

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Diabetes melitus merupakan penyakit disebabkan oleh gangguan dalam sekresi insulin, glukagon, dan hormon lainnya dan menghasilkan metabolisme karbohidrat dan lemak yang abnormal (Dipiro, 2021). Menurut *International Diabetes Federation* (2021), jumlah penderita diabetes di Indonesia pada tahun 2021 sangat meningkat pesat dalam sepuluh tahun terakhir. Tercatat bahwa penderita diabetes naik sebesar 167% dibanding dengan jumlah penderita diabetes pada tahun 2011 yang mencapai 7,29 juta. Pada tahun 2021, jumlah kematian yang disebabkan diabetes di Indonesia mencapai 236.711 kasus.

Diabetes melitus Tipe 2 adalah penyakit gangguan metabolik yang ditandai oleh kenaikan gula darah akibat penurunan sekresi insulin oleh sel beta pankreas dan gangguan fungsi insulin (resistensi insulin). Resistensi insulin banyak terjadi akibat dari obesitas dan kurangnya aktivitas fisik serta penuaan (Fatimah, 2015). Pada awal perkembangan diabetes melitus tipe 2, sel B menunjukkan gangguan pada sekresi insulin fase pertama, artinya sekresi insulin gagal mengkompensasi resistensi insulin. Apabila tidak ditangani dengan baik, pada perkembangan selanjutnya akan terjadi kerusakan sel-sel B pankreas. Kerusakan sel-sel B pankreas akan terjadi secara progresif seringkali akan menyebabkan defisiensi insulin, sehingga akhirnya penderita memerlukan insulin eksogen.

Peningkatan jumlah penderita DM yang sebagian besar DM tipe 2, Pola gaya hidup masyarakat cenderung mempengaruhi kenaikan angka diabetes melitus tipe 2, dimana pada diabetes melitus tipe 2, sel  $\beta$  tidak mampu melawan resistensi insulin sehingga mengakibatkan munculnya hiperglikemia (Maharani *et al.*, 2023). Sel  $\beta$  pankreas akan dirusak oleh stres oksidatif yang disebabkan oleh radikal bebas atau spesies oksigen reaktif (ROS) (Azizah *et al.*, 2019). Stres oksidatif yang dialami oleh penderita diabetes akan menyebabkan peningkatan pembentukan

*Reactive Oxygen species* (ROS) di dalam mitokondria, hal ini akan menimbulkan kerusakan oksidatif berupa komplikasi diabetes.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh (Priscilia *et al.*, 2022). Pengobatan diabetes melitus menggunakan OHO (*Obat Hipoglikemik Oral*). Pada penderita diabetes tipe 2 yang mendapat antidiabetes oral, salah satu yang sering digunakan di Indonesia adalah golongan sulfonilurea yaitu glibenklamid. Secara umum obat ini merupakan antidiabetik oral yang baik untuk terapi diabetes tipe 2.

Pengobatan menggunakan tanaman obat herbal dikenal dan diketahui oleh masyarakat Indonesia sejak zaman dahulu. Banyak tanaman obat herbal yang sudah dilaporkan mempunyai efek terapi untuk beberapa penyakit, namun pengetahuan tentang khasiat dan keamanan tanaman obat herbal ini kebanyakan hanya bersifat empiris dan belum diuji secara ilmiah. Penggunaan tanaman obat sebagai obat tradisional secara umum dinilai lebih aman dibandingkan obat modern, hal ini disebabkan karena obat tradisional memiliki efek samping yang relatif sedikit dari pada obat modern (Auliah *et al.*, 2019).

Salah satu tanaman yang memiliki potensi sebagai antidiabetes adalah benalu jeruk. Benalu jeruk (*Dendrophthoe glabrescens* (Blakely) Barlow) merupakan tumbuhan parasit terhadap inang tempat tumbuhnya. Walaupun benalu bersifat parasit namun benalu dapat berpotensi sebagai tanaman obat. Bagian tanaman yang umum digunakan pada benalu yang dipercaya berkhasiat sebagai *herba medicina* adalah bagian daun benalu (Feronika ndruru & Kosasih, 2019). Berdasarkan skrining fitokimia yang telah dilakukan oleh (Udayani *et al.*, 2023). Tanaman daun benalu jeruk menunjukkan hasil positif alkaloid, steroid, triterpenoid, flavonoid, saponin dan tanin dan ditunjukkan aktivitas antioksidan yang tergolong sangat kuat.

Kandungan senyawa aktif seperti flavonoid memiliki sifat perlindungan terhadap kerusakan sel beta, yang merupakan sel yang penghasil insulin serta dapat mengembalikan sensitivitas reseptor insulin. Selain itu, flavonoid mampu mencegah pembentukan rantai AGE (*Advanced Glycosylation End Product*) yang dapat menyebabkan perubahan patologis akibat tingginya kadar gula darah, sehingga memberikan efek yang menguntungkan pada penderita diabetes melitus (Lilyawati *et al.*, 2019). Flavonoid juga dapat menghambat penyerapan insulin, dan

mengatur aktivitas enzim dalam jalur metabolisme karbohidrat. Senyawa flavonoid ini memiliki aktivitas dalam mengatur glukosa-6-posfat dan fosfoenol piruvat dalam jalur metabolisme glukosa (Ejiofor, 2018).

Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan hewan uji yaitu tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*). Aloksan adalah agen penginduksi agen diabetogenik. Dalam darah, aloksan berikatan dengan GLUT-2 yang merupakan transporter glukosa, yang memfasilitasi masuknya aloksan ke dalam sitoplasma sel  $\beta$  pankreas (Dewi *et al.*, 2014). Mekanisme kerja aloksan adalah dengan menginduksi pembentukan radikal bebas sehingga merusak sel pankreas yang berfungsi menghasilkan insulin. Uji coba *in vivo* memiliki peran penting terutama dalam pemberian intervensi dosis ekstrak tanaman terhadap kadar glukosa plasma hewan coba (Al-Awar *et al.*, 2016).

Penelitian terkait ekstrak etanol 80% daun benalu jeruk (*Dendrophthoe glabrescens* (Blakely) Barlow) perlu dilakukan untuk melihat pengaruhnya terhadap penurunan kadar gula darah pada tikus putih jantan yang diinduksi aloksan. Penelitian ini berupaya untuk melakukan pengujian apakah terdapat efek penurunan kadar gula darah dari pemberian ekstrak etanol 80% daun benalu jeruk pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan.

## 1.2. Rumusan Masalah

Dari latar belakang diatas maka dapat dirumuskan permasalahan sebagai berikut:

Apakah pemberian ekstrak etanol 80% daun benalu jeruk (*Dendrophthoe glabrescens* (Blakely) Barlow ) dapat menurunkan kadar gula darah pada tikus putih jantan (*Rattus novergicus*) yang diinduksi aloksan?

## 1.3 Tujuan Penelitian

Untuk mengetahui potensi pemberian ekstrak etanol 80% daun benalu jeruk (*Dendrophthoe glabrescens* (Blankey) Barlow) terhadap penurunan kadar gula darah pada tikus putih jantan (*Rattus novergicus*) yang diinduksi aloksan.

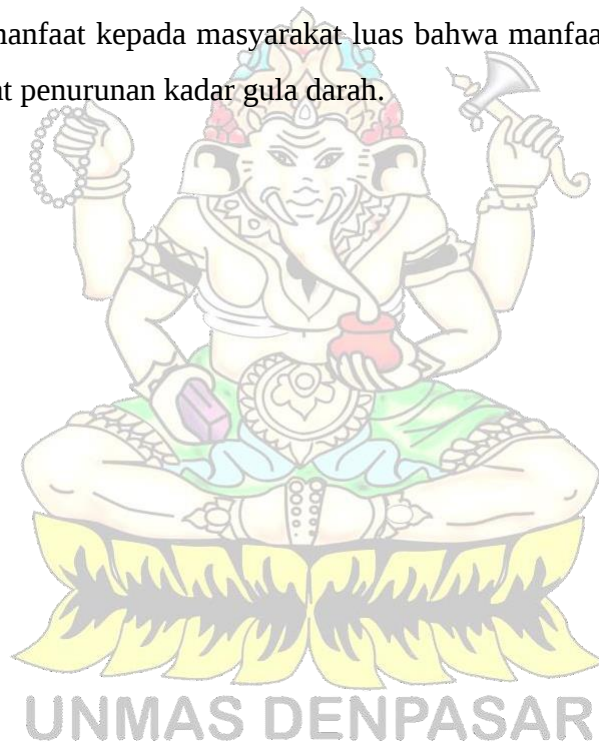
## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Manfaat teoritis**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi bagi perkembangan ilmu pengetahuan khususnya di bidang farmakologi dan bahan alam bahwa potensi pengobatan alternatif khususnya ekstrak etanol 80% daun benalu jeruk dapat menurunkan kadar gula pada darah.

### **1.4.2 Manfaat praktis**

Penelitian ini diharapkan setelah melalui beberapa uji dapat memberikan informasi serta manfaat kepada masyarakat luas bahwa manfaat dari daun benalu jeruk sebagai obat penurunan kadar gula darah.



## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Tanaman Benalu Jeruk (*Dendrophthoe glabrescens* (Blakely) Barlow)

##### 2.1.1 Klasifikasi tanaman benalu jeruk



Sumber: Dokumen pribadi (2023, Gambar 2.1)

Gambar 2.1 Tanaman Daun Benalu Jeruk

|             |                                                     |
|-------------|-----------------------------------------------------|
| Kingdom     | : Plantae (Tumbuhan)                                |
| Subkingdom  | : Tracheobionta (Tumbuhan berpembuluh)              |
| Superdivisi | : Spermatophyta (Menghasilkan biji)                 |
| Divisi      | : Magnoliophyta (Tumbuhan berbunga)                 |
| Kelas       | : Magnoliopsida (Berkeping dua/dikotil)             |
| Ordo        | : Santales R. Br. ex Bercht. & J. Presl             |
| Suku        | : Loranthaceae Juss.                                |
| Marga       | : <i>Dendrophthoe</i> Mart.                         |
| Jenis       | : <i>Dendrophthoe glabrescens</i> (Blakely) Barlow) |

(Wiguna *et al.*, 2023)

### 2.1.2 Deskripsi tanaman benalu jeruk

Daun benalu jeruk (*Dendrophthoe glabrescens* (Blakely) Barlow) adalah salah satu tumbuhan yang termasuk anggota famili *Loranthaceae* yang hidup pada tumbuhan inangnya yaitu tumbuhan jeruk sebagai parasit (Feronika ndruru & Kosasih, 2019). Daun pada benalu jeruk saat masih muda berwarna hijau dengan tekstur yang halus dan ketika daun benalu jeruk sudah tua akan berubah menjadi warna coklat dengan tekstur daun yang kasar. Daun benalu jeruk memiliki pertulangan daun yang sejajar dengan permukaan rata, memiliki bunga yang berbentuk ramping seperti terompet dan memiliki buah berwarna coklat bentuk bulat seperti peluru dengan ujung buah yang khas terdapat luka.

### 2.1.3 Kandungan kimia daun benalu jeruk

Kandungan senyawa metabolit sekunder dari daun benalu jeruk (*Dendrophthoe glabrescens* (Blakely) Barlow) memiliki fungsi yang berbeda tergantung pada inangnya. Daun benalu bersifat sebagai tumbuhan parasit menempel pada tanaman jeruk yang dapat mengambil nutrient dan senyawa yang terkandung pada inangnya. Dari hasil skrining fitokimia daun benalu jeruk (*Dendrophthoe glabrescens* (Blakely) Barlow) menunjukkan adanya kandungan alkaloid, saponin, flavonoid dan tannin (Feronika ndruru & Kosasih, 2019).

### 2.1.4 Manfaat daun benalu jeruk

Senyawa-senyawa fenolik yang terdapat 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 (Sembiring *et al.*, 2016).

## 2.2 Diabetes Melitus

Diabetes melitus merupakan penyakit disebabkan oleh gangguan dalam sekresi insulin, glukagon, dan hormon lainnya dan menghasilkan metabolisme karbohidrat dan lemak yang abnormal. Insulin itu sendiri merupakan hormon yang mengatur keseimbangan gula darah di dalam tubuh (Khairani, 2018).

Menurut *International Diabetes Federation*, jumlah penderita diabetes di Indonesia pada tahun 2021 sangat meningkat pesat dalam sepuluh tahun terakhir. Tercatat bahwa penderita diabetes naik sebesar 167% dibanding dengan jumlah penderita diabetes pada tahun 2011 yang mencapai 7,29 juta. Pada tahun 2021, jumlah kematian yang disebabkan diabetes di Indonesia mencapai 236.711 kasus. (IDF, 2021).

Diabetes melitus (DM) disebabkan oleh gangguan metabolisme yang terjadi pada organ pankreas yang ditandai dengan peningkatan gula darah atau sering disebut dengan kondisi hiperglikemia yang disebabkan karena menurunnya jumlah insulin dari pankreas. Penyakit diabetes melitus dapat menimbulkan berbagai komplikasi baik makrovaskuler maupun mikrovaskuler (Lestari *et al.*, 2021)

Diabetes dapat muncul dengan gejala antara lain poliuria (sering kencing), polidipsia (sering merasa haus), dan polifagia (sering merasa lapar), serta penurunan berat badan yang tidak diketahui penyebabnya. Gejala penderita diabetes melitus lain adalah keluhan lemah badan dan kurangnya energi, kesemutan di tangan atau kaki, gatal, mudah terkena infeksi bakteri atau jamur, penyembuhan luka yang lama, dan mata kabur (Lestari *et al.*, 2021)

### **2.2.1 Definisi diabetes melitus tipe II**

Diabetes melitus tipe 2 adalah penyakit gangguan metabolik yang di tandai oleh kenaikan gula darah akibat penurunan sekresi insulin oleh sel beta pankreas atau gangguan fungsi insulin (resistensi insulin). Kadar insulin mungkin sedikit menurun atau berada dalam rentang normal. Karena insulin tetap dihasilkan oleh sel-sel beta pankreas, maka diabetes melitus tipe II dianggap sebagai non insulin dependent diabetes melitus. Diabetes tipe 2 pada umumnya terjadi pada orang dewasa, akan tetapi saat ini prevalensi remaja dan juga anak-anak meningkat. Diabetes tipe 2 ini terjadi karena terganggunya sekresi insulin akibat dari kelainan pada sel  $\beta$  pankreas.

Diabetes melitus tipe 2 bukan disebabkan oleh kurangnya sekresi insulin, namun karena sel sel sasaran insulin gagal atau tidak mampu merespon insulin secara normal. Keadaan ini lazim disebut sebagai “resistensi insulin”. Resistensi

insulin banyak terjadi akibat dari obesitas dan kurangnya aktivitas fisik serta penuaan (Fatimah, 2015)

Gejala utama pada diabetes melitus tipe 2 adalah adanya gangguan sekresi insulin atau resistensi insulin. Gangguan sekresi insulin disebabkan oleh berkurangnya respon utama terhadap glukosa. Terdapat dua faktor risiko diabetes melitus tipe 2, yaitu faktor risiko yang sifatnya bisa diubah oleh diri kita dan faktor risiko yang tak dapat diubah oleh kita. Faktor yang bisa diubah seperti gaya hidup seperti makanan yang dikonsumsi, pola istirahat, aktivitas fisik dan manajemen stress. Faktor yang tak dapat diubah diantaranya usia serta genetika (Utomo *et al.*, 2020).

### 2.2.2 Mekanisme diabetes melitus tipe II

Diabetes melitus adalah kondisi yang terjadi karena kurangnya insulin, entah secara relatif maupun absolut. Defisiensi insulin dapat terjadi melalui tiga mekanisme berikut (Fatimah, 2015):

- 1) Kerusakan sel-sel B pankreas akibat pengaruh eksternal, seperti paparan virus, zat kimia, dan faktor lainnya.
- 2) Penurunan sensitivitas atau jumlah reseptor glukosa di pankreas.
- 3) Penurunan sensitivitas atau kerusakan reseptor insulin pada jaringan perifer.

Dalam patofisiologi diabetes melitus tipe 2, terdapat beberapa faktor yang berperan, yaitu (Fatimah, 2015):

- 1) Resistensi insulin: Ini merupakan kondisi di mana sel-sel tubuh tidak mampu merespons insulin secara normal. Diabetes melitus tipe 2 tidak disebabkan oleh kurangnya produksi insulin, tetapi oleh ketidakmampuan sel-sel sasaran insulin untuk merespons dengan baik. Hal ini sering disebut sebagai "resistensi insulin." Resistensi insulin sering kali berkaitan dengan obesitas, kurangnya aktivitas fisik, dan faktor penuaan.
- 2) Disfungsi sel B pankreas: Pada penderita diabetes melitus tipe 2, terdapat masalah dalam fungsi sel-sel B pankreas yang menghasilkan insulin. Pada awal perkembangan penyakit ini, terjadi gangguan pada sekresi

insulin fase pertama, yang berarti bahwa sekresi insulin tidak mampu mengatasi resistensi insulin. Jika tidak ditangani dengan baik, gangguan ini dapat menyebabkan kerusakan progresif pada sel-sel B pankreas.

### 2.2.3 Obat antidiabetes

Untuk diabetes melitus terdapat dua cara penatalaksanaan, yaitu dengan pengobatan farmakologi dan non farmakologi. Penderita diabetes melitus dalam penatalaksanaan farmakologi mendapatkan pengobatan seperti terapi insulin atau mengonsumsi obat diabetes. Penatalaksanaan pengobatan non farmakologi diabetes melitus yaitu dengan mengatur pola makan serta olah raga atau aktivitas fisik. 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><br>(chlorpropamide, tolazamide, dan tolbutamide)<br><i>second-generation</i><br>(glyburide, glipizide, and glimepiride) | Meningkatkan sekresi insulin dengan berikatan dengan reseptor sulfonylurea SUR1 pada sel beta pankreas.                                                                                            |
| <i>Thiazolidinediones</i><br>(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 (GLP1-RAs)</i> | Dulaglutide, exenatide, exenatide XR, lixisenatide, liraglutide, dan semaglutide                                                                | Meningkatkan sekresi dan menekan sekresi glukagon postprandial yang tinggi secara tidak wajar, mengurangi produksi glukosa hati,                                                                   |

| Golongan                                          | Contoh                                                         | Mekanisme                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                   | stimulate insulin                                              | 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 dan merangsang sekresi insulin dari sel beta pankreas dengan berikatan dengan situs yang berdekatan dengan reseptor sulfonilurea                                                                                       |

Sumber:(Dipiro, 2021).

#### 2.2.4 Stres oksidatif

Stres oksidatif adalah suatu kondisi yang disebabkan oleh adanya peningkatan produksi radikal bebas atau berkurangnya aktivitas pertahanan antioksidan atau keduanya. Kondisi ini dikenal dengan istilah *reactive oxygen species* (ROS) dan *reactive nitrogen species* (RNS). Kondisi stress oksidatif yang diinduksi hiperglikemia pada diabetes melitus dikaitkan dengan peningkatan apoptosis sel endotel secara in vitro dan in vivo yang ditunjukkan dengan adanya peningkatan pembentukan radikal bebas dan penurunan kapasitas antioksidan.

Hiperglikemia akan merangsang over produksi superoksida pada mitokondria dan overproduksi *nitric acid* (NO), dimana produksi superoksida berlebih yang disertai dengan peningkatan NO dapat merusak DNA dan menghasilkan disfungsi endotel yang mengakibatkan komplikasi pada diabetes melitus. Adanya asam lemak berlebih atau pada kondisi hiperlipidemia juga dapat menyebabkan overproduksi ROS yang selanjutnya dapat mengakibatkan kerusakan DNA mitokondria dan malfungsi dari sel  $\beta$ -pankreas yang akan berdampak pada munculnya stress oksidatif pada diabetes (Prawitasari, 2019).

#### 2.2.5 Antioksidan pada diabetes melitus tipe II

##### 1) Flavonoid pada diabetes melitus

Flavonoid memiliki sifat perlindungan terhadap kerusakan sel beta, yang merupakan sel yang penghasil insulin serta dapat mengembalikan sensitivitas reseptor insulin. Selain itu, flavonoid mampu mencegah pembentukan rantai AGE (*Advanced Glycosylation End Product*) yang dapat menyebabkan perubahan patologis akibat tingginya kadar gula darah, sehingga memberikan efek yang menguntungkan pada penderita diabetes melitus (Lilyawati *et al.*, 2019). Dalam konteks diabetes, flavonoid juga dapat signifikan meningkatkan aktivitas enzim antioksidan dan memiliki kemampuan untuk meregenerasi sel beta pankreas yang rusak sehingga dapat mengatasi kekurangan insulin (Lilyawati *et al.*, 2019). Senyawa flavonoid ini memiliki aktivitas dalam mengatur glukosa-6-fosfat dan fosfoenol piruvat dalam jalur metabolisme glukosa (Ejiofor, 2018).

## 2) Tanin pada diabetes melitus

Tanin merupakan antioksidan yang berpotensi dalam menurunkan gula darah pada tipe diabetes 1 dan 2 (Raymond Elbert Budianto, 2020). Tanin dapat memperlambat penyerapan glukosa dalam usus dengan mekanisme sebagai astringen yang melindungi permukaan usus (Lilyawati *et al.*, 2019). Ini terjadi dengan mengendapkan protein pada lapisan lendir usus, sehingga mampu membungkus usus dan memperlambat penyerapan glukosa yang menyebabkan peningkatan kadar glukosa dalam darah tidak terlalu cepat pada penderita diabetes. Selain itu, tanin dan flavonoid yang merupakan senyawa antioksidan, dapat mengurangi stres oksidatif pada penderita diabetes (Hasan *et al.*, 2022).

## 3) Saponin pada diabetes melitus

Saponin memiliki kemampuan untuk menurunkan kadar gula darah dengan cara menghambat aktivitas enzim  $\alpha$ -glukosidase, yang memiliki peran dalam mengubah karbohidrat menjadi glukosa (Raymond Elbert Budianto, 2020). Sifat penghambatan enzim  $\alpha$ -glukosidase inilah yang membuat saponin efektif sebagai agen antidiabetes. Enzim  $\alpha$ -glukosidase berperan dalam mengkonversi karbohidrat menjadi glukosa, sehingga jika aktivitasnya dihambat oleh saponin, maka kadar glukosa dalam darah dapat menurun, menghasilkan efek hipoglikemik (penurunan kadar gula dalam darah) (Sutria K. Tumbel, 2019). Selain itu, saponin juga dapat mengubah struktur membran sel saat bergabung dengan sel, membuatnya menjadi lebih permeabel dari pada membran aslinya. Ini dapat meningkatkan permeabilitas usus kecil, yang pada gilirannya meningkatkan penyerapan zat yang sebelumnya mungkin tidak terserap dengan baik dan mengganggu fungsi normal usus. Pengaruh saponin terhadap struktur membran sel juga dapat menghambat absorpsi molekul zat gizi yang lebih kecil yang seharusnya terserap dengan cepat, seperti glukosa. (Fiana & Oktaria, 2016).

### 2.3 Ekstraksi

Ekstraksi merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi terhadap kandungan senyawa bioaktif dalam ekstrak, karena secara langsung berpengaruh pada proses ekstraksi senyawa fitokimia dalam tanaman. Perbedaan metode ekstraksi juga dapat mengakibatkan adanya interaksi antara pelarut dan senyawa terlarut dengan sifat polaritas yang sama. Ekstrak adalah sediaan pekat yang diperoleh dengan cara mengekstraksi zat aktif dengan menggunakan pelarut yang sesuai, kemudian semua atau hampir semua pelarut diuapkan dan massa atau serbuk yang tersisa diperlakukan sedemikian, hingga memenuhi baku yang ditetapkan. 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). Metode ekstraksi dibedakan menjadi 2 macam metode yaitu, metode cara dingin dan metode cara panas (Aji *et al.*, 2018)

#### a) Ekstraksi cara dingin

1. Maserasi adalah proses pengekstrakan simplisia dengan menggunakan pelarut beberapa kali pengocokan atau pengadukan pada suhu kamar. Keuntungan ekstraksi dengan cara maserasi adalah pengerjaan dan peralatan yang digunakan sederhana, sedangkan kerugiannya yaitu cara pengerjaannya yang lama, membutuhkan pelarut yang banyak dan penyarian kurang sempurna (Dewantoro *et al.*, 2022).
2. Perkolasi merupakan proses melewati pelarut organik pada sampel sehingga pelarut akan membawa senyawa organik bersama-sama pelarut. Efektivitas dari proses ini hanya akan lebih besar untuk senyawa organik yang sangat mudah larut dalam pelarut yang digunakan. Prosedur ini paling sering digunakan untuk mengekstrak bahan aktif dalam pembuatan tingtur dan ekstrak cair (Dewantoro *et al.*, 2022).

b) Ekstraksi cara panas

1. Sokletasi merupakan metode ekstraksi yang mengekstraksi pelarut cair organik yang dilakukan secara berulang-ulang pada suhu tertentu dengan jumlah pelarut tertentu. Pelarut yang digunakan harus disesuaikan dengan tingkat kepolaran ekstrak yang ingin diperoleh (Dewantoro *et al.*., 2022).
2. Refluks adalah ekstraksi dengan pelarut pada temperatur titik didihnya selama waktu tertentu dan dalam jumlah pelarut terbatas yang relatif konstan dengan adanya pendingin balik (Dewantoro *et al.*., 2022).
3. Infusa adalah ekstraksi menggunakan pelarut air pada temperatur penangas air (bejana infus tercelup dalam penangas air mendidih, temperatur terukur 90 °C) selama 15 menit tertentu (15-20 menit). Metode ini menghasilkan larutan encer dari komponen yang mudah larut dari simplisia (Dewantoro *et al.*., 2022).
4. Dekokta adalah ekstraksi dengan pelarut air pada temperatur 90 °C selama 30 menit. Metode ini digunakan untuk ekstraksi konstituen yang larut dalam air dan konstituen yang stabil terhadap panas (Dewantoro *et al.*., 2022).
5. Digesti adalah maserasi dengan pengadukan kontinyu pada temperatur lebih tinggi dari temperatur ruang (umumnya 25-30°C) (Dewantoro *et al.*., 2022).

### 2.3.1 Metode maserasi

Maserasi dibedakan mejadi 2 jenis yaitu maserasi kinetik dan maserasi statis. Maserasi statis merupakan proses ekstraksi sederhana tanpa menggunakan pemanasan sehingga metode ini dapat digunakan pada senyawa yang tidak tahan pemanasan (Maria Ulfa *et al.*, 2023). Maserasi kinetik adalah proses ekstraksi dengan pengadukan yang stabil. Pada proses ekstraksi terdapat beberapa faktor yang mempengaruhi hasil salah satunya ukuran partikel simplisia dan lama ekstraksi. Ekstrak direndam dengan pelarut yang sesuai dan didiamkan dalam

waktu tertentu. Adapun variasi dari proses maserasi yaitu 12 jam, 24 jam, 30 jam dan 36 jam (Asworo & Widwastuti, 2023).

### 2.3.2 Pelarut etanol

Biasanya, dalam proses pemilihan pelarut ekstraksi, digunakan prinsip "*like dissolve like*" di mana senyawa yang tidak memiliki sifat polar akan terlarut dengan baik dalam pelarut yang juga tidak memiliki sifat polar, sedangkan senyawa yang memiliki sifat polar akan lebih mudah larut dalam pelarut yang juga bersifat polar. Hal ini berdampak pada hasil ekstraksi diperoleh (Sari & Melda, 2017). Syarat pelarut yang akan digunakan pada proses ekstraksi adalah memiliki kemampuan melarutkan senyawa aktif yang diekstraksi, tidak toksik serta bersifat inert (Salsabila *et al.*, 2022). Etanol merupakan salah satu pelarut yang bersifat polar dan memiliki toksisitas yang rendah. Pada proses ekstraksi semakin banyak jumlah pelarut yang ditambahkan, maka tekanan yang diberikan semakin besar, sehingga proses maserasi yang terjadi semakin besar pula dan menyebabkan ekstrak yang dihasilkan semakin banyak (Maria Ulfa *et al.*, 2023).

### 2.4 Glibenklamid

Glibenklamid merupakan obat anti-diabetika golongan sulfoniurea. Glibenklamid mempunyai efek farmakologi jangka pendek dan panjang seperti golongan sulfoniurea pada umumnya. Selama pengobatan jangka pendek, glibenklamid dapat meningkatkan sekresi insulin dari sel beta  $\beta$  pulau Langerhans, sedangkan pada golongan jangka panjang efek utamanya adalah meningkatkan efek insulin terhadap jaringan perifer dan penurunan pengeluaran glukosa dari hati (efek ekstra pankreatik). Glibenklamid oral menurunkan kadar glukosa darah pada diabetes non insulin dependen dan tidak pada diabetes insulin independen mekanisme kerjanya secara pasti tidak diketahui (Kulsum *et al.*, 2022).

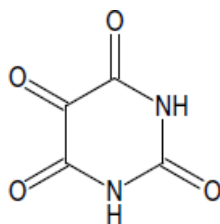
## 2.5 Gula Darah

Gula darah, juga dikenal sebagai gula darah yang termasuk monosakarida yang menjadi sumber utama karbon untuk hewan dan tumbuhan (Djakani *et al.*, 2013). Glukosa yang tersimpan dalam tubuh disimpan dalam bentuk glikogen dan beredar dalam plasma darah. Glukosa memiliki peran penting dalam otak dan digunakan sebagai bahan bakar dalam berbagai proses metabolisme. Gula darah adalah glukosa yang beredar dalam darah dan berasal dari karbohidrat dalam makanan, kemudian disimpan sebagai glikogen di hati dan otot.

Kadar gula darah dipengaruhi oleh hormon insulin dan glukagon yang dihasilkan oleh pankreas. Nilai referensi untuk kadar gula darah dalam serum atau plasma adalah sekitar 70-110 mg/dL. Setelah makan (*post prandial*), kadar gula darah dua jam setelah makan seharusnya kurang dari 140 mg/dL, dan kadar gula darah sewaktu (tanpa puasa) seharusnya kurang dari 110 mg/dL.

Terdapat dua faktor yang memengaruhi kadar gula dalam tubuh seseorang. Faktor pertama adalah faktor endogen, termasuk hormon seperti insulin, glukagon, dan kortisol, yang berperan dalam regulasi reseptor sel di hati dan otot. Faktor kedua adalah faktor eksogen, termasuk jumlah dan jenis makanan yang dikonsumsi. Penelitian juga menunjukkan bahwa karakteristik individu seperti jenis kelamin, usia, dan riwayat keluarga dengan diabetes, serta faktor diet seperti konsumsi kalori dan jenis makanan, dapat memengaruhi kadar gula darah seseorang (Rosares *et al.*, 2022).

## 2.6 Aloksan



Sumber: Dewi (2014, Gambar 2.2)

Gambar 2.2 Struktur Kimia Aloksan

Pemberian aloksan dapat mengakibatkan kerusakan pada sel  $\beta$  pankreas, beberapa hari setelah aloksan diberikan. Aloksan adalah agen penginduksi agen diabetogenik. Dalam darah, aloksan berikatan dengan GLUT-2 yang merupakan transporter glukosa, yang memfasilitasi masuknya aloksan ke dalam sitoplasma sel  $\beta$  pankreas. Penelitian *in vitro* menunjukkan bahwa aloksan memicu pelepasan ion kalsium dari mitokondria, yang mengganggu proses oksidasi sel. Keluarnya ion kalsium dari mitokondria menyebabkan ketidakseimbangan dalam homeostasis, yang merupakan tahap awal dari kematian sel. Peningkatan konsentrasi ion kalsium dapat mempercepat kerusakan sel  $\beta$  pankreas (Dewi *et al.*, 2014).

## 2.7 Tikus

### 2.7.1 Deskripsi tikus

Tikus *Rattus* adalah hewan percobaan yang sering digunakan dalam penelitian ilmiah. Hewan ini memiliki banyak sifat yang sudah diketahui, mudah dalam perawatan, dan cocok untuk berbagai jenis penelitian. Tikus memiliki masa hidup hingga 3,5 tahun dan pertumbuhan rata-rata sekitar 5 gram per hari. Dibandingkan dengan tikus lainnya, tikus laboratorium memiliki perkembangan yang lebih cepat, tidak mengikuti musim kawin, dan memiliki tingkat reproduksi yang tinggi. Mereka dapat hidup selama 2-3 tahun, memiliki masa reproduksi aktif selama satu tahun, dan masa kehamilan sekitar 20-22 hari (Purwo Sri Rejeki *et al.*, 2018).

### 2.7.2 Klasifikasi tikus



Sumber: Dokumen Pribadi (2023, Gambar 2.3)

Gambar 2.3 Tikus Putih Jantan

Berikut diuraikan klasifikasi sistem orde tikus (Purwo Sri Rejeki *et al.*, 2018).

1. Kingdom : animalia
2. Filum : chordate
3. Kelas : mamalia
4. Ordo : rodentia
5. Famili : murinane
6. Genus : rattus
7. Spesies : rattus norvegicus

### 2.8 Metode Penelitian Eksperimental

Penelitian eksperimen atau percobaan (*experimental research*) adalah suatu penelitian dengan melakukan kegiatan percobaan (*experiment*), yang bertujuan untuk mengetahui gejala atau pengaruh yang timbul, sebagai akibat dari adanya perlakuan tertentu atau eksperimen. Ciri khusus dari penelitian eksperimen adalah adanya percobaan atau *trial* atau *intervensi*. Dari perlakuan tersebut diharapkan terjadi pengaruh atau perubahan terhadap variabel yang lain (Notoatmodjo, 2013). Tujuan utama penelitian eksperimen adalah untuk menyelidiki kemungkinan saling berhubungan sebab akibat dengan cara mengadakan intervensi atau mengenakan perlakuan kepada satu atau lebih kelompok eksperimen, kemudian hasil (akibat)

dari intervensi tersebut dibandingkan dengan kelompok yang tidak dikenakan perlakuan (kelompok kontrol) (Notoatmodjo, 2013).

## 2.9 Analisis Statistik

Uji statistik merupakan salah satu cabang ilmu matematika yang mampu membantu banyak kehidupan manusia baik dalam bidang bisnis, pendidikan maupun pengambilan keputusan atau kesimpulan. Statistik merupakan sekumpulan cara atau aturan yang berkaitan dengan pengumpulan data, pengolahan atau analisis data yang diperoleh dalam bentuk angka. Dalam sebuah penelitian statistik sangat penting karena berkaitan dengan penarikan kesimpulan dari hipotesis penelitian (Robin *et al.*, 2022).

### 2.9.1 Statistik Parametrik

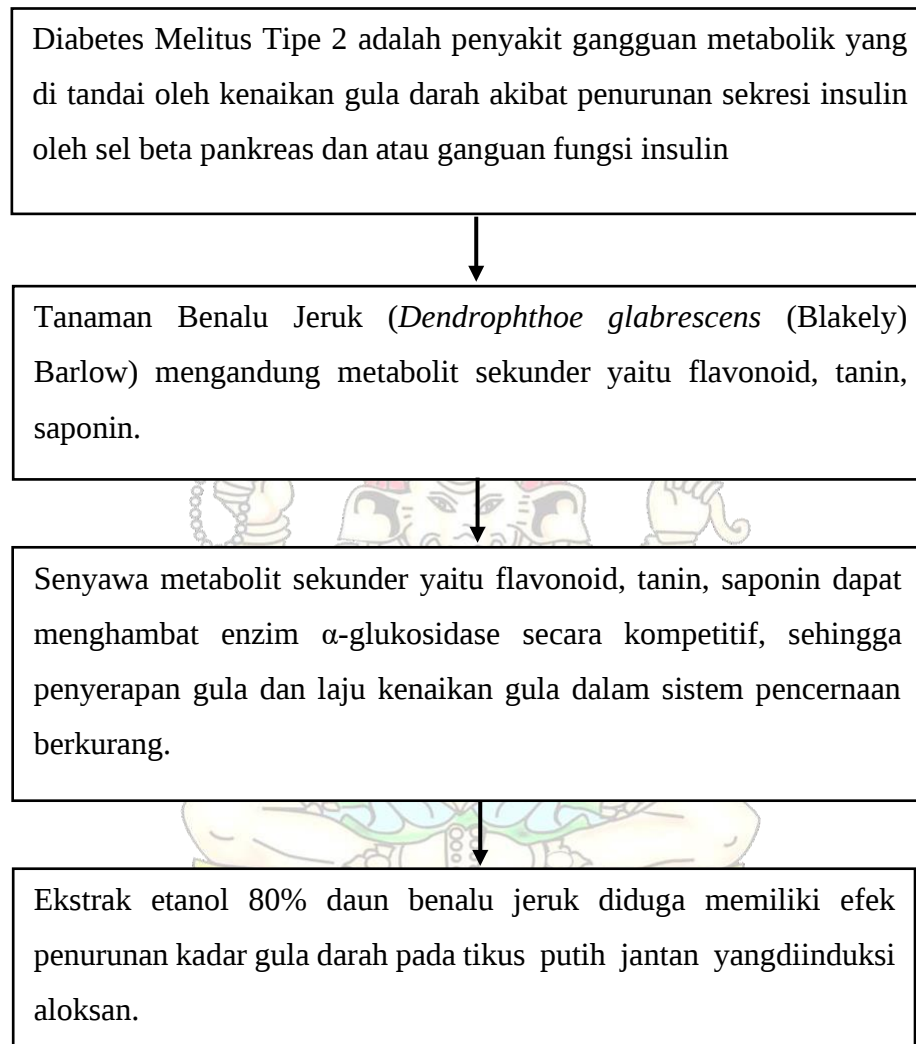
Analisis statistik parametrik digunakan untuk menganalisis data dengan syarat bahwa sampel harus terdistribusi normal yang diambil secara random, variabel yang digambarkan berupa skala interval atau rasio. Maka dari itu terlebih dahulu dilakukan uji normalitas. Beberapa uji normalitas yang dapat digunakan adalah *Chi Square*, *Kolmogorov Smirnov*, *Shapiro Wilk*, dan *Jarque Bera*. Pemilihan jenis uji normalitas ditentukan oleh beberapa faktor, salah satunya adalah jumlah data, seperti alasan pemilihan *Shapiro Wilk* dikarenakan jumlah data yang digunakan  $< 50$ . Beberapa jenis statistik inferensial dengan metode parametrik adalah *Independent Sample T test*, *Paired T test*, *One Way ANOVA*, dan *Analisis Regresi* (Muhid, 2019).

### 2.9.2 Statistik Non Parametrik

Metode statistik non-parametrik merupakan metode statistik yang dapat digunakan untuk menganalisis data yang berskala nominal atau ordinal dan tidak terdistribusi normal yang juga merupakan alternatif dari uji parametriknya. Terdapat beberapa jenis uji statistik inferensial dengan mode non-parametrik adalah *Mann-Whitney*, *Wilcoxon*, *Kruskal-wallis*, dan lain – lain (Muhid, 2019).

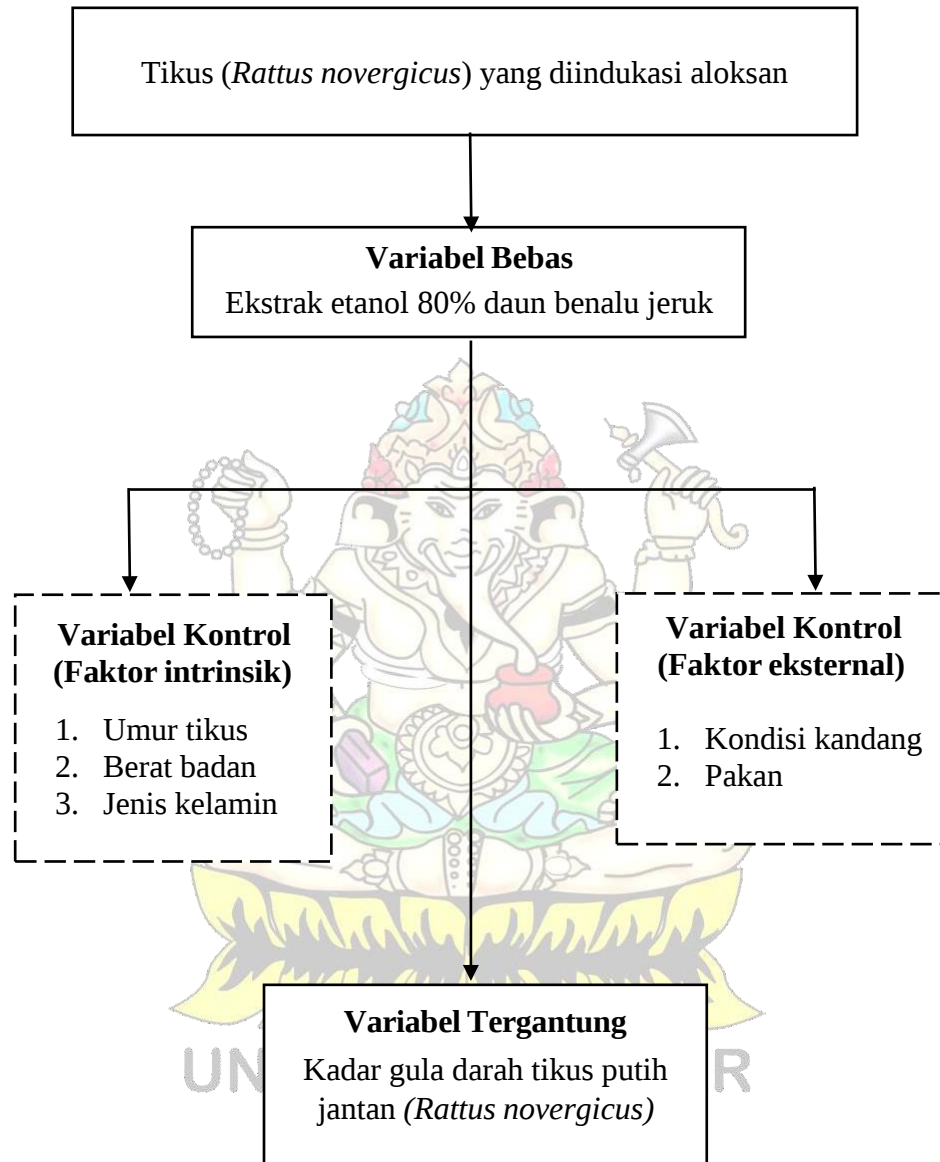
## 2.10 Kerangka Konseptual

### 2.10.1 Kerangka teori



Gambar 2.4 Kerangka Teori

### 2.10.2 Kerangka konseptual



Gambar 2.5 Kerangka Konseptual

**Keterangan:**

= Dianalisis saat penelitian

= Dikendalikan pada saat rancangan penelitian

### 2.11 Hipotesis

Diduga ekstrak etanol 80% daun benalu jeruk (*Dendrophthoe glabrescens* (Blaney) Barlow) memiliki potensi aktivitas terhadap penurunan kadar gula darah pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan.

