 2 yang sebelumnya dikenal sebagai *non-insulin dependent diabetes* (NIDDM) atau diabetes pada orang dewasa (*adult-onset diabetes*). DM tipe 2 istilah yang digunakan untuk menggambarkan suatu kondisi terjadinya hiperglikemia meskipun insulin yang dibutuhkan tersedia. Ini meliputi individu yang mengalami resistensi insulin dan mengalami defisiensi insulin relatif.

c. DM Gestasional

DM ini terjadi pada saat kehamilan. Penyebab DM tipe ini adanya riwayat DM dari keluarga, obesitas, usia ibu saat hamil, riwayat melahirkan bayi besar dan riwayat penyakit lainnya. Intoleransi glukosa yang timbul atau mulai diketahui selama pasien hamil, biasanya terjadi pada kehamilan trimester kedua dan keempat. Pada wanita hamil terjadi peningkatan hormon pertumbuhan dan glukokortikoid, dimana kedua hormon tersebut bersifat hiperglikemik,

sehingga menambah kebutuhan insulin. Peningkatan hormon progesteron dan esterogen dapat berpengaruh pada penurunan fungsi insulin, karena progesteron dan estrogen merupakan antagonis dengan insulin. Hormon kontra insulin menyebabkan intoleransi terhadap glukosa berkurang, sehingga kebutuhan insulin meningkat dan menyebabkan hiperglikemi.

d. DM tipe lainnya

DM tipe ini dihubungkan dengan keadaan dan sindrom tertentu, misalnya DM yang terjadi karena sindroma penyakit genetik yang menyebabkan menurunnya fungsi sel beta, penyakit genetik yang menyebabkan menurunnya kerja insulin, penyakit pada pankreas seperti pankreatitis, trauma, neoplasma, fibrosis kistik dan endokrinopati. Gangguan endokrin juga dapat menimbulkan hiperglikemia akibat peningkatan produksi glukosa hati atau penurunan penggunaan glukosa oleh sel, obat atau zat kimia (misalnya penggunaan glukokortikoid) jangka panjang.

2.1.3 Patofisiologi DM

Patofisiologi DM menurut (Sagita *et al.*, 2020) terbagi menjadi dua yakni DM tipe 1 dan DM tipe 2. Keduanya merupakan keadaan dengan kadar glukosa darah yang tinggi dalam darah. Akan tetapi, patofisiologi antar keduanya berbeda.

DM tipe 1 terjadi akibat kerusakan dari sel β pankreas itu sendiri sehingga produksi insulin oleh sel β pankreas terganggu. Hal tersebut

dapat terjadi akibat adanya reaksi autoimun pada tubuh akibat dari peradangan yang terjadi pada sel β pankreas. Hal ini menimbulkan antibodi terhadap sel β pankreas yang disebut *Islet Cell Antibody* (ICA). Reaksi antigen (sel β) dengan antibodi ICA menyebabkan rusaknya atau hancurnya sel β pankreas.

Pada DM tipe 2, terjadi akibat adanya kerusakan atau gangguan reseptor dari insulin sehingga fungsi insulin menjadi terganggu. Pada dasarnya, hormon insulin yang dihasilkan oleh sel β pankreas berjumlah normal atau meningkat dalam tubuh, namun akibat reseptor insulin resisten atau terganggu pada permukaan sel menyebabkan glukosa yang seharusnya masuk ke dalam sel menjadi lebih sedikit. Glukosa yang seharusnya dapat masuk ke dalam sel tersebut tetap tertinggal di dalam pembuluh darah, akibatnya kadar gula dalam darah meningkat.

2.1.4 Tatalaksana DM

Tujuan terapi DM tentunya untuk mengurangi risiko komplikasi jangka pendek dan jangka panjang. Terapi obat memiliki efek menguntungkan pada risiko komplikasi, tetapi tidak cukup untuk membalikkannya. Indikasi terkuat yang dibagikan oleh pedoman terbaru dan dokumen konsensus tentang pengelolaan penyakit diabetes membutuhkan perhatian terus menerus untuk penerapan gaya hidup yang benar dan perlunya personalisasi terapi, dengan adaptasi farmakologis dan non-farmakologis (terapi nutrisi, latihan fisik)

dengan profil metabolik dan klinis pasien individu (Widiasari *et al.*, 2021).

a. Tatalaksana Non Farmakologis

Menurut (PERKENI, 2021) terapi non farmakologis dapat dilakukan adalah sebagai berikut :

1) Edukasi

Edukasi dengan tujuan promosi hidup sehat, perlu selalu dilakukan sebagai bagian dari upaya pencegahan dan merupakan bagian yang sangat penting dari pengelolaan DM secara holistik. Edukasi yang diberikan seperti cara merawat luka pada kaki yang terdapat ulkus dan selalu menggunakan alas kaki dan menjaga kebersihan kaki.

2) Terapi Nutrisi Medis (TNM)

Terapi nutrisi medis merupakan bagian penting dari penatalaksanaan DM secara komprehensif. Prinsip pengaturan makan pada pasien DM hampir sama dengan anjuran makan untuk masyarakat umum, yaitu makanan yang seimbang dan sesuai dengan kebutuhan kalori dan zat gizi masing-masing individu. Pasien DM perlu diberikan penekanan mengenai pentingnya keteraturan jadwal makan, jenis dan jumlah kandungan kalori, terutama pada mereka yang menggunakan obat yang meningkatkan sekresi insulin atau terapi insulin itu sendiri. Komposisi makanan yang dianjurkan terdiri dari karbohidrat sebesar 45-65% total asupan energi, lemak sekitar 20-25%

kebutuhan kalori, protein 30-35%, serat 20-35%. Asupan natrium yang dianjurkan <1500 mg/hari, menggunakan pemanis berkalori dan tak berkalori dengan syarat tidak melebihi batas aman.

3) Latihan Fisik

Program latihan fisik secara teratur selama sekitar 30–45 menit sehari, dilakukan 3–5 hari dalam seminggu, dan total per minggu yaitu 150 menit. Usahakan jeda tidak lebih dari 2 hari berturut-turut antara dua latihan. Latihan fisik yang dianjurkan untuk penderita DM adalah latihan fisik dengan intensitas sedang dan bersifat aerobik seperti *jogging*, jalan cepat, bersepeda santai, dan berenang.

b. Tatalaksana Farmakologis

Terapi farmakologis diberikan bersama dengan pengaturan makan dan latihan jasmani (gaya hidup sehat). Terapi farmakologi terdiri dari obat oral dan bentuk suntikan. Berdasarkan cara kerjanya obat anti-hiperglikemia oral dibagi menjadi 5 golongan :

1) Pemacu Sekresi Insulin (*Insulin Secretagogue*)

a) Sulfonilurea

Obat golongan ini mempunyai efek utama meningkatkan sekresi insulin oleh sel beta pankreas. Efek samping utama adalah hipoglikemia dan peningkatan berat badan. Hati-hati menggunakan sulfonilurea pada pasien dengan risiko tinggi hipoglikemia (orang tua, gangguan fungsi hati dan ginjal).

Contoh obat dalam golongan ini adalah glibenklamid, glipizid, glimepirid, gliquidon dan gliklazid.

b) Glinid

Glinid merupakan obat yang cara kerjanya mirip dengan sulfonilurea, namun berbeda lokasi reseptor, dengan hasil akhir berupa penekanan pada peningkatan sekresi insulin fase pertama. Golongan ini terdiri dari 2 macam obat yaitu Repaglinid (derivat asam benzoat) dan Nateglinid (derivat fenilalanin). Obat ini diabsorpsi dengan cepat setelah pemberian secara oral dan diekskresi secara cepat melalui hati. Obat ini dapat mengatasi hiperglikemia *post prandial*. Efek samping yang mungkin terjadi adalah hipoglikemia. Obat golongan glinid sudah tidak tersedia di Indonesia.

2) Peningkat Sensivitas terhadap Insulin (*Insulin Sensitize*)

a) Biguanide

Contoh obat yang termasuk dalam golongan biguanide adalah metformin. Metformin mempunyai efek utama mengurangi produksi glukosa hati (glukoneogenesis), dan memperbaiki ambilan glukosa di jaringan perifer. Metformin merupakan pilihan pertama pada sebagian besar kasus DM tipe 2. Dosis metformin diturunkan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal (LFG 30-60 mL/menit/1,73 m²). Metformin tidak boleh diberikan pada beberapa keadaan seperti LFG < 30

mL/menit/1,73 m² , adanya gangguan hati berat, serta pasien-pasien dengan kecenderungan hipoksemia (misalnya penyakit serebrovaskular, sepsis, renjatan, PPOK (Penyakit Paru Obstruktif Kronik), gagal jantung NYHA (*New York Heart Association*) fungsional kelas III-IV. Efek samping yang mungkin terjadi adalah gangguan saluran pencernaan seperti dispepsia, diare, dan lain-lain.

b) Thiazolidinedion (TZD)

Thiazolidinedion (TZD) merupakan agonis dari Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma (PPAR-gamma), suatu reseptor inti yang terdapat antara lain di sel otot, lemak, dan hati. Golongan ini mempunyai efek menurunkan resistensi insulin dengan meningkatkan jumlah protein pengangkut glukosa, sehingga meningkatkan ambilan glukosa di jaringan perifer. Thiazolidinedion menyebabkan retensi cairan tubuh sehingga dikontraindikasikan pada pasien dengan gagal jantung (NYHA fungsional kelas III-IV) karena dapat memperberat edema/retensi cairan. Hati-hati pada gangguan faal hati, dan bila diberikan perlu pemantauan faal hati secara berkala. Obat yang masuk dalam golongan ini adalah pioglitazone.

3) Penghambat *Alfa Glukosidase*

Obat ini bekerja dengan menghambat kerja enzim *alfa glukosidase* di saluran pencernaan sehingga menghambat absorpsi glukosa dalam usus halus. Penghambat *alfa glukosidase* tidak digunakan pada keadaan LFG $< 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, gangguan faal hati yang berat, *irritable bowel syndrome* (IBS). Efek samping yang mungkin terjadi berupa *bloating* (penumpukan gas dalam usus) sehingga sering menimbulkan flatus. Guna mengurangi efek samping pada awalnya dapat diberikan dengan dosis kecil. Contoh obat golongan ini adalah acarbose.

4) Penghambat *Enzim Dipeptidil Peptidase-4*

Dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) adalah suatu serin protease, yang didistribusikan secara luas dalam tubuh. Enzim ini memecah dua asam amino dari peptida yang mengandung alanin atau prolin di posisi kedua peptida N-terminal. Enzim DPP-4 terekspresikan di berbagai organ tubuh, termasuk di usus dan membran brush border ginjal, di hepatosit, endotelium vaskuler dari kapiler villi, dan dalam bentuk larut dalam plasma. Penghambat DPP-4 akan menghambat lokasi pengikatan pada DPP-4 sehingga akan mencegah inaktivasi dari *glucagon-like peptide* (GLP)-1. Proses inhibisi ini akan mempertahankan kadar GLP-1 dan *glucose-dependent insulintropic polypeptide* (GIP) dalam bentuk aktif di sirkulasi darah, sehingga dapat memperbaiki toleransi glukosa,

meningkatkan respons insulin, dan mengurangi sekresi glukagon. Penghambat DPP-4 merupakan agen oral, dan yang termasuk dalam golongan ini adalah vildagliptin, linagliptin, sitagliptin, saxagliptin dan alogliptin.

5) Penghambat Enzim *Sodium Glucose co-Transporter-2* (SGLT-2)

Obat ini bekerja dengan cara menghambat reabsorpsi glukosa di tubulus proksimal dan meningkatkan ekskresi glukosa melalui urin. Obat golongan ini mempunyai manfaat untuk menurunkan berat badan dan tekanan darah. Efek samping yang dapat terjadi akibat pemberian obat ini adalah infeksi saluran kencing dan genital. Pada pasien DM dengan gangguan fungsi ginjal perlu dilakukan penyesuaian dosis, dan tidak diperkenankan menggunakan obat ini bila LFG (Laju Filtrasi Glomerulus) kurang dari 45 mL/menit. Hati-hati karena obat ini juga dapat mencetuskan ketoasidosis. Contoh obat golongan ini yaitu dapagliflozin, empagliflozin, canagliflozin.

2.2. Tanaman Ciplukan

2.2.1 Deskripsi Tanaman Ciplukan

Tanaman ciplukan adalah tanaman tropis yang berasal dari Amerika Utara dan Selatan (Habib & Suriani, 2023). Tanaman ini potensial dikembangkan di Indonesia dan dipercaya secara turun temurun sebagai obat anti kencing manis (Julianti *et al.*, 2019).

Ceplukan atau ciplukan dikenal dengan berbagai nama daerah (lokal) seperti keceplukan, ciciplukan (Jawa), nyornyoran, yoryoran, (Madura), cecendet, cecendetan, cecenetan (Sunda), kopok-kopokan, kaceplukan, angket (Bali), lelelep (sebagian Sumatra), leletokan (Minahasa), Kenampok, dedes (Sasak), lapunonat (Tanimbar, Seram), daun kopo-kopi, daun loto-loto, padang rase, dagameme, angket, dededes, daun boba, dan lain-lain. Dalam bahasa Inggris dikenal sebagai *cutleaf groundcherry*, *wild tomato*, *camapu*, dan *winter cherry*. Sedangkan dalam bahasa ilmiah (latin) disebut sebagai *Physalis angulata* yang bersinonim dengan *Physalis minima* dan *Physalis peruviana* (Ratri & Darini, 2016).



Gambr 2.1. Tanaman Ciplukan (*Physalis angulata* L.)
(Sumber : Menkes RI, 2011)

2.2.2 Morfologi Tanaman Ciplukan

Daun ciplukan berbentuk bulan telur dengan ujungnya yang meruncing. Tepi daun terkadang rata terkadang tidak dengan panjang daun antara 5-15 cm dan lebar 2-10 cm. Bunga ciplukan (*Physalis angulata* L.) terdapat di ketiak daun, dengan tangkai tegak berwarna

keunguan dan dengan ujung bunga yang mengangguk. Kelopak bunga berbagi lima, dengan taju yang bersudut tiga dan meruncing. Mahkota bunga menyerupai lonceng, berlekuk lima berwarna kuning muda dengan noda kuning tua dan kecoklatan di leher bagian dalam. Benang sari berwarna kuning pucat dengan kepala sari biru muda. Buah ciplukan terdapat dalam bungkus kelopak yang menggelembung berbentuk telur berujung meruncing berwarna hijau muda kekuningan, dengan rusuk keunguan, dengan panjang sekitar 2-4 cm. Buah buni di dalamnya berbentuk bulat memanjang berukuran antara 1,5-2 cm dengan warna kekuningan jika masak. Rasa buah ciplukan manis dan kaya manfaat sebagai herbal (Ratri & Darini, 2016).

2.2.3 Klasifikasi Tanaman Ciplukan

Tanaman ini mempunyai klasifikasi sebagai berikut (Fadhli *et al.*, 2023) :

Kingdom	: Plantae
Devisi	: Spermatophyta
Kelas	: Dicotyledonae
Ordo	: Solanes
Famili	: Solanaceae
Genus	: Physialis
Spesies	: <i>Physalis angulata</i> L.

2.2.4 Kandungan dan Manfaat Tanaman Ciplukan

Ciplukan mengandung berbagai macam senyawa seperti : flavonoid, alkaloid, steroid,, tanin/polifenol, saponin, antrakuinon, antracena dan terpenoid (Fadli dan Subakti, 2021). Daun mengandung senyawa metabolit sekunder yaitu flavonoid, alkaloid, steroid, tanin, saponin, antrakuinon dan terpenoid (Rohyani, 2015). Buah ciplukan mengandung vitamin C, asam sitrus, fisalin, zat gula, tanin, kriptoxantin, asam malat, dan alkaloid. Akar dan batang ciplukan mengandung saponin dan flavonoid (Habib dan Suriani, 2023).

Daun ciplukan dikenal berkhasiat sebagai obat bisul, obat bengkak, dan peluruh air seni. Daun ciplukan dapat dimanfaatkan sebagai anti-hiperglikemi, antibakteri, antivirus, imunostimulan dan immunosupresan (imunomodulator), antiinflamasi, anti-oksidan, analgesik, dan sitotoksik, juga sebagai peluruh air seni (diuretik), menetralkan racun, meredakan batuk, mengaktifkan fungsi kelenjar-kelenjar tubuh dan anti tumor. Saponin yang terkandung dalam daun ciplukan memberikan rasa pahit dan sifat menyejukkan serta berkhasiat sebagai anti tumor dan menghambat pertumbuhan kanker, terutama kanker usus besar (Rohyani, 2015).

Buah dari ciplukan di wilayah Malaysia digunakan untuk penyembuhan masalah digesti dan gangguan intestinal dan beberapa masalah kulit seperti luka, terbakar dan terpotong (Sari, 2018).

Senyawa flavonoid yang terdapat pada daun ciplukan diduga berkontribusi pada penurunan glukosa darah dengan mekanisme kerja yaitu meningkatkan aktivitas enzim antioksidan dan dapat mengatasi defisiensi insulin dengan cara meregenerasi sel-sel β -pankreas yang rusak serta dapat meningkatkan sensitifitas reseptor insulin (Febrina *et al.*, 2023).

2.3. Tanaman Kamilen

2.3.1 Deskripsi Tanaman Kamilen

Bunga *Chamomile* dengan naman ilmiah *Matricaria chamomile* L atau biasa dikenal dengan nama bunga kamomil adalah salah satu tanaman yang sudah dimanfaatkan sejak zaman Yunani dan Mesir kuno (Srivastava *et al.*, 2011). Tanaman ini tumbuh di Afrika, Amerika, Australia, Selandia Baru dan Asia, khususnya di daerah Indonesia dan Malaysia. Nama *Chamomile* berasal dari bahasa Yunani yaitu *chamos* yang berarti dasar dan *milos* yang berarti apel. Hal ini dikarenakan aroma yang dimiliki bunga *chamomile* mirip dengan aroma apel serta pertumbuhan tanamannya lambat (Alim, 2023).



Gambar 2.2. Tanaman Kamilen (*Matricaria chamomile* L)
(Sumber : Srivastava *et al.*, 2010)

2.3.2 Morfologi Tanaman Kamilen

Tanaman ini dapat tumbuh setinggi 15-60 cm dengan daun yang panjang dan kecil berkelompok tiga daun dalam satu tangkai. Bunganya terlihat seperti bunga daisy, dengan kelopaknya yang putih dengan pusat bunganya berwarna kuning, batang tegak lurus berwarna kecoklatan atau hijau kekuningan, bercabang dan daun-daun yang semi menjari terpisah dibawah dan daun-daun yang terbelah dua diatas (Alim & Hayuningtyas, 2023; Sakila, 2018)

2.3.3 Klasifikasi Tanaman Kamilen

Klasifikasi tanaman kamilen sebagai berikut (Yuniarasih *et al.*, 2023) :

Kingdom : Plantae

Divisi : Magnoliophyta

Kelas : Magnoliopsida

Ordo : Asterales

Famili : Asteraceae

Genus : *Matricaria*

Species : *Matricaria chamomilla* L.

2.3.4 Kandungan dan Manfaat Tanaman Kamilen

Kandungan senyawa dalam kamilen terdiri atas 120 senyawa baik dalam minyak atsirinya maupun ekstrak. Senyawa tersebut tergolong kedalam kelompok terpen, fenol, flavonoid, flavon kumarin

dan polisakarida. Chamazulene, α -bisabolol, bisabolol oxide A, apigenin, quercetin, dan luteolin (Alim, 2023).

Secara tradisional kamilen biasa digunakan dalam mengatasi gangguan pada tubuh seperti, masalah kandung kemih, pendarahan, sakit kepala, insomnia, migrain dan gangguan lainnya. Kandungan minyak atsiri dari tanaman ini biasa digunakan sebagai aromaterapi, minyak untuk pemijatan dan kompres, karena minyak atsiri mudah diserap ke dalam tubuh (Saputra *et al.*, 2021).

Bunga chamomile marak digunakan dalam sediaan teh dan jamu. Sediaan bunga kamilen dalam bentuk teh dipercaya dapat mengurangi rasa nyeri, menyembuhkan sariawan dan dipercaya juga sebagai terobosan baru dibidang kecantikan (Nur Fadhilah *et al.*, 2022).

Kamilen sendiri sudah sejak lama digunakan sebagai salah satu bahan dalam pengobatan tradisional, terutama pada pengobatan tradisional Iran yang sering digunakan sebagai anti-inflamasi, antioksidan, obat untuk masalah kulit, obat untuk masalah saluran pernapasan, obat penenang sedatif, dan lain sebagainya. Bagian tanaman yang digunakan untuk pengobatan adalah bagian bunga yang biasanya dikeringkan. Kamilen banyak digunakan dalam bentuk minyak aromaterapi ataupun diminum sebagai teh (Sugiarto, 2020).

2.4. Tanaman Stevia

2.4.1 Deskripsi Tanaman Stevia

Stevia (*Stevia Rebaudiana* Bertoni M.) adalah tanaman herba kelompok dari suku asteracea yang berasal dari pegunungan darah Amambay, Paraguay (Parnidi *et al.*, 2022). Daun stevia telah digunakan sebagai pemanis alami selama bertahun-tahun di berbagai negara, antara lain di negara-negara Amerika Selatan dan Jepang (Raini & Isnawati, 2012).

Daun stevia mengandung pemanis alami non kalori dan mampu menghasilkan rasa manis 70-400 kali dari manisnya gula tebu. Pada tahun 1887 peneliti ilmiah Amerika Antonio Bertoni menemukan tanaman stevia dan menamakannya *Eupatorium rebaudianum* Bertoni, kemudian dimasukkan dalam genus stevia pada tahun 1905. Diduga lebih dari 80 jenis spesies stevia tumbuh liar di Amerika Utara dan 200 spesies alami di Amerika Selatan, namun hanya *Stevia rebaudiana* yang diproduksi sebagai pemanis (Raini & Isnawati, 2012).



Gambr 2.3. Tanaman Stevia (*Stevia Rebaudiana* Bertoni M.)
(Sumber : Djajadi, 2014)

Sejak tahun 1970, stevia digunakan di Jepang. Ekstrak stevia menjadi sangat populer dan sekarang digunakan sebagai pemanis

secara komersial dengan pasar di atas 50%. Stevia digunakan sebagai pemanis mulai dari saus kedelai, sayur-sayuran hingga minuman ringan. Sebagai pemanis tanpa kalori, tanpa penambahan bahan kimia dan tanpa menimbulkan efek samping yang serius, stevia cepat populer di seluruh dunia (Raini & Isnawati, 2012).

Stevia dapat tumbuh dengan baik pada ketinggian 500-1.000 meter di atas permukaan laut. Sedangkan di dataran rendah, stevia akan cepat berbunga dan mudah mati, apabila sering dipanen. Suhu yang cocok berkisar antara 14-27^oC dan cukup mendapat sinar matahari sepanjang hari (book 1)

2.4.2 Morfologi Tanaman Stevia

Tanaman stevia (*Stevia rebaudiana* Bertoni M) adalah tanaman semak yang tumbuh tegak hingga 65 cm. Daun berbentuk lonjong langsing sampai oval, bergerigi halus, terletak berhadapan, panjang 2-4 cm, lebar 1-5 cm, dan tulang daun menyirip. Stevia (*Stevia rebaudiana* Bertoni M) adalah semak perennial (tanaman perdu) yang telah digunakan selama ratusan tahun sebagai pemanis (Sianipar, 2023).

Bunga tanaman stevia merupakan bunga sempurna yang memiliki bentuk terompet, mahkota bunga membentuk tabung, tangkai putik dan benang sari pendek berbentuk silindris, kepala sari berwarna kuning, putik berbentuk jarum. Bunga tanaman stevia

memiliki ukuran 7-15 mm. Kelopak bunga berjumlah 5 kelopak kecil yang berwarna putih sampai ungu pucat (Parnidi *et al.*, 2022)

Tanaman stevia (*Stevia rebaudiana* Bertoni M) memiliki akar sedikit bercabang dengan dua sistem perakaran, yaitu perakaran halus didekat permukaan tanah dan perakaran lebat atau serabut dengan akar-akar yang tebal dan kasar menembus ke dalam tanah (Sianipar, 2023).

Batang tanaman stevia (*Stevia rebaudiana* Bertoni M) berbentuk bulat lonjong dan terdapat bulu halus pada permukaan batang muda sedangkan batang tua menjadi kayu dan memiliki banyak percabangan (Sianipar, 2023).

Tanaman ini memiliki daya regenerasi yang kuat sehingga tahan terhadap pemangkasan. Tanaman stevia merupakan tanaman yang tidak tahan terhadap kekeringan, tumbuh dengan baik pada kandungan air tanah diatas kapasitas lapang serta menghendaki kelembaban tanah cukup tinggi, memiliki toleransi tinggi terhadap tanah basah (Busono & Dini, 2015)

Tanaman stevia di Indonesia dapat tumbuh di dataran rendah dengan ketinggian 250 m dpl, namun pertumbuhan optimum diperoleh pada daerah dengan ketinggian tempat 800-2.000 mdpl dengan suhu optimum berkisar 20-30°C. Di dataran rendah, stevia berbunga lebih cepat sehingga produksi biomasa daunnya rendah dan cepat mati apabila terlalu sering dipangkas (Rizkiia, 2018).

2.4.3 Klasifikasi Tanaman Stevia

Dalam taksonomi tumbuhan, kedudukan tanaman stevia diklasifikasikan sebagai berikut (Rizkiia, 2018).

Kingdom	: Plantae
Devisi	: Spermatophyta
Kelas	: Dicotyledonae
Sub-devisi	: Angiospermae
Ordo	: Campanulatae
Famili	: Compositae
Genus	: Stevia
Species	: <i>Stevia rebaudiana</i> Bertoni M.

2.4.4 Kandungan dan Manfaat Tanaman Stevia

Analisis fitokimia daun ciplukan menunjukkan adanya alkaloid dan steroid yang berlimpah bersama dengan tanin, saponin, flavonoid, glikosida, sterol, triterpen, antrakuinon, senyawa pereduksi, vitamin C, asam folat, semua asam amino yang sangat diperlukan, diterpen nonglikosidik, asam klorogenat, nutrisi, dan vitamin. Kandungan utama daun stevia yakni senyawa steviol khususnya stevioside (4-15%) dan rebaudioside A (2-4%) (L. P. O. S. Dewi & Yustiantara, 2023). Tanaman stevia menghasilkan zat alami terpen yang memiliki beberapa efek seperti antihiperlikemia (Petrus *et al.*, 2017).

Penelitian yang dilakukan oleh Fatimah (2012), terkait efektivitas antidiabetes ekstrak etanol daun stevia pada dosis 20

mg/200 gBB mempunyai efektivitas terhadap penurunan kadar glukosa dalam darah. Steviosid mempunyai efek antihiperqlikemik dengan meningkatkan respon insulin dan menekan kadar glukagon dan antihipertensi, secara nyata menekan tekanan darah sistolik dan diastolik pada hewan coba dan manusia (Raini & Isnawati, 2012)

Stevia selain dimanfaatkan sebagai pemanis alami dan menurunkan glukosa darah juga dimanfaatkan sebagai pengobatan kardiovaskular dengan menormalkan tekanan darah dan mengatur detak jantung. Stevia juga digunakan sebagai obat kumur dan pasta gigi karena mikroba seperti *Streptococcus mutans*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris* dan mikroba lain tidak dapat hidup pada komposisi stevia yang non kalori. Selain itu, manfaat stevia dalam pencernaan dapat merangsang nafsu makan dan mengatur berat badan. Stevia juga memiliki kemampuan dalam mengatasi masalah kulit seperti jerawat, luka, dermatitis dan eksim (Adesh *et al.*, 2012).

Steviosid mempunyai efek antihiperqlikemik dengan meningkatkan respon insulin dan menekan kadar glukagon dan antihipertensi, secara nyata menekan tekanan darah sistolik dan diastolik pada hewan coba dan manusia (Raini & Isnawati, 2012).

2.5 Mencit

Mencit (*Mus musculus*) merupakan salah satu hewan percobaan yang digunakan dalam penelitian di laboratorium yang berkaitan dengan bidang

fisiologi, farmakologi, toksikologi, patologi, dan histopatologi. Mencit (*Mus musculus*) mempunyai ciri fisiologi dan biokomia yang hampir menyerupai manusia. Mencit memiliki kemampuan fisik yang khas/unik, kemampuan tersebut yaitu meloncat, mencit dapat meloncat vertikal hingga 25 cm (Yusuf *et al.*, 2022).

Sekitar 40% mencit digunakan sebagai model laboratorium atau hewan uji karena mencit memiliki kelebihan seperti siklus hidup yang relatif pendek, jumlah anak per kelahiran banyak, mudah ditangani dan dipelihara dalam jumlah besar, memiliki variasi genetik yang cukup besar serta anatomi dan fisiologisnya terkarakteristik dengan baik (Yusuf *et al.*, 2022;Wulansari, 2021).

Mencit yang biasa digunakan dalam penelitian kebanyakan mencit jantan karena aktif dalam beraktivitas. Selain itu, mencit jantan juga tidak dipengaruhi oleh hormonal sebagaimana mencit betina. Pemilihan jenis kelamin jantan lebih didasarkan pada pertimbangan bahwa mencit jantan tidak mempunyai hormon estrogen, bahkan jika ada hanya dalam jumlah yang relatif sedikit serta kondisi hormonal pada jantan lebih stabil jika dibandingkan dengan mencit betina, karena pada mencit betina mengalami perubahan kondisi hormonal pada masa-masa tertentu seperti pada masa siklus estrus, masa kehamilan dan menyusui yang dapat mempengaruhi kondisi psikologis hewan uji tersebut. Selain itu tingkat stress pada mencit betina lebih tinggi dibandingkan dengan mencit jantan yang mungkin dapat mengganggu pada saat pengujian (Yusuf *et al.*, 2022).



Gambar 2.4. Mencit (*Mus musculus*)
(Sumber : Yusuf *et al.*, 2022)

2.5.1 Morfologi Mencit

Tubuh mencit terdiri dari kepala, badan, leher, dan ekor. Rambutnya berwarna putih atau keabu-abuan dengan warna perut sedikit lebih pucat. Binatang ini sangat aktif pada malam hari sehingga termasuk golongan hewan nokturnal (Rejeki *et al.*, 2018)

Mencit dapat bertahan hidup selama 1–2 tahun, dan dapat juga mencapai umur 3 tahun. Pada umur 8 minggu, mencit siap dikawinkan. Perkawinan mencit terjadi pada saat mencit betina mengalami estrus. Siklus estrus yaitu 4–5 hari, sedangkan lama bunting 19–21 hari. Berat badan mencit bervariasi. Berat badan mencit jantan dewasa berkisar antara 20–40 gram, sedangkan mencit betina 25–40 gram.

Mencit salah satu hewan penakut, tetapi lebih sosial dan teritorial di alam. Telinga mencit besar dan tidak kaku. Ukuran mencit lebih kecil dibandingkan tikus (panjang 12–20 cm termasuk ekor dan mencit dewasa memiliki berat 20–45 gram). Warna mencit putih, cokelat, atau abu-abu. Mencit menghasilkan 40–100 kotoran per hari.

Ekor mencit panjang, tipis, dan berbulu. Sedangkan moncongnya berbentuk segitiga dengan kumis panjang (Rejeki *et al.*, 2018)

2.5.2 Klasifikasi Mencit

Klasifikasi mencit menurut (Yusuf *et al.*, 2022) :

Kingdom : Animalia
Filum : Chordata
Class : Mamalia
Ordo : Rodentia
Famili : Muridae
Genus : Mus
Spesies : *Mus musculus.*

2.6 Infusa

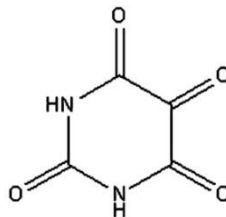
Infusa adalah sediaan cair yang dibuat dengan mengekstraksi simplisia nabati dengan air pada suhu 90°C selama 15 menit (Depkes RI, 1979). Infudasi merupakan metode penyarian dengan cara menyari simplisia dalam air pada suhu 90°C selama 15 menit. Infudasi merupakan penyarian yang umum dilakukan untuk menyari zat kandungan aktif yang larut dalam air dari bahan-bahan nabati. Penyarian dengan metode ini menghasilkan sari/ekstrak yang tidak stabil dan mudah tercemar oleh kuman dan kapang. Oleh sebab itu, sari yang diperoleh dengan cara ini tidak boleh disimpan lebih dari 24 jam. Umumnya infusa selalu dibuat dari simplisia yang

mempunyai jaringan lunak, yang mengandung minyak atsiri dan zat-zat yang tidak tahan pemanasan lama.

Keuntungan dari ekstraksi infusa ini yaitu unit alat yang digunakan sederhana dan biaya operasionalnya relatif rendah. Sedangkan kerugiannya antara lain : zat-zat yang tertarik kemungkinan sebagian akan mengendap kembali apabila kelarutannya sudah mendingin (lewat jenuh), hilangnya zat-zat atsiri dan zat-zat yang tidak tahan panas.

2.7 Aloksan

Aloksan adalah suatu substansi yang secara struktural merupakan senyawa turunan pirimidin teroksidasi. Nama IUPAC aloksan adalah 2,4,5,6- tetraoksipirimidina ; 5,6-dioksiurasil yang bersifat asam lemah, sangat hidrofilik dan tidak stabil (dapat terdekomposisi menjadi asam aloksanat). Aloksan merupakan senyawa kimia yang digunakan untuk menginduksi penyakit DM atau bahan kimia diabetogenik. Mekanisme aloksan melalui sel beta selektif, waktu paruhnya pada pH netral 7,4 dan suhu 37°C adalah 1,5 menit dan akan lebih lama pada temperatur yang lebih rendah. Sebagai agen diabetogenik, aloksan dapat digunakan secara intravena, intraperitoneal dan subkutan. intravena (Rosdiani, 2013 ; Wardani, 2016).



Gambar 2.5. Rumus Struktur Aloksan
(Sumber : Lenzen, 2008)

Aloksan dipilih sebagai agen penginduksi karena mempunyai kemampuan untuk membuat hewan uji memiliki kondisi seperti pasien DM (Maulidia & Jatmiko, 2021). Pemberian aloksan berefek pada degradasi sel-sel β pada pulau langerhans, yaitu organ yang bertanggung jawab dalam pembuatan insulin di dalam tubuh (Akrom *et al.*, 2014). Hal ini disebabkan karena sel β pankreas mengalami kerusakan akibat induksi aloksan yang bekerja secara spesifik. Mekanisme kerja aloksan dalam merusak pankreas terjadi dengan cara pembentukan senyawa oksigen reaktif yang membentuk radikal superoksida melalui siklus redoks. Melalui siklus redoks akan terbentuk hidroksil yang sangat reaktif yang dapat menyebabkan kerusakan sel-sel β pankreas secara cepat (Dipa *et al.*, 2015). Selain itu, aloksan mengganggu proses oksidasi sel akibat pengeluaran ion kalsium dari mitokondria sehingga terjadi gangguan homeostatis yang menyebabkan matinya sel-sel dari pankreas (Setiadi & Susanti, 2020).

2.8 Landasan Teori

DM merupakan penyakit metabolik yang terjadi dari interaksi faktor genetik, imunologik, lingkungan, dan gaya hidup (Tantriska, 2021). *International Diabetes Federation* (2021), menyatakan bahwa DM

merupakan kondisi kronis yang ditandai dengan meningkatnya kadar glukosa dalam darah (hiperglikemia) karena tubuh tidak mampu memproduksi hormon insulin yang cukup atau kurangnya efektivitas fungsi insulin. Gejala diabetes yang dialami berbeda-beda oleh setiap pengidapnya. Namun, secara umum ada beberapa gejala yang akan dialami oleh penderita diabetes seperti peningkatan rasa haus, peningkatan frekuensi buang air kecil, kelelahan terus menerus, gangguan penglihatan, dan terjadinya infeksi terus menerus (Habib & Suriani, 2023).

Penderita DM memerlukan pengobatan seumur hidup guna meredakan gejala dan mencegah terjadinya manifestasi komplikasi. Penggunaan obat konvensional dalam jangka waktu panjang dapat menimbulkan efek samping yang lebih besar, sehingga butuh pengobatan dengan cara lain yaitu dengan memanfaatkan tanaman obat herbal alami dengan efek samping yang ditimbulkan lebih kecil (Wulansari, 2021). Beberapa tanaman yang secara ilmiah dijadikan sebagai bahan obat untuk pengobatan DM seperti tanaman ciplukan, kamilen dan stevia.

Ciplukan telah lama digunakan dalam pengobatan tradisional dan sebagai sumber buah segar. Banyak penelitian menyatakan bahwa ciplukan dapat digunakan sebagai obat DM dengan mengoptimalkan aktivitas insulin, antitumor, antikanker analgesik, antiinflamasi, antiasma dan diuretik. Masyarakat Madura di desa Sotabar memanfaatkan seluruh bagian tumbuhan dari *P.angulata* sebagai obat tradisional untuk mengobati DM (Fadhli *et al.*, 2023).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Rahmani (2016), menunjukkan bahwa ekstrak etanol 70% daun ciplukan (*Physalis angulata* L.) memiliki efek penurunan kadar glukosa darah pada tikus jantan galur wistar, dosis 50 mg/kgBB, 100 mg/kgBB, dan 200 mg/kgBB dapat menurunkan kadar GDP pada hari ke-11 dengan presentase penurunan kadar glukosa darah 22,40%, 32,35% dan 13,83% dengan efek paling besar terdapat pada kelompok dosis 100 mg/kgBB. Penelitian yang dilakukan oleh Fitriani & Erlyn (2019), menyatakan bahwa kombinasi ciplukan dosis 100 mg/kgBB dengan daun gaharu dosis 10 mg/kgBB memiliki efek menurunkan kadar glukosa darah puasa pada tikus wistar jantan yang diinduksi aloksan.

Kandungan kimia pada ciplukan yang diduga berpengaruh dalam menurunkan glukosa darah yaitu flavonoid yang memiliki fungsi sebagai antioksidan guna melindungi sel beta pankreas dari efek toksik radikal bebas hasil produksi saat terjadi hiperglikemia. Sel beta pankreas yang terhindari dari efek toksik radikal bebas menyebabkan kadar insulin dapat tetap terjaga sehingga glukosa dalam darah tetap normal. Flavonoid pada ciplukan juga mampu menghambat enzim α -glukosidase (Marlindasari *et al.*, 2023). Selain itu kemampuan flavonoid sebagai antioksidan mampu menurunkan stres oksidatif dan mengurangi ROS (*Reactive Oxygen Species*), hal ini yang dapat menimbulkan efek protektif terhadap sel beta pankreas dan meningkatkan sensitivitas insulin (Anggraini, 2020).

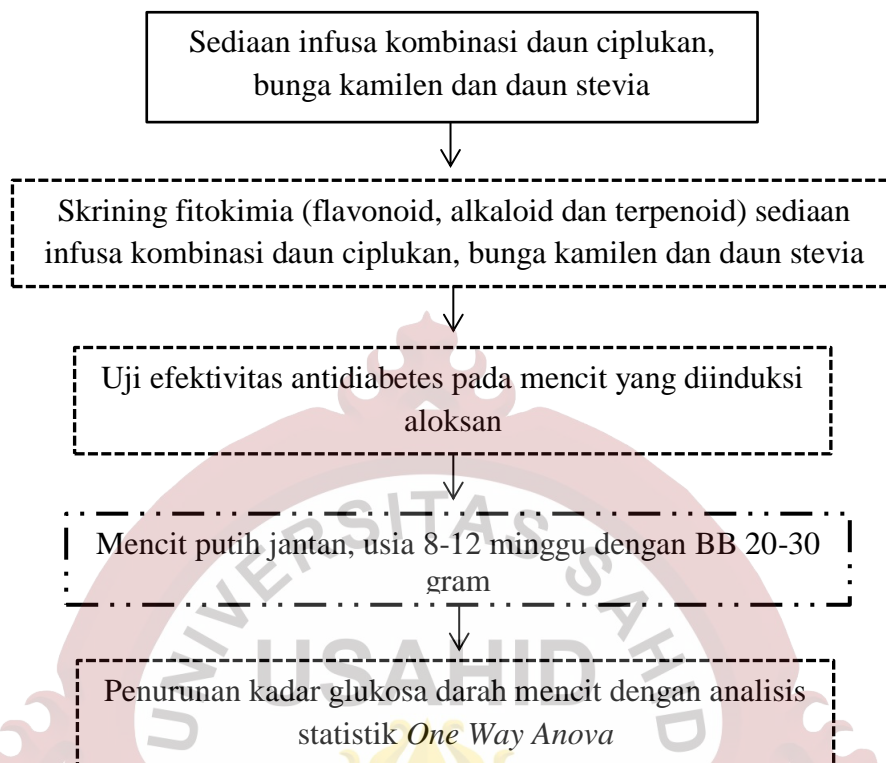
Selain ciplukan, tanaman kamilen juga dipercaya efektif untuk mengontrol kadar glukosa darah penderita diabetes melitus, hal ini dikarenakan tingginya kandungan antioksidan berupa senyawa fenolik (flavonoid) dan terpenoid yang sebagian besar berada pada bagian bunga kamilen (Feriani, 2021). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Feriani (2021), menyatakan bahwa ekstrak bunga kamilen dapat menurunkan kadar glukosa darah mencit secara signifikan, meskipun tidak sampai ke kondisi normal dengan dosis yang paling berpotensi sebagai pengobatan antidiabetes adalah dosis 104 mg/kgBB mencit.

Tanaman stevia juga memiliki potensi sebagai antidiabetes karena mengandung senyawa steviosida yang memiliki tingkat kemanisan tinggi akan tetapi rendah kalori dan memiliki indeks glikemik sangat rendah sehingga dapat menggantikan pemanis sintetis dan sesuai bagi penderita DM dan obesitas (Yudita & Choesrina, 2022). Kandungan senyawa terpen pada tanaman stevia mempunyai efek sebagai antihiperqlikemia (Petrus *et al.*, 2017). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Fatimah (2012) terkait efektifitas antidiabetes ekstrak etanol daun stevia, menyatakan bahwa ekstrak etanol daun stevia pada dosis 20 mg/200 g BB mempunyai efektivitas terhadap penurunan kadar glukosa dalam darah. Penelitian yang dilakukan oleh Ambar Pradini *et al* (2017), melaporkan bahwa kombinasi ekstrak etanol daun stevia dan daun sambiloto dapat menurunkan kadar glukosa darah secara signifikan ($p < 0,05$), untuk dosis optimalnya yaitu dosis STSA 75:25 dengan presentase daya hipoglikemik sebesar 23%.

Sebagai subyek penelitian digunakan mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi oleh aloksan. Aloksan merupakan bahan kimia yang digunakan untuk menginduksi diabetes pada hewan coba. Aloksan merupakan analog glukosa toksik di sel beta pankreas yang menghasilkan radikal superoksida, H_2O_2 dan radikal hidroksil. Peningkatan radikal superhidroksida menyebabkan terjadinya kerusakan sel beta pankreas dan terhambatnya sintesis dan sekresi insulin sehingga terjadi hiperglikemia (Wardani, 2016).

Infusa adalah sediaan cair yang dibuat dengan mengekstraksi simplisia nabati dengan air pada suhu $90^{\circ}C$ selama 15 menit (Setyaningrum, 2012). Pembuatan infusa adalah proses penyarian yang pada umumnya digunakan untuk menyari zat kandungan aktif yang larut dalam air dari bahan nabati. Oleh karena itu, penyarian menggunakan metode ini diharapkan dapat menarik zat aktif (flavonoid, alkaloid dan terpenoid) yang terdapat di dalam daun ciplukan, bunga kamilen dan daun stevia yang diduga memiliki aktivitas antidiabetes. Pembuatan infusa merupakan cara yang paling sederhana untuk membuat sediaan herbal dari bahan yang lunak seperti daun dan bunga (Prasetyo, 2016). Pada penelitian kali ini peneliti ingin menguji efektivitas antidiabetes pada mencit yang diinduksi aloksan menggunakan sediaan infusa kombinasi daun ciplukan, bunga kamilen dan daun stevia (CKS) dengan konsentrasi 10%, 15% dan 20 %.

2.9 Kerangka Konsep



Keterangan :

- : Variabel bebas
 - - - - - : Variabel terikat
 - . . . - : Variabel Terkendali

2.10 Hipotesis

H_0 : tidak terdapat aktivitas antidiabetes pada sediaan infusa kombinasi daun ciplukan, bunga kamilen dan daun stevia terhadap mencit yang diinduksi aloksan

H_1 : terdapat aktivitas antidiabetes pada sediaan infusa kombinasi daun ciplukan, bunga kamilen dan daun stevia terhadap mencit yang diinduksi aloksan.