

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Tanaman Chia (*Salvia hispanica*)

1. Klasifikasi tanaman



Gambar 1. Tanaman Chia dan Biji Chia (Deka dan Das, 2017).

Klasifikasi tanaman chia berdasarkan *Arctos Database Museum* (2018) sebagai berikut:

Kingdom	: Plantae
Filum	: Tracheophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Ordo	: Lamiales
Famili	: Lamiaceae
Genus	: <i>Salvia</i>
Spesies	: <i>Salvia hispanica</i>

2. Nama lain tanaman

Tanaman chia memiliki nama lain *chía*, *salba grain*, *pinole*, *chia grain*, *chia sprout*, *salba*, *chia fresca* (Italia), *germe de chia* (Rumania), *graine de chia* (Prancis), *graine de salba* (Prancis), *huile de chia* (Prancis), *chian* (Mizoram), dan *chain* (Etsy, 2022).

3. Morfologi tanaman

Chia (*Salvia hispanica*) merupakan filum dari *tracheophyta* yang terbagi dalam anggota famili *lamiaceae*. Chia merupakan tanaman dari Meksiko Selatan dan Guatemala Utara yang hidup di lahan semi kering hingga gersang dengan tanah lempung berpasir, sehingga mampu bertahan dari kekeringan jangka panjang dan akan mekar selama musim panas. Chia sensitif terhadap cahaya matahari, memiliki batang berbentuk segi empat yang bergaris dan berbulu, ketinggian sekitar satu meter, memiliki daunnya petiolata terbalik dan bergerigi dengan panjang 4-8 cm dan lebar 3-5 cm. Bunga berwarna putih, biru, atau

ungu, yang berukuran kecil 3-4 mm dan bersifat hermaprodit (Deka dan Das, 2017).

Tanaman chia dibudidayakan untuk diambil bijinya. Biji chia umumnya berukuran sangat kecil, berbentuk lonjong, halus, mengkilap, panjang 2 mm, lebar 1-1,5 mm, dan tebal kurang dari 1 mm dengan warna coklat tua sampai abu-abu putih. Biji chia memiliki dua warna. Biji chia putih berukuran lebih besar dalam hal berat, lebar, dan tebal dibandingkan biji chia yang gelap. Perbedaan fisik biji chia tersebut tidak memberikan perbedaan kandungan yang signifikan (Hrncic *et al.*, 2020).

4. Kandungan dan khasiat

Biji chia memiliki banyak manfaat karena tinggi akan kandungan senyawa berkhasiat dengan takaran yang direkomendasikan oleh US *Dietary Guidelines* adalah 48 g/hari setara 5 sendok makan. Hasil skrining fitokimianya mengandung asam lemak yang tinggi (30–33%), karbohidrat (26–41%), serat makanan (18–30%), protein (15–25%), vitamin, mineral, dan antioksidan. Asam lemak yang paling melimpah adalah asam *α-linolenic* (63,64% dari total lipid) diikuti oleh asam *linoleic* (19,84% dari total lipid), asam palmitat (7,07% dari total lipid), dan asam oleat (5,5% dari total lipid). Hal ini menunjukkan bahwa asam lemak tersebut merupakan asam lemak tak jenuh ganda (PUFA 89,84%) (Shen *et al.*, 2018). Manfaat asam lemak pada tubuh manusia antara lain antidiabetes, menurunkan gliserida dan kadar kolesterol, antiinflamasi, sebagai kardioprotektif dan hepatoprotektif, memberi perlindungan terhadap kanker, radang sendi, autoimun, obesitas, antihipertensi, dan antitrombotik (Hrncic *et al.*, 2020).

Karbohidratnya terdiri dari serat sebesar 83% yang dalam 100 g terbagi atas serat tak larut 56,46% dan serat larut 3,01% (Din *et al.*, 2021). Serat yang tinggi dapat menurunkan risiko penyakit jantung koroner, risiko diabetes tipe 2, dan beberapa jenis kanker, dan jumlah serat makanan yang tinggi dalam makanan sehari-hari mengurangi rasa lapar (Hrncic *et al.*, 2020). Kandungan protein dalam biji chia sekitar 17%, lebih besar dari kandungan protein dalam semua sereal lainnya. Proteinnya terdiri dari globulin sekitar 52-54% dari total protein penyimpanan, diikuti oleh 17,3-18,6% albumin, 13,6% glutelin, dan 17,9% prolamin (Tamayo *et al.*, 2017). Protein biji chia tidak mengandung gluten sehingga aman dikonsumsi penderita celiac dan

sangat direkomendasikan bagi pasien yang berjuang menurunkan berat badan (Hrncic *et al.*, 2020).

Selain itu, biji chia kaya akan mineral seperti kalsium, fosfor, kalium, magnesium, dan vitamin (A, B, K, E, D, terutama vitamin B1, B2, niasin). Vitamin dan mineral yang terkandung dalam 100 g biji chia adalah 883 mg niasin (B3), 631 mg Ca, 860 mg P, 335 mg Mg, 0,62 mg tiamin (B1), 55,2 mg Se, 49 mg folat (B9), 407 mg K, 7,72 mg Fe, 1,6 mg vitamin C, dan 0,17 mg riboflavin (B2) (Kaur *et al.*, 2019).

Senyawa metabolit sekunder terbesar yang terkandung adalah flavonoid yang merupakan bagian dari fenol, lalu diikuti tanin, antrakuinon, saponin, dan alkaloid. Berfokus pada kandungan fenolik, biji chia kering mengandung 8,8% senyawa fenolik dengan kadar *rosmarinic acid*, *chlorogenic acid*, *caffeic acid*, *myricetin*, *kaempferol*, *quercetin*, *gallic*, dan *cinnamic* tinggi yang terbukti memiliki efek anti kanker, antihipertensi, antioksidan, anti penuaan, anti-inflamasi, dan perlindungan neuron (Turck *et al.*, 2019; Hrncic *et al.*, 2020).

B. Simplisia

1. Pengertian simplisia

Simplisia adalah bahan alam belum diolah yang sudah dikeringkan dan digunakan sebagai pengobatan. Matahari, angin, atau oven dapat digunakan untuk mengeringkan bahan; kecuali ditentukan lain, suhu pengeringan oven tidak boleh melebihi 60°C. Bahan alam segar yang belum mengalami proses pengeringan disebut simplisia segar. Bagian tumbuhan, eksudat, atau tumbuhan utuh merupakan simplisia nabati. Simplisia berbentuk tumbuhan utuh, bagian tumbuhan atau eksudat tumbuhan disebut simplisia nabati. Isi sel yang dilepaskan dari sel tumbuhan dengan cara tertentu atau zat tumbuhan lain yang dipisahkan dari tumbuhan dengan cara tertentu disebut sebagai "eksudat tumbuhan" (Depkes, 2017).

2. Macam-macam simplisia

Simplisia dikategorikan menjadi berbagai macam sesuai Depkes (2017), antara lain:

2.1. Simplisia segar. Simplisia segar adalah bahan alam segar yang belum dikeringkan.

2.2. Simplisia nabati. Simplisia nabati merupakan simplisia yang terdiri dari bagian tumbuhan, eksudat, atau tumbuhan utuh. Isi sel yang dilepaskan dari sel tumbuhan dengan cara tertentu atau zat

tumbuhan lain yang dipisahkan dari tumbuhan dengan cara tertentu disebut sebagai "eksudat tumbuhan".

2.3. Serbuk simplisia nabati. Serbuk dengan tingkat kehalusan tertentu yang dikenal dengan nama serbuk simplisia nabati merupakan salah satu jenis simplisia nabati. Berdasarkan tingkat kehalusannya, serbuk ini cenderung sangat kasar, kasar, sedikit kasar, halus dan sangat halus. Telur nematoda, bagian serangga dan hama, serta sisa tanah merupakan contoh benda asing yang mungkin bukan merupakan komponen simplisia asli dan tidak boleh terdapat dalam serbuk simplisia nabati.

3. Tahapan pembuatan simplisia

Parfati dkk. (2018) menyatakan bahwa secara umum pembuatan simplisia melalui beberapa tahapan antara lain:

3.1. Pengumpulan bahan baku (pemanenan). Pemanenan, sortasi basah, perajangan, pengeringan, sortasi kering, pengemasan, penyimpanan, dan pemeriksaan mutu merupakan bagian dari proses pembuatan simplisia. Jika biji yang dimanfaatkan, maka biji tanaman yang dipanen adalah biji yang sudah tua. Ketika berubah menjadi coklat, kering, dan mudah terbuka, biji umumnya siap dipanen. Biji dikumpulkan, dibungkus dalam wadah kedap udara, dan disimpan pada tempat yang kering. Kadar air simplisia biji syaratnya $<10\%$.

3.2. Sortasi basah. Sortasi basah bertujuan agar kemurnian terjaga, menekan kontaminasi mikroba, menurunkan jumlah zat pengotor yang dapat menunda proses berikutnya, serta mendapatkan jenis dan ukuran simplisia yang serupa melalui pemisahan antara pengotor atau partikel asing serta potongan tanaman lain yang tidak diinginkan dari simplisia. Penyortiran basah harus dilakukan dengan sangat hati-hati. Kegiatan yang melibatkan sortasi basah dapat dilakukan bersamaan dengan mencuci dan mengeringkan. Bahan dibolak-balik saat pencucian agar kotoran yang melekat atau terbawa pada bahan tersisihkan.

3.3. Pencucian. Pencucian yang dilakukan menggunakan air bersih (sumur, mata air, atau PAM) bertujuan untuk membuang kotoran atau tanah yang melekat pada bahan simplisia. Simplisia dengan kandungan senyawa mudah larut dalam air mengalir, perlu dicuci dalam waktu sesingkat mungkin. Jumlah mikroba awal dapat berkurang sekitar 25% pada proses sekali pencucian. Pencucian tiga kali, hanya tersisa 47% dari jumlah awal. Air pencucian biasanya mengandung

sejumlah mikroba sehingga proses mencuci simplisia tidak dapat menghilangkan semua mikroba.

3.4. Penirisan. Bahan yang telah dicuci bersih lalu ditiriskan dan diletakkan pada para-para yang telah ditata agar pembusukan atau peningkatan kadar air dapat dicegah. Segera setelah dicuci, bahan segera ditiris untuk mengurangi atau menghilangkan jumlah air di permukaan bahannya dengan cara diputar bolak-balik untuk mempersingkat waktu penguapan yang dilakukan dengan aliran udara yang cukup di tempat teduh untuk mencegah pembusukan. Bahan simplisia tepat dikeringkan jika air yang berada di permukaan sudah menguap atau menetes.

3.5. Pengeringan. Pengeringan dilakukan agar simplisia lebih awet sehingga dapat bertahan lama.. Reaksi enzimatik dapat dihentikan dengan mengurangi jumlah air dalam simplisia, sehingga dapat mencegah terjadinya kerusakan atau penurunan kualitas simplisia. Pada kadar tertentu, air yang tertinggal di dalam simplisia dapat berperan sebagai media tumbuh kapang dan mikroorganisme lainnya. Selama bahan simplisia tersebut mengandung air dalam jumlah tertentu, enzim tertentu dalam sel dapat terus menggeraikan senyawa aktif segera setelah sel mati. Pertumbuhan kapang dan reaksi enzimatik pada tumbuhan yang masih hidup akan merusak simplisia karena proses metabolisme sintesis, transformasi, dan pemanfaatan isi sel seimbang. Berdasarkan kajian-kajian ilmiah didapati bahwa reaksi enzimatik tidak terjadi jika kadar air dalam simplisia di bawah 10%. Proses enzimatik dalam sel dapat berakhir bila pada proses pengeringan kadar air berada di bawah 10%. Simplisia dapat dikeringkan dengan alat pengering atau sinar matahari. Waktu pengeringan, suhu pengeringan, luas permukaan bahan, aliran udara, dan kelembaban udara merupakan aspek yang perlu disoroti selama proses pengeringan. Suhu pengeringan berkisar dari 30°C hingga 90°C, dengan 60°C menjadi pilihan paling umum. Simplisia dikeringkan dengan vakum atau dikeringkan pada suhu sekecil mungkin, seperti 30°C–45°C, jika bahan aktifnya mudah menguap atau tidak tahan panas.

3.6. Sortasi kering. Langkah terakhir dalam pembuatan simplisia adalah sortasi kering. Sebelum mengemas simplisia, sebaiknya dilakukan sortasi kering untuk menyortir partikel asing, seperti kotoran dan bagian tumbuhan tidak diinginkan, yang masih tertinggal atau terbawa.

3.7. Pengecilan ukuran simplisia dan pengayakan. Simplisia tanaman obat diperkecil ukurannya atau dihaluskan secara mekanis menjadi unit yang sangat kecil (serbuk atau cacahan) dengan memperkecil ukurannya menggunakan pisau atau mesin perajang sehingga ukurannya bisa seragam. Parameter utama dalam proses penggilingan, terlepas dari alat yang digunakan, adalah keseragaman ukuran partikel.

3.8. Pengemasan dan penyimpanan. Simplisia dapat rusak selama penyimpanan, sehingga dipilih wadah yang tidak beracun dan tidak bereaksi terhadap bahan yang dikemas. Hal ini dimaksudkan agar simplisia tidak mengalami perubahan warna, bau, rasa, atau lainnya. Simplisia disimpan pada tempat bersuhu ruang (15°C-30°C). Simplisia yang tidak tahan panas dikemas dalam wadah yang menghalangi paparan cahaya seperti plastik/botol berwarna gelap, *aluminium foil*, kaleng, atau wadah kemas lainnya.

3.9. Pemeriksaan mutu. Pemeriksaan mutu yang terdapat pada farmakope herbal meliputi beberapa parameter dalam pemeriksaan mutu simplisia, antara lain pemeriksaan identitas (makroskopis dan mikroskopis), susut pengeringan, kadar sari, abu total, abu tidak larut asam, kandungan kimia simplisia, dan pola kromatografi.

C. Ekstraksi

1. Ekstrak

Ekstrak adalah sediaan pekat yang dibuat menggunakan pelarut yang sesuai untuk menyari zat aktif dari simplisia. Setelah itu, sebagian besar atau semua pelarut diuapkan lalu sisa serbuk diproses untuk memenuhi standar yang telah ditentukan. Etanol digunakan sebagai pelarut, pengawet, atau keduanya dalam pembuatan ekstrak cair simplisia. Jika masing-masing monografi tidak menyatakan lain, setiap mL ekstrak terkandung sejumlah senyawa aktif yang diperoleh dari 1 gram simplisia yang memenuhi syarat. Ekstrak cair yang cenderung mengendap dapat dituang atau didiamkan sebelum disaring. Cairan bening yang diperoleh memenuhi persyaratan Farmakope (Depkes, 2020).

2. Metode ekstraksi

Metode ekstraksi ada berbagai macam, menurut Abubakar dan Haque (2020) metode ekstraksi diantaranya adalah:

2.1. Maserasi. Maserasi adalah prosedur ekstraksi di mana serbuk bahan obat dimasukkan ke dalam wadah lalu pelarut dituangkan di atas sampai benar-benar menutupi bahan obat. Wadah kemudian ditutup dan disimpan kurang lebih selama tiga hari. Secara berkala, isinya perlu diaduk dan bila disimpan dalam botol harus dikocok untuk memastikan ekstraksi sempurna. Langkah terakhir ekstraksi, dilakukan penyaringan untuk memisahkan ekstrak cair dengan serbuk bahan obat. Lalu ekstrak cair dipisahkan dari pelarut dengan cara dievaporasi dalam *rotavapor* atau di atas penangas air. Kelebihannya alat yang dibutuhkan sederhana, tanpa pemanasan, dan biaya operasional lebih rendah. Kekurangannya proses penyarian tidak sempurna karena senyawa aktif hanya dapat terekstraksi sebesar 50% saja dan prosesnya memakan waktu lama.

2.2. Infusa. Infusa adalah proses ekstraksi seperti maserasi, dimana bahan obat ditempatkan ke dalam wadah yang bersih lalu pelarut dituangkan ke atas bahan obat, direndam, dan disimpan untuk waktu yang singkat. Metode ini cocok untuk persiapan simplisia segar sebelum dikonsumsi. Rasio pelarut terhadap sampel biasanya 4:1 atau 16:1 tergantung pada tujuan penggunaan.

2.3. Digesti. Digesti merupakan metode ekstraksi yang melibatkan penggunaan panas sedang selama proses ekstraksi. Pelarut diisikan dalam wadah bersih disertai serbuk bahan obat. Campuran diletakkan dalam oven atau di atas penangas air dengan suhu sekitar 50°C. Panas diterapkan selama proses ekstraksi untuk meningkatkan larutnya metabolit sekunder.

2.4. Dekokta. Dekokta adalah proses yang melibatkan ekstraksi panas terus menerus menggunakan volume tertentu dan air sebagai pelarut. Bahan tanaman yang dikeringkan, digiling, dan dijadikan bubuk dimasukkan dalam wadah bersih. Lalu air dituangkan dan diaduk. Kemudian panas diterapkan selama proses dekokta untuk mempersingkat waktu ekstraksi. Proses ini berlangsung dalam waktu singkat biasanya sekitar 15 menit. Perbandingan 4:1 atau 16:1 merupakan rasio pelarut untuk obat mentah yang umum digunakan. Bahan tanaman yang tahan panas dan larut dalam air dapat diekstraksi menggunakan metode ini.

2.5. Perkolasi. Alat yang digunakan pada metode ini adalah perkolator, yang merupakan bejana kaca berbentuk kerucut sempit. Bahan tanaman yang dikeringkan, digiling, dan dihaluskan dibasahi

dengan pelarut ekstraksi dalam wadah bersih. Zat obat kemudian ditutup dengan pelarut ekstraksi sampai benar-benar jenuh. Setelah itu, pada perkolator bagian bawah dibuka dan cairan dibiarkan menetes perlahan. Setelah jumlah pelarut yang konstan ditambahkan, gravitasi memaksa pelarut melalui zat obat dan turun selama ekstraksi.

2.6. Soxhlet. Metode ini merupakan ekstraksi panas konstan. Kertas saring yang tertutup rapat berisikan serbuk simplisia. Labu bagian bawah diisi dengan pelarut ekstraksi. Setelah itu, pelarut dipanaskan dari labu bawah, menguap, dan mengalir melalui kondensor sebelum mengembun ke dalam selongsong dan mengekstraksi obat saat terpapar. Saat pelarut di selongsong mencapai bagian atas siphon, pelarut dan bahan tanaman yang diekstraksi mengalir kembali ke labu (1 siklus). Proses berlanjut kontinyu, berulang kali hingga sampel benar-benar terekstraksi, suatu titik akhir ekstraksi ditandai saat pelarut yang mengalir dari thimbal tidak meninggalkan residu.

2.7. Microwave-Assisted extraction. Metode ini menggunakan radiasi elektromagnetik dengan panjang gelombang antara 1 cm dan 1 m dan frekuensi antara 300 MHz dan 300 GHz. Metode ini menggunakan rotasi dipol dan mekanisme transfer ion untuk memindahkan ion bermuatan antara zat obat dan pelarut. Ketika radiasi gelombang mikro mengenai suatu benda, ia dapat menyerap energi elektromagnetik dan mengubahnya menjadi panas, sehingga memudahkan pelarut untuk berpindah ke matriks obat. Migrasi ion dan rotasi dipol terjadi ketika pelarut polar digunakan, meningkatkan penetrasi pelarut dan meningkatkan pengekstrasian. Bila digunakan pelarut nonpolar, radiasi gelombang mikro yang dihasilkan membentuk sedikit kalor. Oleh karena itu, pelarut nonpolar tidak dapat digunakan dalam metode ini.

2.8. Ultrasound-Assisted extraction. Proses ini melibatkan penerapan energi suara pada frekuensi >20 KHz untuk mengganggu seluruh luas permukaan obat dan sel tumbuhan ditingkatkan untuk penetrasi pelarut sehingga metabolit sekunder terlepas. Proses pada metode ini menggunakan bahan tanaman yang awalnya wajib dikeringkan, digiling hingga halus, dan diayak dengan benar. Lalu sampel dilarutkan menggunakan pelarut yang sesuai dan dikemas ke dalam ekstraktor ultrasonik. Tingginya frekuensi suara diaplikasikan guna mempersingkat proses ekstraksi dengan mengurangi keperluan panas.

3. Pelarut

Menstrum adalah nama lain dari pelarut yang diterapkan dalam ekstraksi tanaman obat. Dalam obat-obatan dan simplisia, terdapat cairan untuk melarutkan senyawa yang disebut pelarut. Pelarut yang ideal diperlukan untuk mengekstraksi senyawa aktif dari bahan tanaman secara tepat. Jenis tumbuhan, bagian tumbuhan yang akan diekstrak, sifat senyawa bioaktif, dan ketersediaan pelarut mempengaruhi pemilihan pelarut. Umumnya, pelarut polar seperti metanol, air, dan etanol digunakan dalam ekstraksi senyawa polar, sementara itu pelarut nonpolar sebagaimana diklorometana dan heksana digunakan dalam ekstraksi senyawa nonpolar. Maka dari itu urutan kepolaran pelarut organik dari nonpolar hingga mid-polar dan polar (n-heksana < kloroform < diklorometana < etil asetat < aseton < metanol < air) (Abubakar dan Haque, 2020). Pelarut yang dipakai pada penelitian ini yaitu etanol karena memiliki banyak kelebihan, antara lain polaritasnya tinggi sesuai dengan kepolaran flavonoid, cenderung aman, tidak toksik, tidak berbahaya, mudah didapatkan, dan harganya terjangkau. Berdasarkan Depkes (2017), ekstrak harus dibuat menggunakan etanol 70% kecuali ditentukan lain dalam monografi. Namun, karena biji chia mengandung amilum yang dapat menjadi pengotor dalam proses ekstraksi maka digunakan etanol 96%. Selain itu pada penelitian Maulana *et al.* (2019) pelarut etanol 96% memberikan nilai tertinggi pada total kandungan flavonoid dibandingkan konsentrasi etanol lainnya.

D. Diabetes Melitus

1. Definisi diabetes melitus

Diabetes melitus menurut definisi WHO (2022) adalah kondisi metabolisme kronis ditandai dengan perubahan kadar glukosa darah yang meningkat (hiperglikemia) dari waktu ke waktu. Seiring waktu, sekresi insulin yang tidak memadai menyebabkan kerusakan parah pada mata, saraf, pembuluh darah, jantung, dan ginjal. Pankreas memproduksi insulin, hormon yang membantu glukosa dari makanan melewati aliran darah dan masuk ke sel-sel tubuh untuk menghasilkan energi. Di dalam darah, semua karbohidrat dipecah menjadi glukosa. Glukosa memasuki sel dengan bantuan insulin. Hiperglikemia terjadi ketika insulin tidak digunakan atau diproduksi secara efektif. Peningkatan kadar glukosa memiliki korelasi dengan kerusakan dan

kegagalan tubuh berbagai organ dan jaringan pada periode jangka panjang.

2. Klasifikasi diabetes melitus

Berdasarkan *American Diabetes Association* (2021), diabetes melitus digolongkan ke dalam empat tipe antara lain DM tipe 1, DM tipe 2, DM tipe gestasional, dan diabetes melitus tipe lain.

2.1. Diabetes melitus tipe 1 (DMT1). DMT1 terbentuk akibat kerusakan sel-sel autoimun, defisiensi insulin absolut disebabkan olehnya, termasuk diabetes autoimun laten pada masa dewasa. Hancurnya sel β autoimun secara perlahan pada orang dewasa secara bertahap dapat mengarah ke durasi panjang kapasitas sekresi insulin, sehingga hancurnya sel ini masuk ke dalam DMT1. Tingkat hancurnya sel-sel β sangat bervariasi, dengan beberapa orang, terutama anak kecil, mengalami penghancuran yang cepat sementara yang lain, terutama orang dewasa, mengalami tingkat yang lebih lambat. Anak-anak dan remaja yang memiliki *diabetic ketoacidosis* (DKA) dapat menjadi manifestasi pertama dari penyakit ini. Hal ini dapat berarti pengaruh genetik (keturunan), turut menyebabkan seseorang mengidap diabetes.

2.2. Diabetes melitus tipe 2 (DMT2). DMT2 terjadi akibat hilangnya sekresi insulin sel β yang adekuat secara progresif sering dengan latar belakang resistensi insulin. Sekresi insulin yang cacat berhubungan dengan peradangan dan stres metabolik di antara kontributor lain, termasuk faktor genetik. Risiko terkena diabetes tipe 2 meningkat seiring bertambahnya usia, obesitas, dan kurangnya aktivitas fisik. Wanita dengan diabetes melitus gestasional sebelumnya (GDM), dengan hipertensi atau dislipidemia, atau dengan sindrom ovarium polikistik berpotensi mengidap DMT2. Kecenderungan genetik yang kuat atau riwayat keluarga pada kerabat tingkat pertama yang mengidap DMT2 lebih besar dari DMT1.

2.3. Diabetes melitus gestasional (DMG). Diabetes melitus gestasional adalah diabetes yang tidak didapatkan sebelum kehamilan namun terdiagnosis pada kehamilan trimester kedua atau ketiga. Setidaknya setiap tiga tahun, wanita dengan riwayat diabetes melitus gestasional harus menjalani skrining seumur hidup untuk perkembangan diabetes atau pradiabetes. Metformin dan/atau intervensi gaya hidup intensif harus diberikan kepada wanita pradiabetes dengan riwayat diabetes melitus gestasional untuk mencegah diabetes.

2.4. Diabetes melitus tipe lain. DM tipe ini dapat terjadi akibat penyakit pankreas eksokrin (seperti fibrosis kistik dan pankreatitis), sindrom diabetes monogenik (seperti diabetes onset maturitas pada usia muda dan diabetes neonatal), dan diabetes akibat bahan kimia atau obat (seperti setelah transplantasi organ atau pemakaian glukokortikoid dalam pengobatan HIV/AIDS).

3. Epidemiologi diabetes melitus

Prevalensi diabetes melitus (DM) telah meningkat di seluruh dunia sebagai akibat dari perubahan gaya hidup dan meningkatnya obesitas. Diabetes adalah epidemi global. Pada tahun 2017, terdapat 425 juta kasus DM di seluruh dunia, dan pada tahun 2021 angka tersebut akan meningkat menjadi 537 juta. Menurut International Diabetes Organization (IDF) pada tahun 2021, sekitar 90 juta orang di Asia Tenggara menderita DM, yang diperkirakan akan meningkat menjadi 152 juta setiap tahun 2045 (meningkat 68%). Penduduk Indonesia berusia 20 hingga 79 tahun yang menderita diabetes pada tahun 2021 sebanyak 19,5 juta jiwa, menjadikan Indonesia sebagai negara dengan jumlah penderita diabetes terbesar kelima di dunia.

4. Patofisiologi diabetes melitus

DMT1 terjadi penghancuran sel β pankreas yang dimediasi seluler dan autoimun sehingga memiliki kecenderungan genetik yang kuat. *Latent Autoimmune Diabetes of Adults* (LADA) adalah bentuk lain dari DMT1 yang berkembang saat dewasa dan memiliki onset yang lebih lambat. Pasien DMT1 biasanya tidak obesitas sehingga cenderung terkena kondisi autoimun lain seperti penyakit Graves, penyakit Addison, penyakit celiac, dan tiroiditis Hashimoto (Goyal dan Jialal, 2022).

DMT2 merupakan kondisi resistensi insulin yang ditandai dengan disfungsi sel β . Pertama, terjadi peningkatan sekresi insulin sebagai sarana kompensasi yang memastikan kadar glukosa dalam kisaran normal. Sel berubah seiring perkembangan penyakit, dan sekresi insulin tidak mampu mempertahankan homeostasis glukosa, menyebabkan hiperglikemia. Sebagian besar pasien DMT2 bertubuh gemuk atau memiliki jumlah lemak yang tinggi, terutama perut. Mekanisme inflamasi yang beragam, termasuk peningkatan pelepasan FFA dan disregulasi adipokin, jaringan adiposa itu sendiri mendorong terjadinya resistensi insulin. Faktor risiko DMT2 antara lain riwayat

diabetes melitus gestasional (DMG), kurang aktivitas, hipertensi, atau dislipidemia (Goyal dan Jialal, 2022).

Keterlibatan unit fetoplasenta dan keterlibatan jaringan adiposa pada diabetes gestasional adalah dua tipe utama DMG. Disfungsi sel-sel akibat resistensi insulin yang persisten selama kehamilan adalah penyebab diabetes gestasional. Disfungsi yang dapat berkembang ini, biasanya ditemukan sebelum kehamilan. Penyakit eksokrin pankreas akibat obat atau bahan kimia, seperti penggunaan glukokortikoid dalam pengobatan HIV/AIDS atau setelah transplantasi organ, berdampak pada jenis DM tipe lain (Goyal dan Jialal, 2022).

5. Diagnosis klinis diabetes melitus

Menurut PERKENI (2021), HbA1c dan kadar glukosa darah digunakan untuk menegakkan diagnosis diabetes melitus. Tes glukosa enzimatis menggunakan plasma darah vena adalah tes glukosa darah yang direkomendasikan. Pengamatan terhadap hasil pengobatan dapat dicek menggunakan glukometer. Penentuan diagnosis tidak dapat dilakukan berdasarkan adanya glukosuria.

Pasien DM memiliki berbagai macam keluhan. Jika terdapat gejala yang khas DM (penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan, polidipsia, poliuria, dan polifagia), serta gejala lain (mata kabur, kesemutan, lemah, gatal, pruritus vulva pada wanita, dan disfungsi ereksi pada pria), kecurigaan DM harus diperhatikan.

Kelompok prediabetes meliputi gangguan toleransi glukosa terganggu (TGT) dan glukosa darah puasa terganggu (GDPT) merupakan hasil yang tidak memenuhi kriteria normal.

Glukosa Darah Puasa Terganggu (GDPT) didapatkan melalui pengecekan glukosa plasma puasa dengan hasil 100-125 mg/dL. Pemeriksaan TTGO glukosa plasma 2 jam <140 mg/dL. Toleransi Glukosa Terganggu (TGT) didapatkan melalui pengecekan glukosa plasma 2 jam setelah TTGO dengan hasil 140-199 mg/dL dan glukosa plasma puasa <100 mg/dL. Hasil keduanya secara bersamaan akan didapatkan nilai GDPT dan TGT. Selain itu, hasil tes HbA1c 5,7-6,4%, dapat digunakan untuk membuat diagnosis pradiabetes.

6. Komplikasi diabetes melitus

Kadar glukosa darah yang mengalami peningkatan atau mengalami penurunan dalam waktu yang singkat dapat menyebabkan terjadinya komplikasi akut. Gangguan pada pembuluh darah, baik makrovaskuler maupun mikrovaskuler, serta gangguan pada sistem

saraf atau neuropati, merupakan dua kemungkinan adanya komplikasi diabetes melitus. Pasien dengan diabetes tipe 2 yang telah menderita kondisi tersebut selama beberapa waktu atau mereka yang baru didiagnosis dapat mengalami gangguan ini. Komplikasi makrovaskular dapat mempengaruhi jantung, otak, dan pembuluh darah, sedangkan komplikasi mikrovaskular dapat mempengaruhi mata dan ginjal. Keluhan neuropati motorik, sensorik, atau otonom juga sering dialami oleh pasien DM (PERKENI, 2021).

7. Terapi diabetes melitus

7.1. Terapi non farmakologi

7.1.1. Terapi gizi medis. Terapi gizi medis adalah pendekatan medis untuk membantu pasien diabetes melalui penggunaan rencana nutrisi yang disesuaikan antara asupan karbohidrat, obat-obatan, berat badan, dan kontrol glukosa secara individual. Asupan yang direkomendasikan adalah makanan yang kalori dan karbohidratnya sedang, rendah lemak jenuh (<7% total kalori), vitamin, dan mineral esensial. Pasien DMT1 difokuskan pada pengaturan pemberian insulin dan dianjurkan asupan karbohidrat yang konsisten untuk meningkatkan kontrol glukosa dan meminimalkan hipoglikemia. Pasien DMT2 difokuskan pada diet seimbang dengan asupan karbohidrat sedang setiap kali makan untuk meminimalkan ekskresi glukosa dan asupan yang umum digunakan adalah karbohidrat dari buah-buahan, sayuran, biji-bijian, kacang-kacangan, produk susu, dan tinggi serat (Dipiro *et al.*, 2020).

7.1.2. Aktivitas fisik. Aktivitas fisik yang teratur dapat memberikan manfaat bagi sebagian besar pasien diabetes. Latihan aerobik meningkatkan sensitivitas insulin, berkontribusi pada penurunan atau pemeliharaan berat badan, dan mengurangi risiko kardiovaskuler. Pasien diminta untuk memilih aktivitas yang mereka sukai dan cenderung dilakukan secara berkala. Jika pasien memiliki hipertensi yang tidak terkontrol, neuropati otonom, kaki mata rasa, atau retinopati proliferatif maka pembatasan kegiatan direkomendasikan (Dipiro *et al.*, 2020).

7.1.3. Edukasi dan dukungan manajemen mandiri diabetes. Kontrol diabetes jangka panjang yang konsisten memerlukan pemahaman pasien yang baik tentang penyakitnya dan berpartisipasi dalam strategi manajemen diri rutin untuk mengendalikannya seperti tes wawancara motivasi. Tes ini melibatkan pertanyaan yang

mendorong pasien untuk mengidentifikasi dan mengakui hambatan yang menghalangi pencapaian tujuan kesehatan dan mempraktikkannya dengan bimbingan pendidik (Dipiro *et al.*, 2020).

7.2. Terapi farmakologi

7.2.1. Terapi insulin. Insulin adalah pengobatan utama pada semua pasien dengan diabetes melitus tipe 1 (DMT1). Umumnya, pasien dengan DMT1 akan memerlukan inisiasi dengan beberapa suntikan harian pada saat diagnosis. Insulin kerja pendek atau insulin kerja cepat diberikan 0-15 menit sebelum makan bersama dengan satu atau lebih suntikan insulin kerja menengah atau panjang yang terpisah setiap hari. Semua pasien yang menjalani terapi insulin bersama dengan pengasuhnya memerlukan pendidikan yang tepat tentang terapi insulin. 5 prinsip dasar manajemen insulin yang disarankan: (1) dosis insulin tidak boleh dilewati. Oleh karena itu untuk menghindari kadar glukosa darah tinggi yang disebabkan oleh dosis rendah atau dosis yang terlewat, insulin kerja pendek harus diberikan setiap 6 jam, dalam empat dosis yang sama, atau insulin kerja cepat sebelum setiap makan dengan insulin basal kerja panjang; (2) rejimen harian rutin harus mencerminkan pola kadar PPG selama 2 atau 3 hari sebelumnya; (3) dosis insulin kerja cepat harus didasarkan terutama pada jumlah yang akan dimakan, bukan pada kadar glukosa sebelum makan (walaupun kadar yang meningkat atau tertekan secara abnormal mungkin memerlukan koreksi); (4) parameter kadar glukosa harus ditetapkan dan pasien diinstruksikan untuk menelepon (atau memberikan dosis koreksi) jika nilainya turun di atas atau di bawah kisaran yang telah ditentukan; dan (5) untuk mempertimbangkan pemberian terapi insulin kepada pasien (atau orang tua mereka, perawat sekolah, staf rumah sakit, atau petugas kesehatan lainnya) dengan algoritma yang menggunakan dosis insulin basal dan dosis insulin kerja cepat sebelum makan, disesuaikan dengan kalori atau karbohidrat tingkat asupan (Silver *et al.*, 2018).

7.2.2. Golongan biguanida. Mekanisme kerja golongan ini dengan meningkatkan aktivitas protein kinase yang diaktifkan adenosin monofosfat hepatic, sehingga mengurangi glukoneogenesis dan lipogenesis hepatic dan meningkatkan ambilan glukosa yang dimediasi insulin di otot. Obat golongan ini adalah metformin yang merupakan obat pilihan awal pada pasien dengan diabetes melitus tipe 2, diberikan secara oral dalam 500-1000 mg dua kali sehari. Efek sampingnya

gangguan gastrointestinal (diare, mual dan muntah, perut kembung), rasa tidak nyaman pada dada, muka memerah, palpitasi, sakit kepala, menggigil, pusing, diaforesis, gangguan pengecapan, penyakit kuku, ruam kulit, dan defisiensi vitamin B12 (Ganesan *et al.*, 2022).

7.2.3. Golongan sulfonilurea. Obat sulfonilurea memiliki 2 generasi. Generasi pertama adalah *chlorpropamide* dan *tolbutamide*. Generasi kedua adalah *glibenclamide*, *glipizide*, *glimepiride*, dan *gliclazide*. Sulfonilurea generasi kedua adalah salah satu obat antidiabetes yang paling banyak digunakan karena harganya yang murah. Sulfonilurea dapat menurunkan HbA1c dengan mekanisme kerja mengikat dan menghambat saluran ATP kalium sensitif (K) pada sel β pankreas. Akibatnya, jumlah ion kalium dan kalsium dalam sel meningkat sehingga mengalami depolarisasi. Depolarisasi membran menyebabkan saluran kalsium terbuka, menyebabkan masuknya kalsium dan peningkatan kalsium intraseluler, yang merangsang sekresi insulin dari sel β pankreas (Costello *et al.*, 2023).

7.2.4. Golongan tiazolidindion. Tiazolidindion mengaktifkan *peroxisome proliferator-activated receptor gamma* (PPAR- γ), yang meningkatkan sensitivitas insulin dan pengambilan glukosa, serta merangsang oksidasi asam lemak. Obat yang masuk golongan ini adalah pioglitazone dan rosiglitazone. Pioglitazone umum diberikan 15 mg, 30 mg, atau 45 mg tablet setiap hari. Rosiglitazone, meskipun jarang digunakan, diberikan sebagai 2 mg, 4 mg, atau 8 mg setiap hari. Efek sampingnya edema, hipoglikemia, gagal jantung, sakit kepala, patah tulang, mialgia, sinusitis, dan faringitis. Obat ini dikontraindikasikan pada pasien hipersensitivitas terhadap obat, gagal jantung Kelas III atau IV, gangguan hati yang serius, kanker kandung kemih, riwayat hematuria makroskopik, dan kehamilan (Ganesan *et al.*, 2022).

7.2.5. Golongan agonis GLP-1. Peptida-1 seperti glukagon dan *polypeptida insulinotropik* (GIP) bergantung pada glukosa, keduanya merupakan hormon inkretin yang dinonaktifkan oleh *dipeptidil peptidase-4* (DPP-4) dan merangsang sekresi insulin setelah beban glukosa oral melalui efek inkretin. GLP-1 dapat mengembalikan ekskresi insulin. Manfaat bentuk terapi ini untuk mengobati diabetes tipe 2 termasuk menunda pengosongan lambung dan menghambat produksi glukagon dari sel alfa pankreas jika kadar gula darah tinggi. Selain itu, agonis reseptor GLP-1 dapat menurunkan apoptosis sel β

pankreas sambil meningkatkan proliferasinya dan terbukti meningkatkan penurunan berat badan rata-rata 2,9 kg, menurunkan tekanan darah sistolik dan diastolik serta kolesterol total. Contoh obat adalah *exenatide*, *lixisenatide*, *liraglutide*, *albiglutide*, *dulaglutide*, dan *semaglutide* (Collins dan Costello, 2022).

7.2.6. Golongan penghambat DPP-4. Golongan ini menghambat enzim *dipeptidyl peptidase 4* (DPP-4). sehingga *glucose-dependent insulinotropic polypeptide* (GIP) dan *glucagon-like peptide 1* (GLP-1) menjadi nonaktif. Hal ini mempengaruhi kontrol glukosa melalui beberapa efek, seperti penurunan pelepasan glukagon, penurunan pengosongan lambung, dan peningkatan rasa kenyang. Golongan ini terdiri dari obat sitagliptin, saxagliptin, vildagliptin, linagliptin, dan alogliptin. Efek samping yang ditimbulkan nasofaringitis, peningkatan kreatinin serum, pankreatitis akut, gagal ginjal akut, sakit kepala, hipoglikemia, infeksi saluran kemih, limfositopenia, peningkatan asam urat, peningkatan serum lipase, dan pankreatitis akut (Ganesan *et al.*, 2022).

7.2.7. Golongan penghambat SGLT-2. Obat ini menghambat *sodium-glucose co-transporter 2* (SGLT-2) di tubulus proksimal glomeruli ginjal, menyebabkan penghambatan reabsorpsi glukosa 90% dan mengakibatkan glukosuria pada penderita diabetes yang pada gilirannya menurunkan kadar glukosa plasma. Golongan ini terdiri dari obat dapagliflozin dan canagliflozin. Efek samping golongan ini adalah dislipidemia, hiperfosfatemia, hipovolemia, mual, vaginosis jamur, infeksi saluran kemih, peningkatan produksi urin, disuria, influenza, dan gangguan ginjal (Ganesan *et al.*, 2022).

7.2.8. Golongan penghambat α -glukosidase. Golongan ini secara kompetitif menghambat enzim α -glukosidase dalam sel usus yang mencerna pati makanan, sehingga menghambat reabsorpsi polisakarida dan metabolisme sukrosa menjadi glukosa dan fruktosa. Contoh obat ialah acarbose, miglitol, dan voglibose yang tersedia dalam bentuk tablet 25 mg, 50 mg, atau 100 mg, diberikan tiga kali sehari sebelum makan. Efek samping yang ditimbulkan adalah perut kembung, diare, sakit perut, dan peningkatan serum transaminase (Ganesan *et al.*, 2022).

7.2.9. Golongan meglitinida. Mekanisme kerja meglitinida melalui reseptor sel β pankreas yang berbeda, hanya saja cara mereka bertindak mirip dengan sulfonilurea dengan mengatur saluran kalium

sensitif adenosin trifosfat dalam sel β pankreas, sehingga menyebabkan peningkatan sekresi insulin. Obat golongan ini adalah *repaglinide* dan *nateglinide*. *Repaglinide* berbentuk tablet 0,5 mg, 1 mg, atau 2 mg, diminum secara oral dalam dua hingga tiga dosis terbagi per hari. Efek samping yang dapat ditimbulkan adalah penambahan berat badan, sakit kepala, infeksi saluran pernapasan atas, dan iskemia kardiovaskular (Ganesan *et al.*, 2022).

7.2.10. Golongan sekuestran asam empedu. Sekuestran asam empedu adalah molekul farmakologis yang berikatan dengan asam empedu di lumen usus yang mengakibatkan gangguan homeostasis asam empedu dan mengurangi kadar glukosa dengan dan meningkatkan kontrol glikemia pada orang dengan diabetes melitus tipe 2. Colesevelam adalah satu-satunya sekuestran asam empedu yang disetujui untuk kontrol glikemia pada pasien dengan DM2 yang dikonsumsi secara oral sekali sehari Pemberian colesevelam sekuestran asam empedu dapat bekerja pada homeostasis glukosa dengan mengurangi resistensi insulin dan/atau meningkatkan pembersihan glukosa plasma (Dipiro *et al.*, 2020).

7.2.11. Golongan cycloset (agonis dopamin). Cycloset merupakan agonis reseptor dopamin D2 simpatolitik, mengatur ulang ritme sirkadian hipotalamus, yang mungkin telah diubah oleh obesitas. Tindakan ini menghasilkan pembalikan resistensi insulin dan penurunan produksi glukosa. Bromocriptine merupakan bagian dari golongan ini. Cycloset memiliki dosis awal 0,8 mg sekali sehari, yang secara bertahap ditingkatkan menjadi dosis biasa 1,6 mg menjadi 4,8 mg sekali sehari. Efek sampingnya adalah pusing, kelelahan, sakit kepala, sembelit, rinitis, mual, dan kelemahan. Cycloset dikontraindikasikan terhadap pasien yang alergi terhadap obat, menyusui, dan migrain (Ganesan *et al.*, 2022).

7.2.12. Golongan analog amilin. Analog amilin diberikan secara subkutan sebelum makan dan digunakan pada pasien yang dirawat dengan insulin. Pramlintida adalah analog sintetik amilin yang bekerja dengan cara meningkatkan rasa kenyang, memperlambat pengosongan lambung, dan mengurangi sekresi glukagon. Pramlintida juga efektif dalam menurunkan kadar PPG dan AIC yang dapat menjadi pilihan bagi beberapa pasien karena memungkinkan dosis insulin waktu makan lebih rendah dan dapat menurunkan berat badan (Dipiro *et al.*, 2020).

E. Glibenklamid

Glibenklamid adalah obat antidiabetes oral golongan sulfonilurea turunan kedua dengan rumus molekul $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$ dan berat molekul 494,009. Glibenklamid berbentuk serbuk kristal putih atau hampir putih yang praktis tidak larut dalam air, sedikit larut dalam etanol, sedikit larut dalam diklorometana, dan larut dalam larutan encer alkali hidroksida (Furman, 2017). Berdasarkan farmakokinetiknya, glibenklamid diserap melalui saluran pencernaan dan didistribusikan melalui pengikatan protein plasma sebesar 99% lalu dimetabolisme di hati kemudian diekskresikan melalui urin (50%) dan feses (50%) (MIMS, 2022). Glibenklamid menurunkan konsentrasi glukosa darah dengan merangsang sekresi insulin. Hal ini diawali melalui ikatan *sulfonilurea receptor* (SUR1) dengan glibenklamid. Pengikatan keduanya mengakibatkan tertutupnya saluran kanal K_{ATP} sehingga terjadi pemblokiran keluarnya ion K^+ lalu terjadi depolarisasi sel β . Saluran Ca^{2+} terbuka dan ion Ca^{2+} yang masuk ke dalam sel memicu eksositosis vesikel yang berisi insulin. Insulin yang telah keluar dari sel β kemudian memasukkan glukosa-glukosa di aliran darah ke sel-sel lain sehingga glukosa di aliran darah berkurang. Seperti sulfonilurea lainnya di saluran pencernaan, glibenklamid mudah diserap. Setelah pemberian oral, 3-5 jam adalah waktu paruh plasma dan 2-4 jam merupakan konsentrasi plasma puncak, dengan durasi aksi yang jauh lebih lama daripada tolbutamid (16-24 jam) (Furman, 2017).

F. Aloksan

Aloksan memiliki rumus molekul $C_4H_8N_2O_4$ dengan berat molekul 142,07. Aloksan berbentuk serbuk putih atau padatan bubuk yang larut dalam asam asetat glasial, aseton, metanol, alkohol; sedikit larut dalam etil asetat, toluena, anhidrida asetat, petroleum eter, dan kloroform; dalam eter, tidak larut. Aloksan merupakan agen diabetogenik yang umum digunakan untuk menginduksi diabetes eksperimental pada hewan uji (NCBI, 2022).

Studi yang dilakukan oleh Ighodaro *et al.* (2017) menyatakan bahwa diabetes yang diinduksi aloksan dapat digunakan sebagai model umum untuk mengevaluasi kemampuan manajemen glikemia senyawa terapeutik dan ekstrak tumbuhan dalam studi eksperimental. Aloksan adalah agen diabetogenik yang diberikan secara intraperitoneal, intravena, dan subkutan. Pemberian dosis subkutan dan intraperitoneal merupakan 2-

3 kalinya pemberian intravena dengan dosis 65 mg/kgBB. Aloksan merupakan turunan asam urat, memiliki bentuk molekul yang mirip dengan glukosa, dan sama-sama hidrofilik sehingga saat diinduksikan ke tubuh tikus, secara cepat mengakibatkan sel β pankreas mengalami kerusakan sehingga kadar insulin menurun (Nugroho, 2006).

Faktor utama kerusakan sel β pankreas adalah pembentukan oksigen reaktif yang diawali dengan proses reduksi aloksan dalam sel tersebut dan menghasilkan asam dialurat lalu direoksidasi menjadi aloksan. Proses reaksi antara asam dialurat dengan aloksan diperantarai oleh radikal aloksan intermediet (HA). Radikal ini melepaskan ion Fe^{3+} dari feritin lalu mereduksinya menjadi ion Fe^{2+} . Ion Fe^{2+} dan H_2O_2 membentuk radikal hidroksi yang sangat reaktif sehingga terjadi kerusakan sel-sel β pankreas secara cepat yang menyebabkan insulin tidak dapat diproduksi secara normal (Nugroho, 2006).

Faktor lainnya adalah aloksan dapat meningkatkan konsentrasi ion Ca^{2+} pada sel β Langerhans pankreas yang diikuti beberapa kejadian seperti influks Ca^{2+} dari cairan ekstraseluler, mobilisasi Ca^{2+} dari simpanannya secara berlebihan, dan eliminasinya yang terbatas dari sitoplasma. Influks Ca^{2+} akibat aloksan tersebut menyebabkan depolarisasi sel β Langerhans, sehingga kanal Ca^{2+} terbuka (tergantung voltase) dan semakin besar jumlah ion Ca^{2+} ke sel yang masuk. Kondisi tersebut menyebabkan konsentrasi insulin meningkat sangat cepat dan secara signifikan mengakibatkan gangguan pada sensitivitas insulin perifer dalam waktu singkat (Nugroho, 2006).

G. Metode Diagnosis

Pemantauan glukosa darah mengamati pola fluktuasi kadar glukosa darah (gula) yang terjadi sebagai respons terhadap diet, olahraga, obat-obatan, dan atau proses patologis yang terkait dengan fluktuasi glukosa darah seperti diabetes. Kadar glukosa darah yang sangat tinggi atau rendah berpotensi menyebabkan kondisi akut dan atau kronis yang mengancam jiwa. Metode diagnosis terbagi 3, antara lain tes glukosa darah kapiler, sampel darah vena (plasma), dan pemantauan glukosa berkelanjutan (*Continuous Glucose Monitoring/CGM*) (Mathew dan Tadi, 2021).

1. Tes glukosa darah kapiler

Sampel tetesan darah biasanya diambil dari tusukan ujung jari. Selain itu, sampel darah juga dapat diambil dari bagian alternatif seperti

daun telinga, tumit, lengan bawah, dan telapak tangan. Pengujian bagian alternatif memberikan hasil yang serupa dengan pengujian tusukan jari, terutama pada waktu puasa dan dua jam setelah makan. Penusukan di area bagian alternatif kurang menyakitkan tetapi membutuhkan tusukan yang lebih dalam. Pemeriksaan sampel darah dari tusukan ujung jari dan bagian alternatif lainnya dapat menggunakan glukometer. Peralatan yang digunakan antara lain lanset yang digunakan untuk menusuk kulit, strip tes, dan glukometer.

Glukometer memiliki berbagai fitur dengan mesin pintar modern yang membutuhkan sampel darah yang sangat kecil (0,3-1 μL). Mekanisme kerjanya dengan reaksi glukosa oksidase secara enzimatik. Prinsip dari glukometer adalah biosensor. Biosensor adalah alat yang digunakan untuk mengukur konsentrasi unsur biologi, seperti bahan kimia, antibodi, sel hidup dan jaringan yang berbeda. Transduser dimaksudkan untuk mengubah tanda-tanda biokimiawi menjadi sinyal listrik dan kemudian menampilkannya di layar glukometer (Ramadani *et al.*, 2020). Keuntungan metode ini sampel darah sedikit, dapat digunakan pada bagian alternatif, waktu pengujian singkat, tampilan besar pada glukometer, kurang menyakitkan dibandingkan pungsi vena. Kekurangannya produsen sering menyediakan glukometer berbiaya rendah atau bersubsidi tetapi menjual strip pengujian dan aksesoris dengan keuntungan yang signifikan. Strip tes mahal, terbatas waktu (tanggal kadaluarsa pendek), dan dipengaruhi oleh berbagai variabel termasuk suhu, kelembaban, ukuran, dan kualitas sampel darah (Mathew dan Tadi, 2021).

2. Sampel darah vena (plasma)

Darah vena dikumpulkan melalui pungsi vena (*Phlebotomy*) dan sampel diproses di laboratorium kelas komersial dengan pemeriksaan kontrol kualitas canggih yang sesuai. Keuntungannya adalah pengukuran glukosa darah yang akurat lebih unggul daripada tes glukosa darah kapiler. Hal ini tergantung laboratorium standar industri yang ditetapkan. Kekurangannya adalah prosedur yang menyakitkan, risiko kerusakan jaringan lokal, tidak cocok untuk pengambilan spesimen yang sering (Mathew dan Tadi, 2021).

3. Pemantauan glukosa berkelanjutan (*continuous glucose monitoring/CGM*)

Metode ini melibatkan penerapan sensor sekali pakai yang kedap air di bagian belakang lengan atas atau perut. Sensor dapat tetap

berada pada pasien selama 3-14 hari, tergantung pada produknya. Sensor dapat dipindai dengan pembaca, yang menampilkan pasien saat ini dalam 8 jam terakhir kadar glukosa cairan interstisial. Mesin CGM dapat menyimpan data glukosa selama 90 hari. Data dari perangkat CGM dapat dibagikan dengan (keluarga dan penyedia perawatan) melalui aplikasi perangkat *smartphone*, dan perangkat ini seringkali mampu mengirimkan alarm atau pesan peringatan, termasuk hipoglikemia. Keuntungannya pada pasien yang membutuhkan terapi insulin (baik diabetes tipe 1 dan pada pasien dengan diabetes tipe 2 yang membutuhkan terapi insulin intensif dan atau sulfonilurea), CGM telah terbukti hemat biaya bila dibandingkan dengan *Self-Monitoring of Blood Glucose* (SMBG). Pengukuran glukosa interstisial dicatat sesering setiap 5 menit setiap jam, yang bermanfaat untuk memantau hipoglikemia saat tidur di malam hari. Kekurangannya adalah glukosa pertama kali terlihat dalam darah sebelum terlihat dalam cairan interstisial, yang diukur oleh CGM karenanya mungkin tidak selalu menjadi indikator yang dapat diandalkan dalam perubahan kadar glukosa darah dengan cepat. Tingginya biaya sensor dan mesin mungkin tidak menjadikan ini pilihan yang layak bagi klien dan komunitas yang kurang beruntung secara ekonomi di mana perawatan kesehatan tidak disubsidi oleh asuransi atau pemerintah (Mathew dan Tadi, 2021).

H. Hewan Uji

1. Klasifikasi tikus (*Rattus norvegicus*)



Gambar 2. Hewan Uji Tikus (*Animal Diversity Web*, 2022).

Klasifikasi tikus (*Rattus norvegicus*) berdasarkan taksonominya adalah sebagai berikut:

Kingdom	: Animalia
Filum	: Chordata
Kelas	: Mammalia
Ordo	: Rodentia
Famili	: Muridae
Genus	: Rattus

Spesies : *Rattus norvegicus* (*Animal Diversity Web*, 2022).

2. Tinjauan tentang tikus

Rattus norvegicus adalah anggota keluarga tikus dengan ukuran yang agak besar dengan panjang mencapai hampir 400 mm dari hidung ke ekor, dan beratnya 140 hingga 500 g. Ukuran jantan lebih besar dari betina. Dalam populasi alami, tikus ini ditutupi dengan bulu kasar berwarna kecoklatan (terkadang bercak dengan rambut hitam atau putih) di permukaan punggungnya, yang biasanya menjadi warna abu-abu atau coklat mendekati bagian bawah. Berbagai tikus yang dibiakkan di penangkaran berwarna putih, coklat, atau hitam. Telinga dan ekornya botak. Panjang ekor lebih pendek dari panjang badan. Sebagian besar aktif di malam hari atau aktif saat senja dan mampu berenang dengan sangat baik.

I. Landasan Teori

Diabetes melitus (DM) merupakan gangguan metabolisme yang diakibatkan oleh ketidakmampuan tubuh memproduksi insulin, kurangnya sensitivitas insulin, atau keduanya sehingga kadar glukosa darah lebih tinggi dari biasanya (>200 mg/dL). Kadar glukosa darah diatur oleh insulin agar seimbang dan insulin diproduksi oleh sel β pankreas. Kerusakan pada sel β pankreas menyebabkan produksi insulin menurun. Hal inilah yang menyebabkan aloksan dapat digunakan sebagai agen diabetogenik karena kemampuannya mengarah ke penghancuran sel-sel β pankreas secara cepat pada hewan uji sehingga kadar insulin menurun (Dipiro *et al.*, 2020; Nugroho, 2006).

Aloksan yang secara kimia dikenal sebagai 5,5-dihidroksil pirimidin-2,4,6-trion merupakan senyawa organik, turunan urea, bersifat karsinogen dan analog glukosa sitotoksik. Aloksan menyebabkan diabetes dengan mekanisme yang melibatkan degradasi parsial sel-sel β pankreas sehingga kualitas dan kuantitas insulin yang diproduksi oleh sel-sel ini menurun (Ighodaro *et al.*, 2018). Kadar insulin yang menurun dan tidak ditangani menyebabkan diabetes. Penanganan saat ini berupa obat antidiabetes sintetik termasuk agen hipoglikemia seperti kelompok sulfonilurea, diberikan secara oral. Efek samping berupa gemetar, berkeringat, lekas marah, kebingungan, takikardi, mual, diare, pusing, sakit kepala, dan peningkatan berat badan yang dapat berdampak negatif pada respon pasien terhadap pengobatan sehingga butuh pengembangan lebih lanjut mengenai agen

antihiperqlikemia oral yang baru, lebih aman, dan lebih efektif untuk mengobati dan mengelola komplikasi diabetes, terutama dalam terapi jangka panjang (Costello *et al.*, 2023).

Tanaman obat merupakan sumber penting untuk menemukan solusi baru pada masalah kesehatan. Salah satu tanaman yang mempunyai efek sebagai antihiperqlikemia adalah tanaman Chia (*Salvia hispanica*). Chia adalah tanaman herba tahunan yang telah digunakan sejak zaman kuno untuk tujuan diet dan medis. Berbagai senyawa bioaktif telah diidentifikasi seperti karbohidrat, lemak, protein, abu, serat makanan, dan senyawa fitokimia. Biji chia kaya akan nilai gizi sehingga manfaat yang diperoleh dalam bidang kesehatan adalah meminimalisir gangguan kesehatan seperti penyakit kardiovaskular, diabetes, neuroprotektif, antikarsinogenik, dan antihipertensi (Din *et al.*, 2021)

Biji chia mengandung senyawa metabolit sekunder seperti flavonoid, alkaloid, tanin, dan saponin (Cabrera *et al.*, 2017). Kandungan tersebut dimiliki juga oleh tanaman *Salvia officinalis* L. yang menurut penelitian oleh Khashan dan Al-Khefaji (2015), ekstrak etanol daun *Salvia officinalis* L. dapat menurunkan kadar glukosa darah dengan dosis efektif 100 mg/kgBB tikus yang diinduksi aloksan. Flavonoid dapat memodulasi sekresi insulin melalui perubahan Ca^{2+} oleh saluran tipe L Ca^{2+} atau L- VDCC meningkatkan jumlah insulin sehingga kadar glukosa darah menurun (Soares, 2017). Alkaloid dapat meregenerasi sel β pankreas yang rusak, merangsang peningkatan sekresi insulin pada saraf simpatik, serta menurunkan gula darah melalui mekanisme ekstrak pankreatik yaitu peningkatan transportasi glukosa di dalam darah, menghambat absorpsi glukosa di usus, merangsang sintesis glikogen, dan menghambat sintesis glukosa. Tanin bekerja sebagai astringen yang mengurangi absorpsi glukosa dan mempresipitasi protein pori-pori di saluran cerna (Karta dkk., 2019). Saponin dapat menstimulasi pelepasan insulin dan mencegah transport glukosa yang menuju *intestinal brush border* pada usus halus, tempat terjadinya proses penyerapan glukosa (Pujiastuti dan Amilia, 2018).

Senyawa metabolit sekunder seperti flavonoid, alkaloid, tanin, dan saponin dapat mengalami kerusakan bila suhu yang digunakan di atas $50^{\circ}C$ akibat perubahan struktur dan dapat menghasilkan ekstrak yang rendah sehingga maserasi dipilih karena kelebihanannya yaitu zat aktif yang diekstrak tidak akan rusak (Yuliantari dkk., 2018). Maserasi

adalah suatu metode ekstraksi dingin untuk menarik senyawa yang diinginkan dari suatu larutan dengan teknik perendaman selama beberapa waktu terhadap bahan yang akan diekstraksi. Perendaman sampel tumbuhan menyebabkan pecahnya dinding dan membran sel akibat perbedaan tekanan antara di luar dan di dalam sel, sehingga metabolit sekunder yang ada dalam sitoplasma akan terlarut dalam etanol dan ekstraksi senyawa akan sempurna karena diatur durasi waktu perendaman. Etanol merupakan pelarut yang mempunyai sifat mudah menguap, mudah larut dalam air, dan tidak berwarna (Yulianingtyas dan Kusmartono, 2016; Zhang *et al.*, 2020).

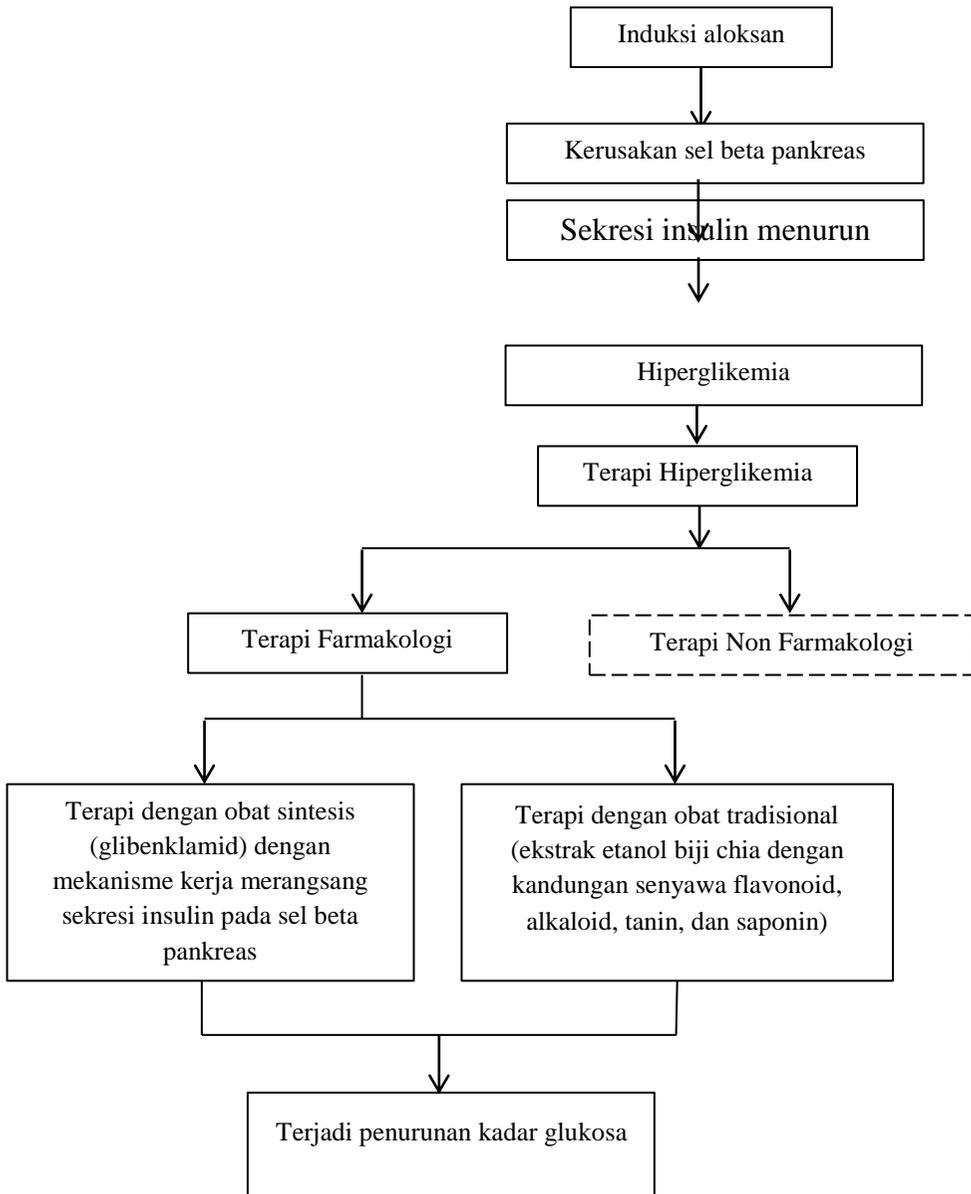
Metode pengukuran kadar glukosa darah yang dilakukan pada penelitian ini menggunakan glukometer karena sampel darah kecil, waktu pengujian singkat, tampilan besar pada glukometer, tidak terlalu menyakitkan dibandingkan pungsi vena, penggunaannya praktis, dan mudah ditemukan (Mathew dan Tadi, 2021). Beberapa hari setelah penginduksian aloksan, tikus dikatakan hiperglikemia bila kadar glukosa ≥ 200 mg/dL dan target terapi dalam pemberian ekstrak adalah dapat menurunkan kadar glukosa darah hingga mencapai kadar normal 80-100 mg/dL pada tikus.

J. Hipotesis

Hipotesis dalam penelitian ini adalah:

1. Ekstrak etanol biji chia mempunyai aktivitas antihiperglikemia pada tikus putih jantan yang diinduksi aloksan.
2. Dosis efektif ekstrak etanol biji chia yang mempunyai aktivitas antihiperglikemia pada tikus putih jantan yang diinduksi aloksan adalah 100 mg/kgBB.

K. Kerangka Konsep



Gambar 3. Kerangka konsep

Keterangan:

- - - : Tidak dilakukan

— : Dilakukan