

## BAB I

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 1.1. Tumbuhan *Artocarpus altilis*

##### 1.1.1. Klasifikasi Tanaman

Berikut ini merupakan taksonomi dari tanaman sukun :

**Kingdom** : Plantae

**Divisi** : Magnoliophyta

**Sub divisi** : Angiospermae

**Kelas** : Magnoliopsida

**Ordo** : Rosales

**Famili** : Moraceae

**Genus** : *Artocarpus*

**Spesies** : *Artocarpus altilis* (Parkinson ex F.A.Zorn) Fosberg  
(Syamsuhidayat & Hutapea 1991).

Terdapat beberapa sinonim untuk tanaman sukun, yaitu *Artocarpus communis*, *Artocarpus communis* Forst, *breadfruit*, *Artocarpus incisa* L. f., *Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg (Bappenas 2008).

Sebaran tanaman sukun di Kepulauan Indonesia meliputi Sumatera (Aceh, Sumatera Utara, Sumatera Barat, Riau, Nias, Lampung), Pulau Jawa (Kepulauan Seribu, Jawa Barat, Jawa Tengah, Jawa Timur, Yogyakarta, Madura, P. Bawean, Kepulauan Kangean), Bali, Nusa Tenggara Barat, Nusa Tenggara Timur, Sulawesi (Minahasa, Gorontalo, Bone, Makasar, Malino), Maluku (Seram, Buru Kai, Ambon, Halmahera Dan Ternate), dan Papua

(Sorong, Manokwari, pulau-pulau kecil di daerah “Kepala Burung” (Heyne, 1987).

### 1.1.2. Morfologi tanaman

Sukun (*Artocarpus altilis*) merupakan suatu jenis tumbuhan yang dapat tumbuh di daerah beriklim basah tropis. Tumbuhan ini merupakan pohon yang dapat mencapai tinggi sekitar 30 meter, berbatang tegak, bulat, percabangan simpodial, bergetah, merupakan tumbuhan berumah satu (bunga jantan dan betina terletak pada satu pohon). Bunga jantan berbentuk silindrik seperti gada bertangkai antara 3-6 cm. Bunga betina berkelopak menyerupai kerucut ujungnya, berbau lemah dan pendek, putik bercabang dua, sedangkan buahnya berduri lunak merupakan buah majemuk berbentuk bola atau elips, berwarna hijau dengan diameter antara 20-30 cm (Rajendran, 1992).

Tanaman sukun daunnya berwarna hijau, bentuk tunggal berseling, lonjong, ujung runcing, tepi bertoreh, panjang 50-70 cm, lebar 25-50 cm, pertulangan daun menyirip. Daun tanaman sukun ini berganti-ganti, tidak terbagi ketika daun masih muda, daun dewasa sangat tebal, keras, hijau gelap dan kilap di bagian atas, hijau pucat dan kasar di bagian bawah (Siemonsma and Piluek, 1992).

Tanaman sukun dapat digolongkan menjadi sukun yang berbiji disebut *breadnut* dan yang tanpa biji disebut *breadfruit*. Sukun merupakan tanaman tropik sejati, yang dapat tumbuh paling baik di dataran rendah yang panas, namun juga dapat tumbuh di tempat yang basah (Ramdhani 2009). Sukun bukan buah bermusim meskipun biasanya berbunga dan berbuah dua kali

setahun. Kulit buahnya berwarna hijau kekuningan dan terdapat segmen segmen petak berbentuk poligonal. Segmen poligonal ini dapat menentukan tahap kematangan buah sukun (Mustafa 1998).



**Gambar I.1** Tanaman Sukun (*Artocarpus Altilis*)

### 1.1.3. Kandungan dan Khasiat Daun Sukun

Sukun banyak mengandung senyawa kimia yang berkhasiat seperti saponin, polifenol, asam hidrosianat, asetilkolin, tannin, riboflavin, fenol dan flavonoid. Senyawa turunan flavonoidnya adalah artoindonesianin, kuersetin, dan lain-lain (Ramdhani 2009).

Daun *Artocarpus Altilis* dapat diolah untuk pengobatan diabetes melitus, sediakan 3 lembar daun berwarna hijau tua, usahakan yang masih menempel dipohon, bersihkan, rajang lalu keringkan. Siapkan wadah dan air sebanyak 2 liter lalu rebus daun sukun kering hingga airnya tinggal separuh. Selanjutnya tambahkan air 1 Liter dan rebus kembali hingga separuh. Dinginkan dan minum teratur setiap hari.

## 1.2. Diabetes Melitus

Diabetes melitus (DM) dikalangan masyarakat awam sering disebut sebagai kencing manis. DM merupakan penyakit yang disebabkan oleh ketidakmampuan pankreas untuk memproduksi hormon insulin dalam jumlah yang cukup (kekurangan insulin absolut), atau tubuh tidak dapat menggunakan insulin yang telah dihasilkan oleh pankreas secara efektif (kekurangan insulin relatif), atau gabungan dari kedua hal tersebut (Mutschler, E, 1991).

Gejala diabetes adalah adanya rasa haus yang berlebihan, sering kencing terutama malam hari dan berat badan turun dengan cepat. Di samping itu kadang-kadang ada keluhan lemah, mual, muntah, mengantuk, kesemutan pada jari tangan dan kaki, cepat lapar, gatal-gatal, penglihatan kabur, gairah seks menurun, dan luka sukar sembuh. (Mutschler, E, 1991).

Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) mengakui tiga bentuk Diabetes melitus yaitu:

### 1.2.1. Diabetes Melitus Tipe 1

Diabetes mellitus tipe 1 (*Insulin Dependent Diabetes mellitus, IDDM*) adalah diabetes yang terjadi karena berkurangnya rasio insulin dalam sirkulasi darah akibat rusaknya sel beta penghasil insulin pada pulau-pulau Langerhans pankreas. IDDM dapat diderita oleh anak-anak maupun orang dewasa.

Kebanyakan penderita diabetes tipe 1 memiliki kesehatan dan berat badan yang baik saat penyakit ini mulai dideritanya. Selain itu, sensitivitas maupun respons tubuh terhadap insulin umumnya normal pada penderita diabetes tipe ini, terutama pada tahap awal. Penyebab terbanyak dari kehilangan sel beta

pada diabetes tipe 1 adalah kesalahan reaksi autoimunitas yang menghancurkan sel beta pankreas. Reaksi autoimunitas tersebut dapat dipicu oleh adanya infeksi pada tubuh.

Saat ini, diabetes tipe 1 hanya dapat diobati dengan menggunakan insulin, dengan pengawasan yang teliti terhadap tingkat glukosa darah melalui alat monitor pengujian darah. Pengobatan dasar diabetes tipe 1, bahkan untuk tahap paling awal sekalipun, adalah penggantian insulin. Tanpa insulin, ketosis dan diabetes ketoasidosis bisa menyebabkan koma bahkan bisa mengakibatkan kematian. Penekanan juga diberikan pada penyesuaian gaya hidup (diet dan olahraga). Terlepas dari pemberian injeksi pada umumnya, juga dimungkinkan pemberian insulin melalui pompa, yang memungkinkan untuk pemberian masukan insulin 24 jam sehari pada tingkat dosis yang telah ditentukan, juga dimungkinkan pemberian dosis dari insulin yang dibutuhkan pada saat makan. Serta dimungkinkan juga untuk pemberian masukan insulin melalui "*inhaled powder*" (Holt & Hanley 2007).

### **1.2.2. Diabetes Mellitus Tipe 2**

Diabetes mellitus tipe 2 (*Non-Insulin-Dependent Diabetes mellitus, NIDDM*) merupakan tipe diabetes mellitus yang terjadi bukan disebabkan oleh rasio insulin di dalam sirkulasi darah, melainkan merupakan kelainan metabolisme yang disebabkan oleh mutasi pada banyak gen, termasuk yang mengekspresikan disfungsi sel  $\beta$ , gangguan sekresi hormon insulin, resistansi sel terhadap insulin terutama pada hati menjadi kurang peka terhadap insulin serta yang menekan penyerapan glukosa oleh otot lurik namun meningkatkan

sekresi gula darah oleh hati. Mutasi gen tersebut sering terjadi pada kromosom 19 yang merupakan kromosom terpadat yang ditemukan pada manusia.

Pada tahap awal kelainan yang muncul adalah berkurangnya sensitifitas terhadap insulin, yang ditandai dengan meningkatnya kadar insulin di dalam darah. Hiperglisemia dapat diatasi dengan obat anti diabetes yang dapat meningkatkan sensitifitas terhadap insulin atau mengurangi produksi glukosa dari hepar, namun semakin parah penyakit, sekresi insulin pun semakin berkurang, dan terapi dengan insulin kadang dibutuhkan.

Diabetes tipe 2 dapat terjadi tanpa ada gejala sebelum hasil diagnosis. Diabetes tipe 2 biasanya, awalnya, diobati dengan cara perubahan aktivitas fisik (olahraga), diet (umumnya pengurangan asupan karbohidrat), dan lewat pengurangan berat badan (Holt & Hanley 2007).

— ADA (*American Diabetes Association*) menetapkan kriteria diagnostik diabetes tipe 2 sebagai berikut:

- a. Seseorang dengan gejala hiperglikemia dan *random plasma glucose* (RPG) atau glukosa plasma sewaktu  $\geq 200$  mg/dl dari hasil 2 kali pengukuran terpisah dapat dikatakan menderita diabetes tipe 2, atau
- b. Seseorang dengan *fasting plasma glucose* (FPG) atau glukosa plasma dalam keadaan puasa  $\geq 126$  mg/dl dari hasil 2 kali pengukuran terpisah dapat dikatakan menderita diabetes tipe 2, atau
- c. Seseorang dengan *fasting plasma glucose* (FPG) atau glukosa plasma dalam keadaan puasa  $\geq 110$  mg/dl dari hasil 2 kali pengukuran terpisah dapat dikatakan beresiko menderita diabetes tipe 2 (Muhammad, 2009).

### 1.2.3. Diabetes Gestasional

Diabetes Mellitus yang muncul pada masa kehamilan, umumnya bersifat sementara, tetapi merupakan faktor risiko untuk Diabetes Mellitus tipe 2. Sekitar 4-5% wanita hamil diketahui menderita GDM, dan umumnya terdeteksi pada atau setelah trimester kedua (Ditjen Bina Farmasi dan ALKES, 2005).

### 1.2.4. Terapi Obat Diabetes Melitus

#### a. Terapi Insulin

Ada berbagai jenis sediaan insulin eksogen yang tersedia, yang terutama berbeda dalam hal mula kerja (onset) dan masa kerjanya (duration). Sediaan insulin untuk terapi dapat digolongkan menjadi 4 kelompok, yaitu:

1. Insulin masa kerja singkat (*Short-acting Insulin*), disebut juga insulin reguler. Yang termasuk disini adalah insulin reguler (*Crystal Zinc Insulin/CZI*). Saat ini dikenal 2 macam insulin CZI, yaitu dalam bentuk asam dan netral. Preparat yang ada antara lain: Actrapid, Velosulin, Semilente. Insulin jenis ini diberikan 30 menit sebelum makan, mencapai puncak setelah 1-3 macam dan efeknya dapat bertahan sampai 8 jam.

2. Insulin masa kerja sedang (*Intermediate-acting*). Bentuknya terlihat keruh karena berbentuk hablur-hablur kecil, dibuat dengan menambahkan bahan yang dapat memperlama kerja obat dengan cara memperlambat penyerapan insulin kedalam darah. Yang dipakai saat ini adalah *Netral Protamine Hegedorn* (NPH), Monotard, Insulatard. Jenis ini awal kerjanya adalah 1,5-2,5



jam. Puncaknya tercapai dalam 4-15 jam dan efeknya dapat bertahan sampai dengan 24 jam.

3. Insulin masa kerja sedang dengan mula kerja cepat. Yaitu insulin yang mengandung insulin kerja cepat dan insulin kerja sedang. Insulin ini mempunyai onset cepat dan durasi sedang (24 jam). Preparatnya: Mixtard 30/40.

4. Insulin masa kerja panjang (*Long-acting insulin*). Merupakan campuran dari insulin dan protamine, diabsorpsi dengan lambat dari tempat penyuntikan sehingga efek yang dirasakan cukup lama, yaitu sekitar 24 – 36 jam. Preparat: Protamine Zinc Insulin ( PZI ), Ultratard (Guyton, 2008).

#### **b. Terapi Obat Oral Sintesis**

##### 1) Sulfonilurea

Obat ini bekerja dengan meningkatkan sekresi insulin atau merangsang sekresi insulin di kelenjar pankreas. Contoh-contoh senyawa dari golongan ini adalah Gliburida/Glibenklamid, Glipizida, Glikazida, Glimepirida, Glikuidon, Repaglinide, Nateglinide.

##### 2) Biguanida

Mekanisme kerja dari obat ini adalah meningkatkan pemakaian glukosa oleh sel sehingga menurunkan glukosa darah dan dapat menghambat absorpsi glukosa dari usus pada keadaan setelah makan. Diberikan secara oral dan dapat mencapai kadar puncak dalam darah



setelah 2 jam dan diekskresikan dalam keadaan utuh dengan waktu paruh 2-5 jam. Contoh obat dari golongan ini adalah Metformin, Rosiglitazone, Troglitazone, Pioglitazone. (Soegondo, dkk, 2007).

### 3) Tiazolidindion

Obat ini bekerja dengan meningkatkan sensitifitas sel terhadap insulin yang dapat membantu tubuh untuk memanfaatkan insulin secara efektif. Obat ini tidak dapat digunakan pada penderita gagal jantung karena dapat memperberat edema/retensi cairan dan juga penderita gangguan hati. (Soegondo, dkk, 2007).

### 4) Inhibitor katabolisme karbohidrat

Obat yang termasuk golongan ini antara lain Inhibitor  $\alpha$ -glukosidase yang bekerja menghambat absorpsi glukosa dan umum digunakan untuk mengendalikan hiperglikemia post-prandial. Contoh-contoh senyawa dari golongan ini adalah Acarbose dan Miglitol (Tjay dan Raharja, 2007).

### 5) DPP-IV inhibitor

Obat yang termasuk golongan DPP-IV inhibitor adalah sitagliptin. Mekanisme kerjanya mampu menghambat kerja DPP-4 sehingga GLP-1 tetap dalam konsentrasi tinggi dalam bentuk aktif dan mampu merangsang pelepasan insulin dan menghambat pelepasan glukagon. Dosis yang biasa digunakan adalah 50 mg dan 100 mg. (PERKENI, 2011).

## 6) GLP-1

*Glucagon-like peptide* (GLP-1) merupakan suatu hormon peptida yang dihasilkan oleh sel L dimukosa usus. Peptida ini disekresi oleh sel mukosa usus bila ada makanan yang masuk ke saluran pencernaan. GLP-1 merupakan perangsang kuat pelepasan insulin dan sekaligus sebagai penghambat sekresi glukagon. Sekresi GLP-1 menurun pada DM tipe 2 sehingga upaya yang ditujukan untuk meningkatkan GLP-1 bentuk aktif merupakan hal rasional dalam pengobatan DM tipe 2. Peningkatan konsentrasi GLP-1 dapat dicapai dengan pemberian obat yang menghambat kinerja enzim DPP-4 atau memberikan hormon asli atau analognya (analog inkretin-GLP-1 agonis). Berbagai obat yang masuk golongan GLP-1 inhibitor, mampu menghambat kerja DPP-4 sehingga GLP-1 tetap dalam konsentrasi yang tinggi dalam bentuk aktif dan mampu merangsang pelepasan insulin serta menghambat pelepasan glukagon. (Joan Khoo *et al.*, 2009).

### c. Terapi Kombinasi

Pada keadaan tertentu diperlukan terapi kombinasi dari beberapa OHO atau OHO dengan insulin. Kombinasi yang umum adalah antara golongan sulfonilurea dengan biguanida. Sulfonilurea akan mengawali dengan merangsang sekresi pankreas yang memberikan kesempatan untuk senyawa biguanida bekerja efektif. Kedua golongan obat hipoglikemik oral ini memiliki efek terhadap sensitivitas reseptor insulin, sehingga kombinasi keduanya mempunyai efek saling

menunjang. Pengalaman menunjukkan bahwa kombinasi kedua golongan ini dapat efektif pada banyak penderita diabetes yang sebelumnya tidak bermanfaat bila dipakai sendiri-sendiri (Ditjen Bina Farmasi dan ALKES, 2005).

### 1.3. Pembanding Akarbose

#### a. Mekanisme Kerja

Obat ini menghambat enzim alfa glukosidase yang terletak pada dinding usus halus dan menghambat enzim alfa-amilase pankreas, sehingga secara keseluruhan menghambat pencernaan dan absorpsi karbohidrat. Akarbose tidak merangsang sekresi insulin oleh sel-sel  $\beta$ -Langerhans kelenjar pankreas.

#### b. Farmakokinetik

Resorpsinya dari usus buruk, hanya sekitar 2% dan naik sampai lebih kurang 35% setelah dirombak secara enzimatik oleh kuman usus. Ekskresinya berlangsung cepat lewat kemih.

#### c. Farmakodinamik

Senyawa-senyawa inhibitor alpha-glukosidase bekerja menghambat enzim alfa glukosidase yang terletak pada dinding usus halus. Enzim-enzim alpha glukosidase (maltase, isomaltase, glukomaltase dan sukrase) berfungsi untuk menghidrolisis oligosakarida, pada dinding usus halus. Inhibisi kerja enzim ini secara efektif dapat mengurangi pencernaan karbohidrat kompleks dan absorpsinya, sehingga dapat mengurangi peningkatan kadar glukosa post prandial pada pasien diabetes. Senyawa inhibitor alpha-glukosidase juga menghambat

enzim  $\alpha$ -amilase pankreas yang bekerja menghidrolisis polisakarida di dalam lumen usus halus. Akarbose tidak merangsang sekresi insulin oleh sel-sel  $\beta$ -Langerhans kelenjar pankreas. Oleh sebab itu tidak menyebabkan hipoglikemia, kecuali diberikan bersama-sama dengan OHO yang lain atau dengan insulin. Obat ini efektif bagi pasien dengan diet tinggi karbohidrat dan kadar glukosa plasma puasa kurang dari 180 mg/dl. Pasien yang mendapat terapi akarbose saja umumnya tidak akan meningkat berat badannya, bahkan akan sedikit menurun. Akarbose dapat diberikan dalam terapi kombinasi dengan sulfonilurea, metformin, atau insulin.

d. Efek samping

Akarbose tidak diserap ke dalam darah, oleh sebab itu efek samping sistemiknya minimal. Efek samping yg sering terjadi, terutama gangguan lambung, lebih banyak gas, lebih sering flatus dan kadang-kadang diare, yg akan berkurang setelah pengobatan berlangsung lebih lama. Efek samping ini dapat berkurang dengan mengurangi konsumsi karbohidrat. Kadang-kadang dapat terjadi gatal-gatal dan bintik-bintik merah pada kulit, sesak nafas, tenggorokan serasa tersumbat, pembengkakan pada bibir, lidah atau wajah. Bila diminum bersama-sama obat golongan sulfonilurea atau dengan insulin, dapat terjadi hipoglikemia yang hanya dapat diatasi dengan glukosa murni, jadi tidak dapat diatasi dengan pemberian sukrosa (gula pasir). (Tjay, T.H dan Raharja, K, 2007).

## 1.4. Perbandingan Metformin

### a. Mekanisme Kerja

Obat-obat ini bekerja menurunkan kadar glukosa darah tidak melalui perangsangan sekresi insulin, melainkan langsung pada hati (hepar) yaitu menurunkan produksi glukosa hati dengan jalan menurunkan kecepatan glikogenolisis dan glukoneogenesis. Disamping itu, metformin juga meningkatkan sensitivitas sel-sel tubuh terhadap insulin dengan jalan memperbaiki transport dan meningkatkan penggunaan glukosa sel-sel otot dan ekstrahepatik lainnya. Metformin dapat memperbaiki uptake glukosa sampai sebesar 10-40%.

### b. Farmakokinetika

Metformin memiliki waktu paruh 1,5 – 3 jam dan tidak terikat pada protein plasma. Tidak dimetabolisme dan diekskresikan oleh ginjal sebagai senyawa aktif. Sebagai akibat penyakatan glukoneogenesis metformin, obat tersebut diduga mengganggu ambilan asam laktat oleh hati (Katzung, 2002).

### c. Farmakodinamika

Antidiabetik oral golongan biguanida mempunyai mekanisme kerja yang berbeda dengan golongan sulfonilurea. Obat-obat ini bekerja menurunkan kadar glukosa darah tidak melalui perangsangan sekresi insulin, melainkan langsung pada hati (hepar) yaitu menurunkan produksi glukosa hati dengan jalan menurunkan kecepatan glikogenolisis dan glukoneogenesis. Disamping itu, metformin juga meningkatkan sensitivitas

sel-sel tubuh terhadap insulin dengan jalan memperbaiki transport dan meningkatkan penggunaan glukose sel-sel otot dan ekstrahepatik lainnya. Metformin dapat memperbaiki uptake glukosa sampai sebesar 10-40%. Metformin tidak merangsang sekresi insulin, oleh sebab itu hanya efektif bila terdapat insulin endogen. Karena tidak merangsang sekresi insulin, senyawa-senyawa biguanida hampir tidak pernah menyebabkan hipoglikemia. Pada orang non-diabetik, pemberian senyawa biguanida tidak menurunkan kadar glukosa darah. Kelebihan metformin dari OHO sulfonilurea adalah tidak menaikkan berat badan, tidak menimbulkan masalah hipoglikemia dan hiperinsulinemia.

d. Efek Samping

Gangguan pencernaan, antara lain mual, muntah, diare ringan. Anoreksia. Asidosis laktat, terutama terjadi pada penderita gangguan ginjal dan/atau hati, atau pada peminum alkohol. Gangguan penyerapan vitamin B12. (Tjay, T.H dan Raharja, K, 2007).