

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Penyakit dengan tingkat kasus yang terus meningkat dan dianggap menjadi masalah serius bagi kesehatan masyarakat Indonesia maupun dunia adalah Diabetes Melitus (DM) (Hermawati *et al.*, 2020). Menurut IDF (*International Diabetes Federation*) 2017, diabetes melitus merupakan penyakit kronis yang terjadi ketika kadar gula darah tinggi karena tubuh tidak dapat memproduksi hormon insulin dalam jumlah yang cukup atau menggunakan insulin secara efektif (Karuranga *et al.*, 2017). Pada tahun 2021, 537 juta orang menderita diabetes, jumlah ini diperkirakan mencapai 643 juta pada tahun 2030 dan 783 juta pada tahun 2045 (Webber, 2021). Peningkatan ini disebabkan oleh jumlah populasi yang meningkat, peningkatan prevalensi obesitas, dan penurunan kegiatan fisik (Restika *et al.*, 2019). Diabetes saat ini diklasifikasikan menjadi empat yaitu diabetes melitus tipe 1, diabetes melitus tipe 2, diabetes gestasional dan diabetes spesifik lain (Hardianto, 2021).

Kategori diabetes melitus yang paling banyak diderita di dunia adalah diabetes melitus tipe 2. Secara keseluruhan 90% hingga 95% penderita diabetes melitus tipe 2 berada di seluruh dunia (Putri & Fatimah, 2019). Prevalensi komplikasi pada penderita diabetes melitus tipe 2 seringkali meningkat dan memburuk akibat ketidakmampuan pasien dalam mengelola penyakitnya secara mandiri (Sabil *et al.*, 2019). Diabetes melitus tipe 2 disebabkan oleh ketidakmampuan tubuh menggunakan insulin sehingga menyebabkan penambahan berat badan dan berkurangnya aktivitas fisik (Nuraisyah, 2020). Penyakit ini dianggap sebagai salah satu penyakit yang mempunyai dampak terbesar terhadap kualitas hidup penduduk dunia dan merupakan masalah kesehatan yang nyata (Suryasa *et al.*, 2021). Di Indonesia, peningkatan prevalensi diabetes melitus tipe 2 harus dicegah. Menurut penelitian sebelumnya, faktor perilaku, gaya hidup, dan kondisi klinis atau mental dapat memengaruhi jumlah kasus diabetes melitus yang terjadi (Milita *et al.*, 2021).

Berbagai obat kimia sintetik telah dikembangkan oleh industri farmasi untuk pengobatan farmakologis diabetes. Namun secara empiris, masyarakat telah banyak memanfaatkan tanaman herbal untuk mengobati berbagai penyakit dan menjaga kesehatan (Fitrilia, 2017). Menurut Kementerian Perdagangan (2017) tanaman obat sendiri mempunyai ribuan jenis. Totalnya sekitar 40.000 spesies tumbuhan obat yang diketahui di dunia, 30.000 diantaranya terdapat di Indonesia. Jumlah ini mewakili 90% tanaman obat yang terdapat di Asia. Dari jumlah tersebut, 25%, atau sekitar 7.500 varietas, diketahui memiliki khasiat herbal atau obat. Hanya 1.200 jenis tanaman yang dimanfaatkan sebagai bahan baku tanaman obat atau jamu (Zamroni Salim & Ernawati Munadi, 2017). Pemanfaatan tanaman herbal dapat dijadikan salah satu alternatif pengobatan diabetes untuk menghindari efek samping yang mungkin terjadi jika menggunakan obat sintetik (Fitrilia, 2017).

Tanaman yang dapat digunakan untuk pengobatan tradisional adalah benalu. Penelitian terhadap tanaman benalu banyak dilakukan karena potensinya sebagai antioksidan. Benalu merupakan tumbuhan yang bersifat parasit pada inang tempat tumbuhnya, benalu dapat tumbuh di dahan berbagai pohon gugur seperti pohon teh, apel, pohon pinus, mangga, jeruk, pir dan beberapa tanaman lainnya (Haryanta, 2023). Meski bersifat parasit, benalu mempunyai potensi untuk menjadi tanaman obat. Masyarakat menggunakannya untuk pengobatan tradisional. Secara herbal, beberapa spesies benalu telah digunakan sebagai obat dan mengobati berbagai penyakit sejak zaman dahulu (Ndruru & Kosasih, 2019). Kandungan metabolit sekunder benalu memiliki fungsi yang berbeda-beda tergantung inangnya. Hal ini dikarenakan pada tanaman benalu, mereka berperan sebagai parasit, menyerap nutrisi dan senyawa yang terkandung dalam inang tempat mereka tumbuh untuk bertahan hidup (Ndruru & Kosasih, 2019).

Benalu jeruk (*Dendrophthoe glabrescens* (Blakely) Barlow) merupakan tumbuhan dengan famili Loranthaceae yang hidup pada tumbuhan inang (yaitu tumbuhan jeruk) sebagai parasit pada tumbuhan tersebut dan banyak dimanfaatkan oleh masyarakat untuk berbagai manfaat dengan mengandung metabolit sekunder alkaloid, steroid, flavonoid, saponin, dan tannin (Ndruru & Kosasih, 2019). Efek

klinis ekstrak daun benalu jeruk diduga disebabkan oleh senyawa bioaktif yang dikandungnya (Slamet *et al.*, 2020).

Tikus jantan (*Rattus norvegicus*) yang di induksi aloksan merupakan subjek dari penelitian ini. Aloksan adalah bahan kimia yang digunakan untuk membuat hewan coba menjadi diabetes, merupakan analog glukosa toksik di sel beta pankreas yang menghasilkan radikal superoksida, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, dan radikal hidroksil (Febrina *et al.*, 2023). Peningkatan radikal superhidroksida menyebabkan peningkatan hidrogen peroksida dan radikal hidroksil, yang menyebabkan hiperglikemia dan merusak sel beta pankreas (Chrismayanti, 2020).

Berdasarkan uraian latar belakang diatas masih sedikit penelitian terkait tanaman benalu jeruk (*Dendrophthoe glabrescens* (Blakely) Barlow) serta terkait manfaatnya sebagai antidiabetes. Maka dari itu penulis tertarik untuk melakukan penelitian dengan menguji aktivitas ekstrak etil asetat daun benalu jeruk (*Dendrophthoe glabrescens* (Blakely) Barlow) terhadap penurunan gula darah pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Apakah pemberian ekstrak etil asetat daun benalu jeruk (*Dendrophthoe glabrescens* (Blakely) Barlow) memiliki aktivitas menurunkan kadar gula darah pada tikus jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan?

## **1.3. Tujuan Penelitian**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas ekstrak etil asetat daun benalu jeruk (*Dendrophthoe glabrescens* (Blakely) Barlow) dapat menurunkan kadar gula darah pada tikus jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan.

## **1.4. Manfaat Penelitian**

### **1.4.1. Manfaat teoritis**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai penambah wawasan dan pengetahuan mengenai ekstrak etil asetat daun benalu jeruk (*Dendrophthoe glabrescens* (Blakely) Barlow) untuk menurunkan kadar gula darah pada tikus jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan.

#### 1.4.2. Manfaat praktis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat berguna bagi masyarakat luas sebagai acuan dalam pemanfaatan serta memperkenalkan masyarakat bahwa ekstrak etil asetat daun benalu jeruk (*Dendrophthoe glabrescens* (Blakely) Barlow) dapat dimanfaatkan untuk menurunkan kadar gula darah pada tikus jantan (*Rattus novergicus*) yang diinduksi aloksan.



## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Benalu Jeruk

##### 2.1.1 Taksonomi



Sumber: Dokumen pribadi

Gambar 2.1 Tanaman Daun Benalu Jeruk

Kingdom	: Plantae
Subkingdom	: Tracheobionta
Superdivisi	: Spermatophyta
Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Ordo	: Santales R. Br. Ex Bercht. & J. Presl
Famili	: Loranthaceae
Suku	: Loranthaceae Juss.
Marga	: Dendrophthoe Mart.

Jenis : *Dendrophthoe glabrescens* (Blakely) Barlow  
(BRIN, n.d.).

### 2.1.2 Morfologi dan penyebaran

Morfologi benalu, pada bagian akar benalu menempel di batang pohon jeruk secara menjalar dengan batang berkayu, saat masih muda berwarna hijau dengan tekstur halus dan ketika sudah tua berwarna coklat dengan tekstur kasar. Daun benalu jeruk memiliki pertulangan daun sejajar dengan permukaan rata, bunga yang berbentuk ramping seperti terompet dan termasuk bunga diklamid. Buah berwarna coklat dengan ujung buah yang khas seperti terdapat luka. Buah pada benalu ini tergolong dalam buah buni dengan bentuk bulat seperti peluru. Penyebaran benalu kemungkinan terjadi secara alami ketika buah yang sudah masak jatuh ke dahan lain dan terbawa air hujan atau kebetulan terbawa angin ke dahan cabang pohon yang lain (Putri *et al.*, 2021).

### 2.1.3 Kandungan dan Manfaat

Kandungan senyawa metabolit sekunder dari benalu memiliki fungsi yang berbeda tergantung inangnya. Hal tersebut disebabkan pada tanaman benalu, mereka bersifat sebagai parasit yang mengambil nutrisi dan senyawa yang terkandung oleh inang tempat tumbuhnya untuk menjaga kelangsungan hidupnya (Ndruru & Kosasih, 2019). Pada data hasil skrining fitokimia yang dilakukan oleh (Ndruru & Kosasih, 2019), serbuk simplisia daun benalu jeruk menunjukkan adanya kandungan alkaloid, saponin, flavonoid dan tanin.

Senyawa-senyawa fenolik yang ada pada daun benalu jeruk sangat berperan aktif sebagai antioksidan. Senyawa fenolik memiliki struktur yang dengan mudah dapat menyumbangkan hidrogen atau elektron terhadap aseptor seperti spesi oksigen reaktif atau gugus peroksil dari lemak, sehingga dapat meredam keaktifan oksigen dan radikal peroksil (Slamet *et al.*, 2020).

## 2.2 Diabetes Melitus

### 2.2.1 Definisi diabetes melitus

Diabetes adalah penyakit metabolik yang ditandai dengan tingginya kadar gula darah akibat masalah produksi insulin, penggunaan insulin, atau keduanya (Fan, 2017). Jumlah kasus diabetes akan terus meningkat di tahun-tahun mendatang (Milita *et al.*, 2021). Menurut data dari *International Diabetes Federation*, diperkirakan 415 juta orang dewasa berusia 20-79 tahun di seluruh dunia menderita diabetes pada tahun 2015. Jumlah ini diperkirakan akan mencapai 642 juta pada tahun 2040, dengan prevalensi meningkat dari 8,8% menjadi 10,4%. Meskipun prevalensi diabetes yang terdiagnosis tinggi, sebanyak 193 juta orang (hampir setengah dari seluruh penderita diabetes) tidak mengetahui bahwa mereka mengidap penyakit tersebut (Fan, 2017).

Diabetes dapat muncul dengan gejala khas seperti rasa haus, poliuria, penglihatan kabur, dan penurunan berat badan (Udayani *et al.*, 2021). Diabetes memiliki konsekuensi besar bagi individu, tidak hanya untuk kesehatan mereka sendiri, tetapi juga karena stigma yang ditimbulkan oleh diagnosis tersebut dapat mempengaruhi pekerjaan, asuransi kesehatan dan jiwa, status mengemudi, peluang sosial, dan pengaruh budaya lainnya. konsekuensi yang berkaitan dengan etika dan hak asasi manusia (Kazi & Blonde, 2019). Diabetes saat ini diklasifikasikan menjadi empat yaitu diabetes melitus tipe 1, diabetes melitus tipe 2, diabetes gestasional dan diabetes spesifik lain (Hardianto, 2021).

### 2.2.2 Definisi diabetes melitus tipe 1

Diabetes melitus tipe 1 atau *Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (IDDM), terjadi karena gangguan metabolisme glukosa yang ditandai dengan hiperglikemia kronis akibat kerusakan sel  $\beta$  pankreas (reaksi autoimun), sehingga menyebabkan produksi insulin menurun atau bahkan berhenti (Adelita *et al.*, 2020). Di negara-negara Barat, lebih dari 90 persen penderita diabetes melitus tipe 1 adalah anak-anak dan remaja. Sementara itu, pada tahun 2013, sekitar 65.000 anak di bawah usia 15 tahun didiagnosis menderita diabetes melitus tipe 1 setiap tahunnya secara global. Angka kejadian diabetes melitus tipe 1 bervariasi menurut wilayah dan

etnis, berkisar antara 40,9/10.000 orang per tahun di Finlandia hingga 0,1/100.000 orang per tahun di Tiongkok dan Venezuela (Marzel, 2020). Di sisi lain, pada awal maret 2014, sekitar 731 orang di Indonesia di bawah usia 20 tahun telah didiagnosis menderita diabetes melitus tipe 1. Ini menunjukkan peningkatan jumlah kasus diabetes di segala usia (Faida & Santik, 2020).

Di antara banyak faktor yang berkontribusi pada patogenesis diabetes melitus tipe 1, termasuk faktor genetik, epigenetik, lingkungan, dan imunologis. Namun, peran khusus dari masing-masing faktor dalam patogenesis diabetes melitus tipe 1 masih belum diketahui. Kehadiran riwayat keluarga dengan diabetes melitus tipe 1 jarang terjadi, dan hanya 10% hingga 15% pasien memiliki keluarga derajat pertama atau kedua (Pulungan *et al.*, 2019). Penderita diabetes melitus tipe 1 memiliki manifestasi klinis seperti polyuria (kelainan frekuensi diuresis/buang air kecil) dan polydipsia (rasa haus yang berlebih) yang disebabkan oleh osmolalitas serum yang tinggi karena kadar glukosa serum yang meningkat. Penderita diabetes melitus tipe 1 juga akan mengalami anoreksia dan polifagia (rasa lapar yang berlebihan) disebabkan oleh glukosuria yang menyebabkan keseimbangan kalori negatif. Selain itu, penderita diabetes melitus tipe 1 akan mengalami keletihan (Marzel, 2020).

### **2.2.3 Definisi diabetes melitus tipe 2**

Diabetes melitus tipe 2 atau *Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (NIDDM) merupakan salah satu penyakit kronis dengan dampak terbesar terhadap kualitas hidup penduduk dunia dan merupakan masalah kesehatan yang nyata. Penyakit yang berlangsung lama, degeneratif dan tidak dapat disembuhkan tetapi dapat dikendalikan. Termasuk ke dalam kelompok penyakit yang menyebabkan kecacatan fisik karena berbagai masalah dengan berbagai organ dan jelas telah meningkatkan morbiditas dan mortalitas dalam beberapa tahun terakhir (Suryasa *et al.*, 2021).

Gejala utama diabetes melitus tipe 2 adalah gangguan sekresi insulin atau resistensi insulin. Gangguan sekresi insulin disebabkan oleh berkurangnya respon terutama terhadap glukosa (Udayani *et al.*, 2018). Penyakit ini cenderung progresif dan mempengaruhi pankreas dengan mengurangi massa sel beta pankreas (Putri &

Fatimah, 2019). Diabetes melitus tipe 2 merupakan tipe yang paling umum, mencakup sekitar 90-95% dari seluruh kasus diabetes yang terdiagnosis. Jumlah penderita diabetes melitus tipe 2 meningkat pesat di seluruh dunia. Banyak orang tidak terdiagnosis karena gejala awal diabetes melitus tipe 2 seringkali hanya sedikit, atau gejala yang terjadi mungkin tidak dianggap berhubungan dengan diabetes. Kadar gula darah tinggi yang berkelanjutan dapat menyebabkan penyakit serius yang berhubungan dengan jantung, pembuluh darah, mata, ginjal, dan saraf (Fan, 2017).

Kebanyakan pasien diabetes melitus tipe 2 menunjukkan obesitas abdomen, yang dapat menyebabkan resistensi insulin. Selain itu, hipertensi, dislipidemia (kadar trigliserida tinggi dan kadar kolesterol HDL rendah) dan peningkatan penghambat aktivator plasminogen tipe 1 (PAI-1). Rangkaian kelainan ini menunjukkan sindrom resistensi insulin atau sindrom metabolik. Akibat kelainan tersebut, pasien diabetes melitus tipe 2 berisiko tinggi mengalami komplikasi makrovaskular (Azizova *et al.*, 2022).

#### **2.2.4 Mekanisme diabetes melitus tipe 2**

Perkembangan awal diabetes melitus tipe 2 adalah pemecahan sel  $\beta$  pankreas. Jika tidak diobati, hal ini dapat menyebabkan kerusakan sel  $\beta$  pankreas pada tahap selanjutnya. Pada sel  $\beta$  pankreas, jika kerusakan semakin parah maka akan menyebabkan defisiensi insulin dan resistensi insulin (Alpian *et al.*, 2022). Dalam kondisi resistensi insulin, sel  $\beta$  pankreas akan berusaha meningkatkan pengeluaran insulin untuk mempertahankan toleransi glukosa normal. Namun, jika sel  $\beta$  pankreas tidak dapat mengeluarkan insulin dalam jumlah yang dibutuhkan, maka glukosa akan meningkat dalam plasma darah (Putri & Fatimah, 2019). Orang yang mengalami obesitas, orang lanjut usia, dan orang yang enggan berolahraga seringkali menderita resistensi insulin (Alpian *et al.*, 2022).

#### **2.2.5 Obat antidiabetes**

Untuk diabetes melitus terdapat dua cara penatalaksanaan, yaitu farmakologi dan non farmakologi. Penderita diabetes melitus dapat mendapatkan pengobatan seperti terapi insulin atau mengonsumsi obat diabetes (Lestari *et al.*, 2021).

Penatalaksanaan non farmakologi diabetes melitus yaitu memodifikasi pola makan serta olah raga atau aktivitas fisik lainnya. Tujuan penatalaksanaan pada pasien diabetes adalah menghindari dekompensasi akut, mencegah atau memperlambat terjadinya komplikasi diabetes, menurunkan angka kematian, dan mempertahankan kualitas hidup yang baik (Putri & Fatimah, 2019). Berikut ini merupakan obat-obat antidiabetes :

Tabel 2.1 Obat Antidiabetes

Golongan	Contoh	Mekanisme
<i>Biguanides</i>	Metformin	Mengurangi produksi glukosa hati dan meningkatkan sensitivitas insulin di jaringan perifer (otot), memungkinkan peningkatan penyerapan glukosa ke dalam otot.
<i>Sulfonylureas</i>	<i>First-generation</i> (chlorpropamide, tolazamide, dan tolbutamide) <i>second-generation</i> (glyburide, glipizide, and glimepiride)	Meningkatkan sekresi insulin yang berikatan dengan reseptor sulfonylurea SUR1 pada sel beta pankreas.
<i>Thiazolidinediones</i> (TZDs)	pioglitazone dan rosiglitazone	Mengikat pada reseptor aktivator proliferasi peroksisom- $\gamma$ (PPAR- $\gamma$ ) yang terletak pada sel lemak dan vaskular, meningkatkan sensitivitas insulin di otot, hati, dan jaringan lemak.
<i>Glucagon-like Peptide 1 Receptor Agonists</i> (GLP1-RAs)	Dulaglutide, exenatide, exenatide XR, lixisenatide, liraglutide, dan semaglutide stimulate insulin	Meningkatkan sekresi dan menekan sekresi glukagon postprandial yang tinggi secara tidak wajar, mengurangi produksi glukosa hati, memperlambat pengosongan lambung, meningkatkan rasa kenyang, dan menyebabkan penurunan berat badan.

<i>Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) Inhibitors</i>	Alogliptin, linagliptin, saxagliptin, dan sitagliptin	Meningkatkan masa paruh GLP-1 dan GIP yang diproduksi secara endogen, sehingga dapat meningkatkan sekresi insulin yang bergantung pada glukosa dari pankreas dan mengurangi sekresi glukagon postprandial yang berlebih, menghasilkan penurunan kadar glukosa tanpa peningkatan hipoglikemia ketika digunakan sebagai monoterapi.
<i>Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors</i>	Canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, dan ertugliflozin	Mengurangi glukosa plasma dengan mencegah ginjal agar tidak terjadi penyerapan glukosa, sehingga meningkatkan ekskresi glukosa dalam urin.
<i><math>\alpha</math>-Glucosidase Inhibitors</i>	Acarbose dan miglitol	Menghambat pemecahan sukrosa dan karbohidrat kompleks di usus kecil, memperpanjang penyerapan karbohidrat.
<i>Meglitinides</i>	Nateglinide dan repaglinide	Merangsang sekresi insulin dari sel beta pankreas dengan berikatan dengan situs yang berdekatan dengan reseptor sulfonilurea.
<i>Sumber : (DiPiro et al., 2020)</i>		

### 2.2.6 Glibenklamid

Glibenklamid adalah obat antidiabetes yang digunakan untuk pengobatan diabetes tipe 2 yang termasuk ke dalam golongan sulfonilurea yang sukar larut dalam air (Kulsum *et al.*, 2022). Mekanisme kerja glibenklamid pada sel pankreas  $\beta$ , dapat menstimulasi sekresi insulin melalui penutupan kanal  $K^+$  yang terjadinya depolarisasi dan insulin dapat dikeluarkan melalui eksositosis (Irawan *et al.*, 2022). Hal ini menyebabkan meningkatnya jumlah kalsium di sel beta yang menstimulasi pelepasan insulin. Selain itu, dibalik penggunaan yang luas salah satu efek samping

glibenklamid ini adalah kerusakan hati dan trombositopenia dan penggunaannya dalam jangka panjang sehingga diperlukan pemantauan (Kulsum *et al.*, 2022).

Glibenklamid meningkatkan sekresi insulin yang juga dapat mempengaruhi berat badan. Glibenklamid dapat menurunkan kadar gula darah yang disebabkan oleh induksi aloksan. Glibenklamid dapat menunjukkan efek yang optimal tetapi lebih kecil dari pemberian glibenklamid tunggal. Pengobatan dengan glyburide menghasilkan efek hipoglikemik yang lebih besar dibandingkan sulfonilurea lainnya. Efek samping penggunaan glyburide yang signifikan adalah hipoglikemia, yang besarnya tergantung pada gejala yang dirasakan pasien, yaitu pucat, berkeringat, lemas, dan jantung berdebar. Hipoglikemia dapat terjadi bila obat glyburide digunakan karena mekanisme kerjanya merangsang sel beta pankreas untuk meningkatkan produksi insulin sehingga menurunkan kadar gula darah (Irawan *et al.*, 2022).

### **2.2.7 Antioksidan pada diabetes melitus**

#### **2.2.7.1 Mekanisme flavonoid pada diabetes melitus**

Cara kerja flavonoid adalah dengan menghambat penyerapan glukosa pada GLUT 2 dan menyebabkan berkurangnya transporter glukosa utama di usus sehingga mengakibatkan penurunan kadar gula darah dan mencegah diabetes (Ayuni, 2020). Daripada metode pengobatan lainnya, flavonoid sangat penting dalam memerangi komplikasi diabetes melitus.

Konsumsi senyawa kaya flavonoid melindungi tubuh dari radikal bebas dan senyawa pro-oksidatif lainnya, sehingga mengurangi risiko diabetes. Flavonoid juga mampu meregenerasi sel beta pankreas dan membantu merangsang sekresi insulin (Akbar *et al.*, 2019). Flavonoid dapat mencegah pembentukan rantai AGE (produk akhir glikasi lanjutan), yang menyebabkan perubahan patologis pada hiperglikemia (Novalinda *et al.*, 2021).

#### **2.2.7.2 Mekanisme tanin pada diabetes melitus**

Tanin adalah biomolekul polifenol yang ditemukan dalam berbagai produk alami, seperti beri, rempah-rempah, coklat, kacang-kacangan, dan herbal. Tanin terdiri dari tanin terkondensasi, seperti flavon dan florotanin, seperti floroglukinol, tanin terhidrolisis dan asam galat. Karena kemampuannya untuk menurunkan kadar

glukosa darah secara umum, tanin pada dasarnya memiliki potensi untuk mengobati semua jenis diabetes (Budianto *et al.*, 2022).

Mekanisme kerja tanin sebagai anti diabetes adalah dengan menghambat proses glikolisis dan penyerapan glukosa sehingga menurunkan kadar gula darah. Tanin memiliki aktivitas hipoglikemik sampai batas tertentu. Menghambat kerja  $\alpha$ -glukosidase sehingga penyerapan gula dan laju kenaikan gula dalam sistem pencernaan tetap tidak terlalu tinggi (Hasan *et al.*, 2022).

#### 2.2.7.3 Mekanisme saponin pada diabetes melitus

Salah satu jenis tumbuhan yang dapat dijadikan suplemen untuk mengatasi penyakit diabetes adalah yang mengandung fitokimia, salah satunya adalah saponin. Saponin memiliki aktivitas seperti insulin, menghambat lipolisis dan meningkatkan penyerapan glukosa oleh sel-sel lemak. Sebuah penelitian menunjukkan bahwa senyawa saponin dapat meningkatkan resistensi insulin (Linawati *et al.*, 2022).

Senyawa saponin efektif menurunkan gula darah karena berperan sebagai penghambat  $\alpha$ -glukosidase.  $\alpha$ -glukosidase merupakan enzim yang mengubah karbohidrat menjadi glukosa (Palupi *et al.*, 2023). Oleh karena itu, jika  $\alpha$ -glukosidase dihambat maka kadar glukosa darah akan menurun sehingga menimbulkan efek hipoglikemik (Linawati *et al.*, 2022).

## 2.3 Ekstraksi

### 2.3.1 Definisi

Ekstraksi adalah pemisahan zat target dan zat yang tidak berguna dimana teknik pemisahan berdasarkan perbedaan distribusi zat terlarut antara dua pelarut atau lebih yang saling bercampur (Sudarwati & Fernanda, 2019). Proses ekstraksi memiliki dua bagian utama, yaitu pelarut dan bahan utama. Pelarut (solvent) ialah zat untuk melarutkan dan memisahkan zat terlarut (solute) dari material kelarutan lebih rendah dari zat itu sendiri. Ekstraksi menggunakan pelarut berdasarkan pada kelarutan komponen terhadap komponen lain dalam campuran. Pelarut non-polar akan melarutkan solute yang polar dan pelarut polar akan melarutkan solute non-polar (Adhelia Dwi Pangestu, 2021).

Ekstraksi atau penyarian merupakan peristiwa perpindahan massa zat aktif, yang semula berada di dalam sel ditarik oleh cairan penyari sehingga zat aktif larut dalam cairan penyari. Pada umumnya penyarian akan bertambah baik jika permukaan serbuk simplisia yang bersentuhan dengan penyari semakin luas (Adhelia Dwi Pangestu, 2021). Proses ekstraksi akan berhenti ketika kesetimbangan telah tercapai antara konsentrasi senyawa dalam pelarut dan konsentrasi dalam simplisia. Setelah proses ekstraksi selesai, residu padat dan pelarut dipisahkan dengan cara penyaringan (Sudarwati & Fernanda, 2019). Efektivitas ekstraksi senyawa kimia dari tanaman tergantung pada beberapa hal, misalnya; bagian tanaman yang digunakan, asal tanaman yang digunakan, cara pengolahan, kadar air dalam tanaman, ukuran partikel senyawa. Perbedaan metode ekstraksi seperti; jumlah dan komposisi metabolit sekunder dalam ekstrak juga dipengaruhi oleh jenis ekstraksi, waktu ekstraksi, suhu, sifat pelarut, konsentrasi pelarut dan polaritas (Aji *et al.*, 2018).

### **2.3.2 Metode ekstraksi**

Menurut Parameter Standar Umum Ekstrak (RI, 2000), ada dua metode ekstraksi yaitu dengan cara panas dan cara dingin. Cara panas dibagi menjadi 5 yaitu :

1. Refluks adalah ekstraksi dengan pelarut pada temperatur titik didihnya, selama waktu tertentu dan jumlah pelarut terbatas yang relatif konstan dengan adanya pendingin balik.
2. Soxhlet adalah ekstraksi menggunakan pelarut yang berulang-ulang umumnya dilakukan dengan alat khusus sehingga terjadi ekstraksi kontinyu dengan jumlah pelarut relatif konstan dengan adanya pendingin balik.
3. Digesti adalah maserasi kinetik (dengan pengadukan kontinyu) pada temperatur yang lebih tinggi dari temperatur 40-50°C.
4. Infudasi adalah ekstraksi dengan pelarut air pada temperatur penangas air (bejana infus tercelup dalam penangas air mendidih, temperatur terukur 96-98°C) selama waktu tertentu (15-20 menit).
5. Dekoktasi adalah infus pada waktu yang lebih lama (30 menit) dan temperatur sampai titik didih air.

Cara dingin dibagi menjadi 2 yaitu :

1. Maserasi merupakan cara penyarian yang sederhana. Maserasi dilakukan dengan 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 akan larut dengan karena adanya perbedaan konsentrasi antara larutan zat aktif di dalam sel dengan yang di luar sel, maka larutan yang terpekat didesak keluar. Peristiwa tersebut berulang sehingga terjadi keseimbangan konsentrasi antara larutan di luar sel dan di dalam sel (Sudarwati & Fernanda, 2019). Semakin lama waktu maserasi yang diberikan maka semakin lama kontak antara pelarut dengan bahan yang akan memperbanyak jumlah sel yang pecah dan bahan aktif yang terlarut. Kondisi ini akan terus berlanjut hingga tercapai kondisi kesetimbangan antara konsentrasi senyawa dalam bahan dengan konsentrasi senyawa pada pelarut (Chairunnisa *et al.*, 2019). Metode ini digunakan karena merupakan metode dingin yang dapat mencegah kemungkinan rusaknya zat aktif akibat pemanasan selain itu metode ini memiliki kelebihan yaitu cara pengerjaan dan alat yang digunakan sederhana (Amin *et al.*, 2022). Metode ekstraksi yang digunakan pada penelitian ini yaitu metode maserasi dengan menggunakan etil asetat sebagai pelarut.
2. Perkolasi adalah ekstraksi dengan menggunakan pelarut yang berulang-ulang sampai sempurna yang umumnya dilakukan pada temperatur ruangan.

### **2.3.3 Pelarut semi polar**

Pelarut mempunyai tiga tingkatan sifat kelarutan yaitu non polar, semi polar dan polar. Tingkat kepolaran pelarut dalam penelitian akan mempengaruhi kandungan senyawa yang di ekstrak berdasarkan prinsip 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 (Yani *et al.*, 2023).

Etil asetat merupakan pelarut dengan toksisitas rendah yang bersifat semi polar sehingga diharapkan dapat menarik senyawa yang bersifat polar maupun nonpolar (Putri *et al.*, 2013). Etil asetat akan menarik senyawa semi polar dan

mampu mengekstrak senyawa fenol, terpenoid, alkaloid, aglikon dan glikosida (Rubiyanti *et al.*, 2019).

## 2.4 Aloksan

Aloksan merupakan derivat pirimidin sederhana, senyawa hidrofilik yang tidak stabil dan merupakan suatu zat kimia yang diberikan untuk menghasilkan diabetes eksperimental pada berbagai vertebrata (Tapehe *et al.*, 2022). Aloksan murni didapatkan dari oksidasi asam urat oleh asam nitrat (Chrismayanti, 2020). Pemberian aloksan adalah cara yang cepat untuk menghasilkan kondisi diabetik eksperimental pada hewan percobaan. Aloksan dapat menyebabkan diabetes melitus tergantung insulin pada binatang tersebut (Tapehe *et al.*, 2022).

Efek hiperglikemik hanya ditimbulkan dalam waktu 2-3 hari oleh aloksan. Aloksan dapat mempengaruhi kualitas dan kuantitas insulin yang diproduksi sel beta pankreas. Aloksan menunjukkan efek patologisnya melalui penghambatan glukokinase dan pembentukan siklus spesies oksigen reaktif setelah berhasil memasuki sel beta pankreas (Solikhah *et al.*, 2022). Pemberian aloksan dipilih karena merupakan cara paling cepat untuk menghasilkan kondisi hiperglikemik pada hewan coba (Chrismayanti, 2020). Aloksan mempunyai aktivitas tinggi terhadap senyawa seluler yang mengandung gugus SH, glutation tereduksi (GSH). Hasil dari reduksi aloksan adalah asam dialurat yang membentuk siklus redoks dengan radikal superoksida (Tapehe *et al.*, 2022).

## 2.5 Tikus

### 2.5.1 Deskripsi tikus

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) merupakan hewan yang sering digunakan dalam penelitian. Hal ini dikarenakan tikus memiliki karakteristik dan fisiologi yang hampir sama dengan manusia. Tikus perkembangbiakannya cepat dan memiliki jumlah keturunan yang banyak (Aisyah *et al.*, 2023).

Karakteristik morfologi dari tikus putih antara lain memiliki hidung tumpul seberat 150- 600 gram dan tubuh besar dengan panjang 18-25 cm, kepala dan batang bawah Ekor dan telinganya relatif kecil, tidak lebih besar dari 20–23 mm (Masala *et al.*, 2020). Tiga varietas atau varietas tikus yang memiliki karakteristik tertentu

Strain Sprague Dawley berwarna yang digunakan sebagai hewan uji Albino putih, kepala kecil dan ekor lebih panjang dari badan, melengkung Wistar dicirikan oleh kepala yang besar dan ekor yang lebih pendek serta tulang rusuk Lebih kecil dari tikus putih, Long Evans berwarna hitam di kepala dan di bagian depan tubuh (Aisyah *et al.*, 2023).

### 2.5.2 Klasifikasi tikus



Sumber: Dokumen pribadi

Gambar 2.3 Tikus

Klasifikasi dari *Rattus novergicus* adalah sebagai berikut:

Kingdom : Animalia

Filum : Chordata

Sub Filum : Vertebrata

Kelas : Mammalia

Ordo : Rodentia

Famili : Murinae

Genus : *Rattus*

Spesies : *Rattus novergicus*

(Aisyah *et al.*, 2023).

### 2.6 Analisis Statistik

Analisis statistika adalah ilmu yang mempelajari cara mendeteksi objek, mendeskripsikannya, dan menganalisis aspek-aspek yang mempengaruhi objek tersebut guna menarik kesimpulan yang wajar tentang keberadaan objek tersebut sebagai pedoman ilmu atau pengambilan keputusan (Wahyuning, 2021). Pada penelitian ini analisis statistika dilakukan dengan menggunakan program *SPSS for*

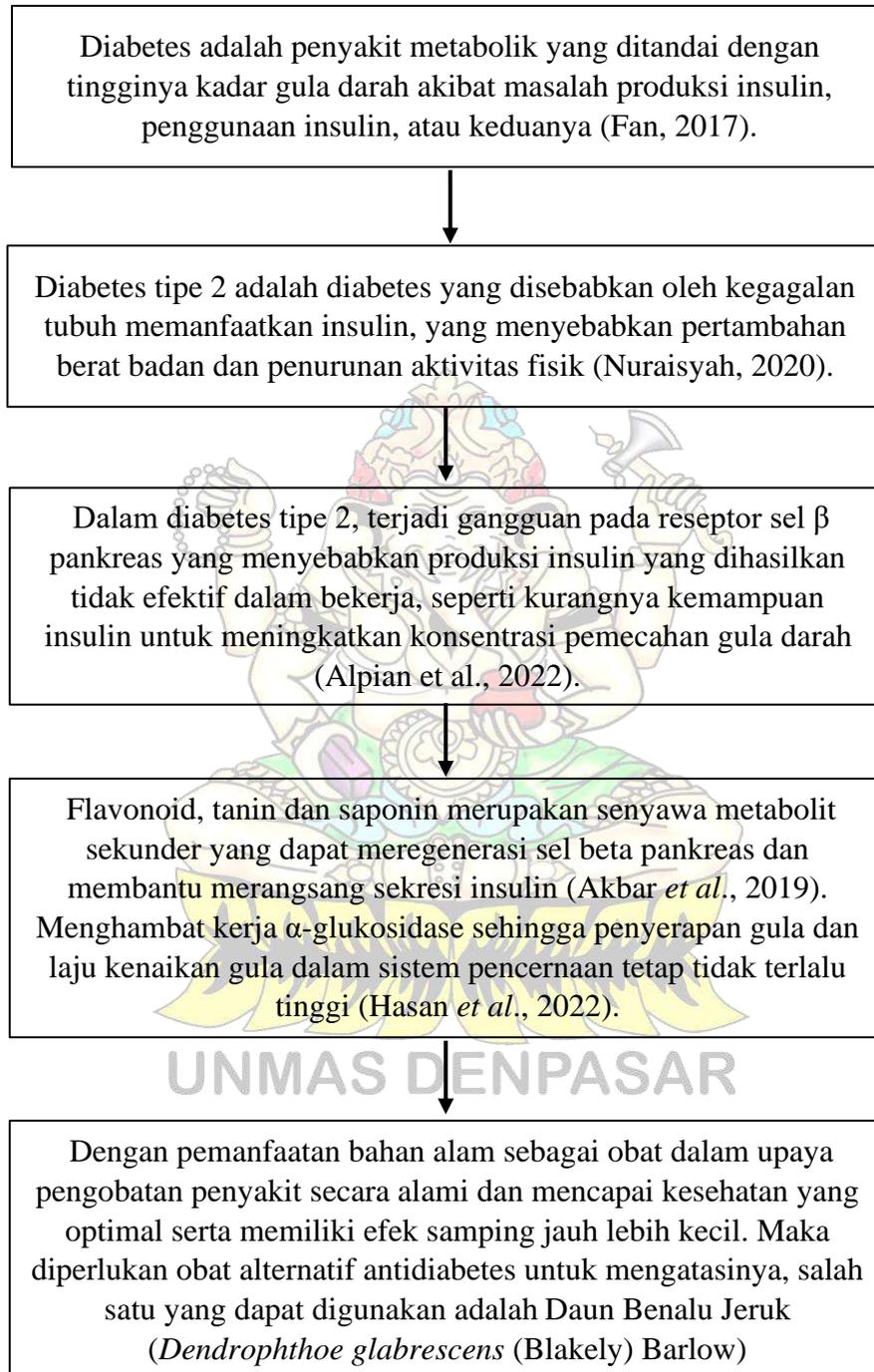
*windows 26* dengan taraf kepercayaan 95%. Adapun asumsi-asumsi dalam uji statistika sebelum sampel diujikan yaitu:

1. Pengujian normalitas data dengan uji *Shapiro-wilk* karena jumlah  $n < 50$ . Data menunjukkan normal bila nilai  $p > 0,05$ .
2. Pengujian homogenitas data dengan uji *Levene's test* dinyatakan homegen jika  $p > 0,05$ .
3. Pengujian dengan *One-Way* ANOVA digunakan untuk menguji rata-rata/pengaruh perlakuan dari suatu percobaan.
4. Pengujian dengan uji T berpasangan digunakan dalam penelitian karena untuk melihat perbedaan rata-rata kadar gula darah sebelum dan sesudah diberikan perlakuan.
5. Pengujian dengan *post Hoc LSD* digunakan untuk mengetahui apakah suatu kelompok memiliki perbedaan yang signifikan terhadap kelompok lainnya.



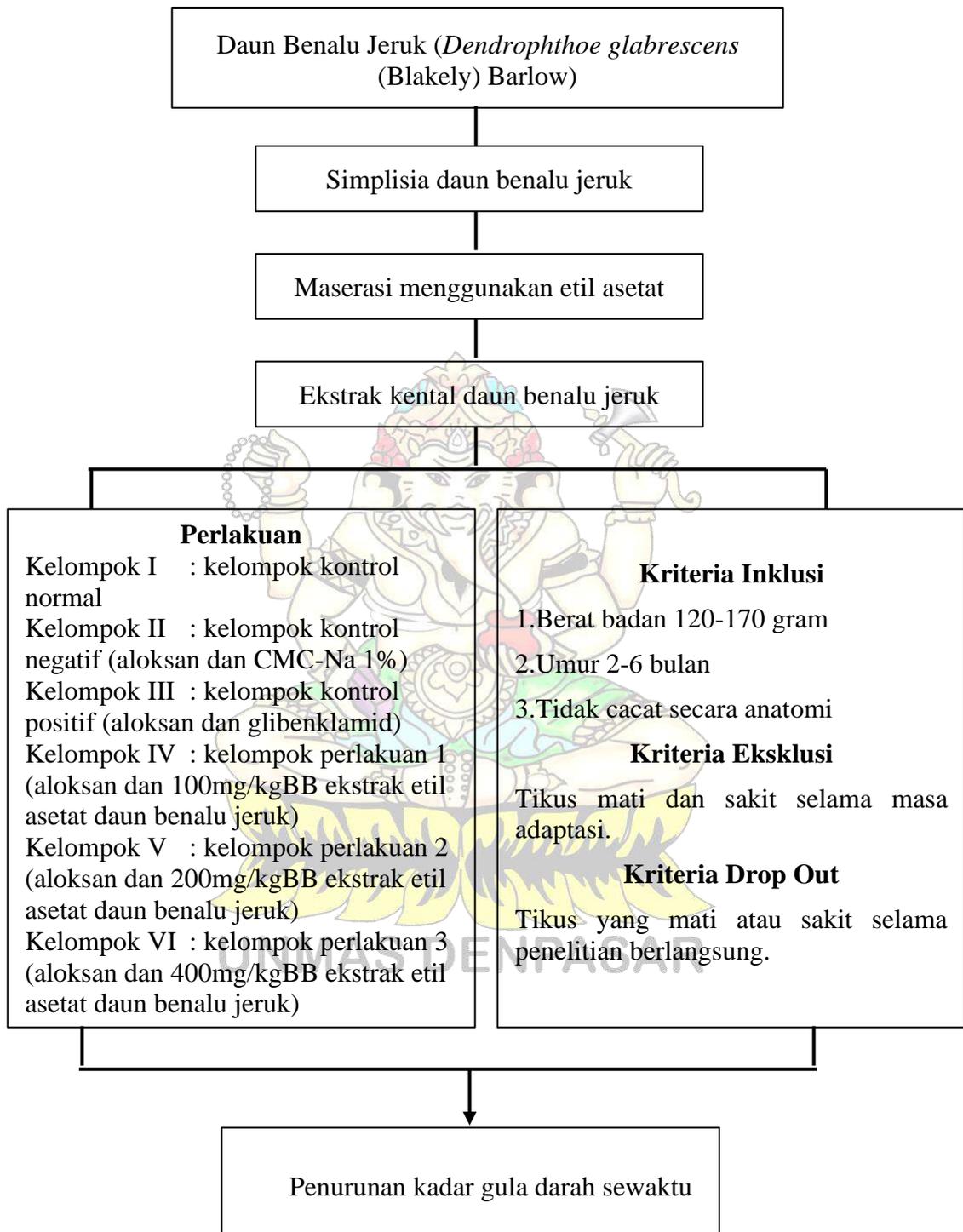
## 2.7 Kerangka Konseptual

### 2.7.1 Kerangka teori



Gambar 2.4 Kerangka Teori

### 2.7.2 Kerangka konsep



Gambar 2.5 Kerangka Konsep

## 2.8 Hipotesis

Ekstrak etil asetat daun benalu jeruk (*Dendrophthoe glabrescens* (Blakely) Barlow) diduga memiliki aktivitas penurunan gula darah (*Rattus novergicus*) pada tikus jantan yang diinduksi aloksan.

