

## BAB II TINJAUAN PUSTAKA

### A. Tanaman Nanas

#### 1. Klasifikasi tanaman

Klasifikasi tanaman nanas (USDA, 2023)

Kingdom	: Plantae
Sub kingdom	: <i>Tracheobionta</i>
Superdivisi	: <i>Spermatophyta</i>
Divisi	: <i>Magnoliophyta</i>
Kelas	: <i>Liliopsida</i>
Sub Kelas	: <i>Zingiberidae</i>
Ordo	: <i>Bromeliales</i>
Family	: <i>Bromeliaceae</i>
Genus	: <i>Ananas Mill</i>
Spesies	: <i>Ananas comosus</i> (L.) Merr.



Gambar 1. Tanaman dan buah nanas.

#### 2. Nama lain

Nanas memiliki banyak nama yang berasal dari berbagai tempat. Nama – nama lain dari nanas antara lain: henas, kenas, manas (Bali), honas (Batak), Pandang (Makassar), dan Danas (Sunda) (Sunarjono, 2008).

#### 3. Morfologi tanaman

Nanas adalah tanaman herba, tumbuh di berbagai musim. Tanaman kelas monokotil tahunan ini menghasilkan rangkaian bunga di ujung batangnya. Tunas samping tumbuh menjadi cabang vegetatif, yang kemudian menghasilkan buah pada cabang-cabang tersebut, yang memungkinkan pertumbuhan lebih lanjut (Sari, 2002). Menurut Ardi *et*

*al.*, (2019), tanaman nanas memiliki pangkal yang membulat, ujung yang meruncing, dan daun berbentuk lanset. Dagingnya berwarna kuning muda dan buahnya berbentuk bulat panjang (Wee dan Thongtham, 1997). Mahkota nanas memiliki tinggi antara 10,5 dan 30 cm, dengan jumlah helaian daun 60 hingga 93 helai, dan bobotnya 1,4 hingga 4,5 gram (Ardi *et al.*, 2019).

#### **4. Kandungan kimia**

Pada bonggol nanas terkandung beberapa senyawa kimia yaitu flavonoid, alkaloid, saponin, dan enzim bromelin (Fatia Asy-Syahidah Al-Haq *et al.*, 2022). Buah nanas memiliki banyak kandungan zat gizi, seperti, kalsium, fosfor, vitamin A, magnesium, besi, kalium, natrium, sukrosa, dan dekstrosa. Buah nanas juga dipercaya mengandung, campuran protease sistein sebesar 95%, yang memiliki kemampuan untuk menghidrolisis protein (proteolisis) atau dikenal dengan enzim bromelin (Silaban & Rahmanisa, 2016). Enzim bromelin sering ditemukan pada *stem* bromelain yaitu batang nanas, bukan pada buah nanas itu sendiri atau *fruit* bromelain.

#### **5. Manfaat tanaman**

Buah nanas banyak dimanfaatkan oleh masyarakat sebagai obat asam urat, anti inflamasi, antidiabetes, antibakteri. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa pankreas mencit diabetes dapat diperbaiki dengan ekstrak etanol dari bonggol buah nanas (Azizah *et al.*, 2019). Bonggol nanas memiliki komponen aktif seperti alkaloid, flavonoid dan saponin yang dipercaya memiliki efek menurunkan kadar gula darah. Penelitian Wibowo *et al.* (2021) Efek Hipoglikemik Ekstrak Etanol Bonggol Nanas (*Ananas comosus* (L.) Merr) Pada Mencit Putih Jantan yang diinduksi Aloksan didapatkan hasil ekstrak etanol bonggol nanas dengan dosis 125 mg/kgBB, 250 mg/kgBB, dan 500 mg/kgBB memiliki efek menurunkan kadar gula darah puasa pada mencit putih jantan yang diinduksi aloksan.

### **B. Simplisia**

Simplisia merupakan bahan alami yang tidak diproses yang dipakai sebagai obat. Biasanya dalam bentuk kering langsung dipakai sebagai obat pada sediaan galenik tertentu, atau dimanfaatkan sebagai dasar dalam membuat bahan baku obat (Depkes RI, 1995). Simplisia didefinisikan pada "Materia Medika Indonesia" sebagai bahan alami yang dimanfaatkan sebagai obat dan belum mengalami pengolahan apa

pun, kecuali disebutkan sebaliknya, berupa bahan yang sudah dikeringkan (Depkes RI, 2000). Penggolongan simplisia mencakup tiga jenis, yakni simplisia nabati, hewan, dan pelikan (mineral). Simplisia nabati melibatkan tanaman secara keseluruhan, bagian tanaman, atau eksudatnya. Simplisia hewani merujuk pada hewan secara keseluruhan, bagian hewan, atau zat bermanfaat yang dihasilkan hewan tanpa campuran zat kimia murni. Simplisia pelikan (mineral) merupakan bahan pelikan (mineral) yang belum atau sudah mengalami pengolahan sederhana, dan bukan merupakan zat kimia murni. Eksudat tanaman mencakup isi sel yang keluar secara alami atau dihasilkan dari sel dengan metode tertentu. Memastikan keseragaman, keamanan, dan efektivitas senyawa aktif, simplisia harus memenuhi persyaratan khusus. Beberapa komponen penting yang memengaruhi simplisia melibatkan bahan baku simplisia, proses pengolahan, dan pengepakan (Gunawan dan Mulyani, 2004).

## C. Ekstraksi

### 1. Pengertian ekstraksi

Menurut Angriani (2019), ekstraksi yaitu pemisahan bagian menggunakan pelarut. Bahan tanaman terdiri dari berbagai zat yang berbeda. Beberapa bahan dianggap sebagai zat yang dibutuhkan karena sifat farmakologinya, sedangkan yang lain dianggap inert (Ansel, 1989). Ekstraksi terdapat beberapa metode yaitu maserasi, perkolasi, sokhlet, reflux, dan infus.

**1.1 Maserasi.** Maserasi adalah teknik ekstraksi yang merendam bahan dalam pelarut dengan prinsip pencapaian kesetimbangan konsentrasi (Nababan *et al.*, 2018). Satu bagian serbuk kering simplisia ditambahkan ke dalam maserator bersama dengan sepuluh bagian pelarut. Selama enam jam pertama, rendam dengan sesekali pengadukan, lalu diamkan delapan belas jam. Sentrifugasi, dekantasi, dan filtrasi merupakan metode yang digunakan untuk memisahkan maserat pada maserasi pertama. Proses penyarian ini dilakukan setidaknya sekali lagi dengan pelarut yang sama, namun jumlah volume pelarutnya hanya digunakan setengah kali dari penyarian pertama. Maserat kemudian digabungkan dengan maserat awal dan diuapkan dengan penguap vakum atau penguap bertekanan rendah. Mendapatkan ekstrak kental, dapat juga menggunakan "rotavapor" (Depkes RI, 2017). Kelemahan proses maserasi yaitu terlalu lama waktu yang

dibutuhkan, penggunaan pelarut yang banyak, dan kemungkinan bahwa sejumlah senyawa akan hilang, juga adanya senyawa yang kemungkinan sulit diekstraksi pada suhu kamar. Berbeda dengan senyawa yang lain, senyawa yang bersifat termolabil justru dapat dilindungi dari kerusakan melalui proses maserasi (Mukhriani, 2014).

**1.2 Perkolasi.** Dalam proses, serbuk sampel dibasahi sedikit demi sedikit pada perkolator yang memiliki kran di bagian bawah. Penambahan pelarut melalui bagian atas serbuk sampel dan biarkan menetes perlahan ke bagian bawahnya. Keunggulan perkolasi yaitu sampel selalu teraliri dengan pelarut baru. Kerugiannya yaitu pelarut sulit mencapai seluruh area jika sampel dalam perkolator tidak homogen, memakan waktu yang lama dan pelarut yang banyak (Mukhriani, 2014).

**1.3 Sokletasi.** Proses sokletasi merupakan pengestraksian dengan pelarut yang selalu baru. Biasanya, teknik ini melibatkan peralatan khusus, dan ekstraksi kontinu dilakukan dengan jumlah pelarut yang relatif konstan, yang disertai dengan pendinginan ulang (Depkes RI, 2000). Sokletasi dilakukan dengan meletakkan serbuk sampel pada sarung selulosa pada selongsong di atas labu dan di bawah kondensor. Pelarut yang tepat dimasukkan ke labu dan atur suhu penangas sesuai suhu soklet. Kelebihan teknik ini yaitu sampel diekstraksi secara konsisten menggunakan pelarut murni hasil kondensasi, tanpa memerlukan pelarut yang besar dan waktu yang relatif singkat. Kelemahan utamanya yaitu senyawa yang memiliki sifat termolabil dapat rusak karena ekstraksi selalu terjadi pada titik didih (Mukhriani, 2014).

**1.4 Refluks.** Refluks terjadi saat suatu zat diekstraksi menggunakan suhu yang sesuai dengan titik didihnya pada saat tertentu, dan ini terjadi dalam jumlah pelarut yang terbatas dan relatif stabil, dengan adanya pendinginan balik. Sampel dimasukkan pada labu yang terhubung dengan kondensor bersama dengan pelarut (Mukhriani, 2014). Pelarut kemudian dipanaskan sampai tercapai titik didihnya. Uap menjadi kondensat lalu kembali ke labu. Cara mencapai proses ekstraksi yang baik adalah dengan melakukan pengulangan proses pada residu awal tiga sampai lima kali (Depkes RI, 2000). Keunggulan refluks yaitu mampu digunakan dalam mengekstraksi sampel kasar dan tahan terhadap pemanasan langsung. Salah satu kelemahan proses ini adalah dapat merusak senyawa yang bersifat termolabil (Depkes RI, 2000).

**1.5 Infus.** Infusi diterapkan menggunakan air sebagai medium pelarut, dilaksanakan pada suhu yang disetarakan dengan titik didih air (kontainer infus tenggelam dalam air mendidih pada suhu antara 96 hingga 98 °C) selama periode tertentu, berkisar antara lima belas hingga dua puluh menit (Depkes RI, 2000). Keuntungan metode infus yaitu alat sederhana dan biaya operasional yang relatif rendah. Kerugian metode infus adalah zat yang tertarik dapat mengendap kembali saat kelarutannya telah dingin kembali dan zat-zat atsiri hilang (Depkes RI, 2000).

## **2. Pelarut**

Proses saat ekstraksi, pemilihan pelarut dipilih atas kemampuannya yang mampu melarutkan zat aktif dengan jumlah besar juga mampu melarutkan zat aktif dalam jumlah sangat kecil. Pelarut yang paling umum dimanfaatkan pada penelitian yaitu air, etanol, dan campuran etanol (Ansel, 1989).

Penelitian kali ini akan menggunakan etanol. Etanol digunakan karena memiliki kelebihan yang banyak daripada pelarut yang lain, seperti sifatnya yang tidak toksik dibanding dengan pelarut yang lain, kemampuannya dalam memperbaiki stabilitas bahan obat terlarut, kemampuan untuk melarutkan senyawa penting pada simplisia, seperti minyak atsiri, alkaloid basa, saponin, glikosida, antrakuinon, dan flavonoid, serta kemampuan dalam mengendapkan albumin dan menghentikan kerja enzim (Depkes RI, 2000).

Sifatnya yang selektif, tidak beracun, kemampuan absorpsi yang luar biasa, dan daya saring yang tinggi memungkinkannya untuk mengekstraksi senyawa polar, semi-polar, dan non-polar. Alasan itulah etanol 96% dianggap sebagai pilihan yang optimal sebagai pelarut dalam penelitian ini (Wendersteyt *et al.*, 2021). Dibandingkan dengan konsentrasi etanol yang berbeda, etanol 96% lebih efisien dalam menembus dinding sel sampel dan menghasilkan ekstrak yang kental (Wendersteyt *et al.*, 2021).

## **D. Diabetes Melitus**

### **1. Definisi**

Diabetes melitus merupakan penyakit jangka panjang umumnya disebabkan oleh pankreas yang tidak mampu membuat insulin dalam jumlah yang cukup maupun tubuh tidak mampu menggunakan insulin dengan efektif. Efek dari DM yang tidak terkontrol termasuk

hiperglikemia, atau peningkatan gula darah, mampu merusak pembuluh darah dan saraf (Kurniawaty, 2014).

## **2. Klasifikasi**

**2.1 DM Tipe 1.** Diabetes Mellitus tipe 1 yang dikenal juga *Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (IDDM), ditandai dengan destruksi sel  $\beta$  pankreas, umumnya mengarah pada kekurangan insulin absolute karena kondisi idiopatik atau imunologik (Kurniawaty, 2014). Sistem kekebalan tubuh akan menghancurkan sel  $\beta$  kelenjar pankreas, sel ini memiliki kemampuan menghasilkan hormon insulin, dan membantu glukosa masuk ke sel untuk digunakan sebagai energi, hal inilah yang menyebabkan diabetes tipe 1. Autoimun, faktor genetik, dan faktor lingkungan dapat meningkatkan kemungkinan terjadinya DM tipe 1. Penderita diabetes ini dapat mengalami komplikasi jika mereka memiliki kadar gula dalam darah yang rendah atau tinggi (Nugroho, 2012).

**2.2 DM Tipe 2.** Diabetes melitus tipe 2 atau *Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (NIDDM), adalah suatu kondisi hiperglikemia yang timbul karena kurangnya respons sel terhadap insulin. Pada penderita diabetes ini, kadar insulin dapat mengalami penurunan ringan atau tetap dalam rentang normal, karena masih terjadi produksi insulin oleh sel beta pankreas. Inilah sebabnya mengapa DM tipe II dianggap sebagai jenis diabetes yang tidak bergantung pada insulin (Fatimah, 2015). Kelainan pada sekresi insulin oleh sel beta pankreas dan resistensi insulin menjadi ciri khas DM tipe 2, yang menimbulkan peningkatan kadar gula darah. Wanita lebih cenderung mengalami DM tipe 2 dibandingkan pria, kemungkinan karena memiliki indeks massa tubuh yang lebih tinggi secara fisik, meningkatkan risiko terkena diabetes (Fatimah, 2015).

**2.3 DM Gestasional.** Diabetes melitus ini dialami saat masa kehamilan. Penyebab diabetes ini diperkirakan karena resistensi insulin yang diakibatkan oleh berbagai hormon seperti progesteron, estradiol, prolaktin, dan hormon plasenta (Kurniawaty, 2014). Kira-kira 7% kehamilan mengalami diabetes ini. Penemuan klinik sangat penting sebagai metode untuk mengurangi kesakitan dan kematian bayi yang baru lahir (Dipiro, 2008).

**2.4 DM Tipe lain.** Penyebab diabetes melitus tipe lain sangat bervariasi. Berbagai faktor seperti kelainan genetik dalam fungsi sel beta, disfungsi insulin, gangguan pada organ pankreas, dampak

endokrin dari obat atau bahan kimia, infeksi, penyebab imunologi yang jarang terjadi, dan sindrom genetik terkait, dapat menjadi pemicu diabetes tipe lain selain diabetes tipe DM (Kurniawaty, 2014).

### **3. Patofisiologi**

**3.1 Diabetes Melitus Tipe 1.** Kerusakan sel beta pankreas, suatu reaksi autoimun, dapat menyebabkan diabetes tipe 1. Sel tubuh yang memproduksi insulin adalah sel beta pankreas, sel ini juga yang bertanggung jawab dalam mengatur tingkat glukosa dalam tubuh. Kerusakan sel beta pankreas dengan cepat akan mencapai 80 hingga 90%, sehingga menimbulkan gejala diabetes melitus (Marzel, 2020). Kerusakan sel beta pankreas dapat menyebabkan gangguan terhadap produksi insulin, dan sebagian besar DM tipe 1 diakibatkan oleh autoimun. Adanya respon autoimun akibat peradangan sel beta dikenal sebagai patofisiologi DM tipe 1 dan menyebabkan timbulnya antibodi terhadap sel beta atau *Islet Cell Antibody* (ICA). Antibodi ini berinteraksi dengan sel beta, yang mengakibatkan sel beta hancur (Marzel, 2020).

**3.2 Diabetes Melitus Tipe 2.** Diabetes tipe 2 disebabkan bukan karena kurangnya sekresi insulin, melainkan disfungsi sel target insulin atau ketidakmampuan merespons insulin secara normal. Kondisi ini biasa dikenal “resistensi insulin”(Fatimah, 2015). Kebanyakan resistensi insulin terjadi karena obesitas, penuaan, kurangnya aktivitas fisik. Kelebihan produksi glukosa di hati juga dapat terjadi, tetapi penghancuran sel Langerhans B secara autoimun tidak terjadi pada penderita. Pasien dengan diabetes tipe 2 mengalami defisiensi fungsi insulin secara relatif, namun tidak absolut. Selama timbulnya diabetes tipe 2, sel beta menunjukkan masalah dengan sekresi insulin tahap pertama. Artinya sekresi insulin tidak dapat mengkompensasi resistensi insulin. Kerusakan sel beta pankreas secara bertahap meningkat, mengakibatkan defisiensi insulin dan akhirnya mengharuskan pasien menerima insulin eksogen jika pengobatannya tidak tepat. Resistensi insulin dan defisiensi insulin merupakan dua faktor yang terjadi pada pasien diabetes tipe 2 (Fatimah, 2015).

### **4. Komplikasi**

Ketoasidosis diabetes (DKA) dan hiperosmolaritas hiperglikemia (HHS) merupakan komplikasi akut dari diabetes (Kurniawaty, 2014). DKA terjadi karena kekurangan insulin yang bersifat mutlak atau relatif, serta adanya kadar hormon pengatur yang berlebihan, seperti glukagon,

katekolamin, dan kortisol. Peningkatan pelepasan asam lemak bebas oleh adiposit menyebabkan ketosis, yang menyebabkan sintesis badan keton di hati (Kurniawaty, 2014). Peningkatan katekolamin dan faktor pertumbuhan memicu lipolisis dan pelepasan asam lemak bebas, yang diikuti oleh penurunan kadar insulin. Hiperglukagonemia biasanya mengubah trigliserida atau *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL) di hati, mengaktifkan enzim karnitin palmitotransferase I dan meningkatkan produksi badan keton (Kurniawaty, 2014).

Tanda - tanda DKA yaitu muntah, mual, poliuri, hipotensi, respirasi kussmaul, dehidrasi, takikardi, takipnea, dan nyeri abdomen. Orang tua dengan DM tipe 2 sering kali mengalami HHS, poliuria, dan penurunan berat badan selama beberapa minggu, yang menyebabkan perubahan status mental. Tidak adanya gejala seperti mual, muntah, dan nyeri perut membedakan HHS dengan DKA (Kurniawaty, 2014). Komplikasi vaskular diklasifikasikan menjadi makrovaskular (penyakit arteri koroner, penyakit pembuluh darah ekstremitas bawah, dll) dan mikrovaskular (retinopati, nefropati, dll), serta dapat menjadi komplikasi kronis diabetes. Diabetes melitus yang tidak terkontrol dapat merusak pembuluh darah dan saraf. Dua kategori pembuluh darah yang rentan terhadap kerusakan adalah pembuluh darah besar dan kecil (Kurniawaty, 2014).

## **5. Diagnosis DM**

Tingkat glukosa darah melebihi 200 mg/dl atau kadar glukosa darah puasa lebih dari 126 mg/dl, bersamaan dengan timbulnya keluhan dan gejala khas, dapat menjadi indikasi kemungkinan Diabetes Mellitus (DM) (Fatimah, 2015). Memastikan diagnosa DM baru atau hasil tes toleransi glukosa oral (OGTT) yang tidak normal, tingkat glukosa darah setidaknya harus dua kali lebih rendah. Tidak diperlukan pemeriksaan untuk kasus hiperglikemia yang terkait dengan disfungsi metabolik akut, seperti ketoasidosis dan penurunan berat badan yang cepat (Fatimah, 2015). Tes diagnostik DM berbeda dari tes skrining. Seseorang yang menunjukkan gejala DM memerlukan uji diagnostik, sementara tes skrining digunakan untuk mengidentifikasi individu yang tidak menunjukkan gejala tetapi memiliki risiko terkena DM. Faktor risiko tersebut meliputi usia di atas 45 tahun, obesitas, hipertensi, riwayat keluarga DM, aborsi berulang, kelahiran anak dengan berat badan lebih dari 4000 gram, kadar kolesterol HDL  $\leq 35$  mg/dL, atau trigliserida  $\geq 250$  mg/dL (Fatimah, 2015).



## E. Terapi Farmakologi dan Non Farmakologi Antidiabetes

Terapi penurunan kadar gula darah melibatkan penggunaan obat secara oral dan juga penyuntikan maupun dari kebiasaan diri sendiri. Terapi farmakologi dan non farmakologi memiliki beberapa variasi, seperti:

### 1. Terapi Farmakologi

**1.1 Pemicu sekresi insulin.** Pertama yaitu sulfonilurea. Mekanisme kerja sulfonilurea yaitu merangsang sel beta pankreas untuk mensekresi insulin. Stimulasi ini terjadi melalui pengikatan reseptor sulfonilurea, yang berikatan erat dengan saluran K-ATP pada sel  $\beta$  pankreas (Rindarwati *et al.*, 2023). Pengikatan ini menutup saluran kalium dan membuka saluran kalsium, akibatnya, ion kalsium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) dapat masuk ke dalam sel, memicu depolarisasi sel beta pankreas, dan akhirnya menyebabkan eksositosis insulin (Keputusan Menteri Kesehatan RI, 2020). Sulfonilurea dapat meningkatkan sensitivitas reseptor insulin pada hati dan perifer (Kurniawaty, 2014). Obat golongan sulfonilurea yaitu tolbutamid, klorpropamida, glibenklamid, glipizida, serta glimepirid (Kurniawaty, 2014).

Kedua Meglitinid. Sulfonilurea dan meglitinida memiliki cara kerja yang sama. Meglitinide memiliki struktur bebas sulfur, sehingga dapat digunakan bahkan oleh orang yang alergi sulfur (Decroli, 2019). Repaglinid dan nateglinid merupakan obat golongan meglitinide. Mekanisme kerjanya yang menempel pada kompleks reseptor sulfonilurea untuk waktu yang lama, repaglinid mampu menurunkan kadar gula darah puasa, namun berbeda dengan nateglinide, yang memiliki waktu paruh lebih pendek dibanding repaglinid, dan tidak menurunkan kadar gula darah puasa (Decroli, 2019).

**1.2 Penambah sensitivitas insulin.** Pertama yaitu Biguanida. Berbeda dengan sulfonilurea, biguanid tidak meningkatkan sekresi insulin atau menurunkan gula darah pada orang yang sehat. Zat ini juga dapat diberikan kepada penderita obesitas, karena dapat menekan nafsu makan dan mencegah penambahan berat badan (Kurniawaty, 2014). Orang-orang ini biasanya memiliki resistensi insulin, yang membuat sulfonilurea kurang efektif. Biguanida bekerja dengan meningkatkan kerja insulin untuk mengangkut glukosa ke dalam sel yang dikenal sebagai insulin sensitizer (Kurniawaty, 2014). Metformin, salah satu contoh biguanida, yang berfungsi dengan menghambat absorpsi

glukosa usus dan meningkatkan pengambilannya oleh otot dan jaringan adipose (Gunawan *et al.*, 2007).

Kedua ada tiazolidinedion. Thiazolidinedion mampu mengurangi produksi glukosa di hati dan menurunkan kadar asam lemak bebas dalam plasma. Memiliki potensi untuk menurunkan kadar HbA1c (1-1.5 %), meningkatkan HDL, serta memiliki dampak yang berbeda pada trigliserida dan LDL. Makanan tidak mempengaruhi absorpsi saat diberikan oral (Decroli, 2019).

**1.3 Obat-obat yang mempengaruhi absorpsi glukosa.** Penghambat Alfa Glukosidase. Bekerja lokal di saluran pencernaan, acarbose diabsorpsi dan dimetabolisme buruk oleh mikrobiologis, hidrolisis usus, dan aktivitas enzim pencernaan. Pasien DM Tipe 2 dapat menekan kenaikan glukosa setelah makan dengan menghentikan kerja enzim ini (Decroli, 2019).  $\alpha$ -glukosidase inhibitor menghasilkan penurunan glukosa darah yang relatif kecil, dan biasanya digunakan bersama dengan obat antihiperqlikemik lain (Gunawan, 2007).

**1.4 Obat-obat yang meniru efek Incretin atau memperpanjang aksi Incretin.** *Glucagon-like peptide-1* (GLP-1) dan *Gastric Inhibitory Peptide* (GIP), yang diinaktivasi oleh enzim *Dipeptidyl Peptidase-4* (DPP-4), adalah kelompok hormon matabolisme yang menginduksi penurunan kadar glukosa darah. Dalam keadaan puasa (atau waktu di antara makan), incretin meningkatkan sekresi insulin dan menekan pelepasan glukagon, hormon yang bertanggung jawab atas homeostasis glukosa. Pada model hewan, incretin meningkatkan neogenesis dan mengurangi kematian sel beta pankreas, serta memiliki efek pankreatik tambahan, seperti menurunkan pengosongan lambung dan meningkatkan rasa kenyang (Creutzfeldt, 2005). Golongan ini yang pertama ada *Glucagon-like peptide-1* (GLP-1) receptor agonists. Salah satu obat kategori ini adalah Exenatide, yang merupakan derivatif peptide exendin-4 dari bisa (venom) monster Gila, yang memiliki homologi 53% dengan GLP-1 alam. Perbaikan kadar glukosa darah berkorelasi dengan penurunan HbA1c 0,2-1,2% dan penurunan BB 2-3 kg. Untuk mencegah hipoglikemia, dosis sulfonilurea harus dikurangi saat diberikan bersamaan. Liraglutide, obat lain, memiliki waktu paruh 12 jam, jadi cukup satu kali sehari. Untuk pasien yang menggunakan metformin, sulfonilurea, atau tiazolidindion (rosiglitazon, pioglitazon) sebagai ajuvan. (Thorner & Shaw, 1977).

Kedua adalah inhibitor DPP-4. Ada alogliptin, sitagliptin, vildagliptin, dan saxagliptin di antaranya. Inhibitor DPP-4 akan meningkatkan kadar GLP-1 dan GIP endogen sesaat setelah makan. Baik sekresi insulin meningkat maupun sekresi glukagon dikurangi dalam reaksi ini. Pada kondisi hipoglikemik, tidak ada regulasi melalui sekresi glukagon, tetapi sensitivitas sel alfa terhadap glukosa akan ditingkatkan dengan inhibitor DPP-4 (Thornberry & Gallwitz, 2009).

### **1.5 Sodium-Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2) inhibitors.**

Ipraglifozin, dapagliflozin, canagliflozin, dan empagliflozin Kadar glukosa puasa, pasca-prandial, dan HbA1c dapat dikurangi dengan dapagliflozin. Obat-obatan ini tidak hanya menurunkan berat badan tetapi juga bertindak sebagai diuretik osmotik dan natriuretik, yang menghasilkan penurunan volume plasma. Akhirnya, ini menghasilkan penurunan tekanan sistolik sekitar 4-6 mmHg (sistolik) dan diastolik sekitar 1-2 mmHg. Obat jenis ini bermanfaat bagi sistem kardiovaskular dan renal, tetapi tidak disarankan untuk digunakan pada pasien dengan kelainan ginjal sedang atau berat (Heerspink *et al.*, 2016).

## **2. Terapi Non Farmakologi**

**2.1 Latihan jasmani.** Latihan ini dilakukan secara teratur (3–4 kali seminggu selama 30 menit setiap kali). Kegiatan sehari-hari seperti berjalan ke pasar, menggunakan tangga, dan berkebun harus dilakukan. Latihan yang bersifat aerobik, seperti jalan kaki, bersepeda, jogging, dan berenang, disarankan untuk menurunkan berat badan dan memperbaiki kendali glukosa darah (Decroli, 2019).

**2.2 Terapi nutrisi medis** dilakukan secara bertahap. Pasien harus diidentifikasi untuk sumber karbohidrat dan jenisnya, serta untuk mencegah dan mengobati hipoglikemia. Terapi nutrisi medis ini bergantung pada individu dan biasanya mencakup mendorong orang untuk menjalani gaya hidup yang lebih sehat, membantu mengontrol gula darah, dan membantu mengontrol berat badan (Decroli, 2019).

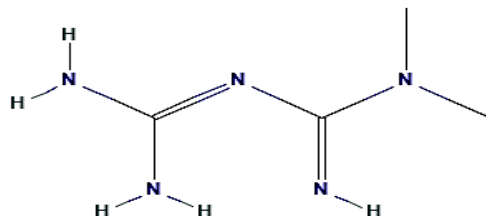
## **E. Metformin**

Obat antihiperглиkemik biguanid yang umum digunakan dalam mengobati diabetes melitus tipe 2 yaitu metformin (Gumantara & Oktarlina, 2017). Pada manajemen terapi hiperglikemia, *American Diabetes Association* (ADA) dan *American Association Clinical Endocrinologists* (AACE) menyatakan bahwa metformin adalah obat

pertama yang direkomendasikan sebagai terapi tunggal untuk DM tipe II. Metformin juga menjadi pilihan pertama untuk pasien yang baru didiagnosis dengan DM tipe II dalam terapi tunggal, atau mereka yang gagal mengubah hidup mereka dengan mengonsumsi obat antidiabetes oral lainnya. Metformin biasanya tidak menyebabkan hipoglikemia dan bekerja dengan menurunkan kadar gula darah. Metformin meningkatkan sensitivitas insulin jaringan otot dan adiposa serta mengurangi produksi glukosa di hepar (Decroli, 2019). Mekanisme utama metformin adalah untuk mengurangi glukoneogenesis hati melalui penurunan kadar glukosa. Ekspresi gen untuk glukoneogenesis berkurang sebagai akibat dari fosforilasi protein CREB. Asam lemak bebas yang dihasilkan dari glukoneogenesis substrat juga berkurang. Metformin juga dapat meningkatkan uptake glukosa jaringan perifer melalui insulin. Metformin yang telah diabsorpsi oleh usus kemudian masuk ke dalam sirkulasi tanpa terikat pada protein plasma. Metformin kemudian masuk ke sirkulasi, lalu dikeluarkan secara utuh melalui urin (Gumantara dan Oktarlina, 2017).

Penelitian Hauri dan Faridah (2019) menunjukkan bahwa obat antidiabetes oral tunggal yang paling umum dipakai pasien diabetes melitus rawat jalan Puskesmas Kotagede I, Puskesmas Danurejan I, dan Puskesmas Gondomanan adalah metformin sebesar 20 pasien dengan persentase 33,9%. Suhailis *et al.*, (2021) pada penelitiannya menunjukkan bahwa metformin adalah obat antidiabetes yang paling umum digunakan dengan persentase 40,3%.

Metformin memiliki waktu paruh kurang lebih 2 jam dan tidak menyebabkan hipoglikemia sehingga aman digunakan pada orang dewasa lanjut usia. Penggunaan metformin dikontraindikasikan pada pasien gangguan fungsi ginjal dan GFR kurang dari 30 ml/menit/1,73 m. Gangguan saluran cerna seperti, mual, muntah, nyeri perut, dan diare adalah efek samping yang paling umum ketika metformin digunakan secara monoterapi (Decroli, 2019).



**Gambar 2. Struktur metformin**

(National Center for Biotechnology Information (2023)).

## F. Uji Aktivitas Antihiperglikemi

### 1. Aloksan

Senyawa yang umum digunakan dalam menginduksi DM pada hewan uji salah satunya aloksan. Aloksan merupakan turunan asam urat, yang secara selektif dapat merusak sel pankreas melalui mekanisme stres oksidatif. Senyawa ini memasuki sel  $\beta$  pankreas melalui jalur transporter glukosa tipe 2 (GLUT 2). Hal ini akan menyebabkan sel pulau Langerhans hancur, yang mana merupakan organ yang bertanggung jawab untuk membuat hormon insulin (Akrom *et al.*, 2014). Aloksan merusak sel beta pankreas dengan mengubah oksigen aktif menjadi radikal superoksida dalam siklus redoks, menghasilkan senyawa hidroksil yang sangat reaktif (Dipa *et al.*, 2015). Adanya ion kalsium yang keluar dari mitokondria, aloksan juga dapat mengganggu proses oksidasi sel. Hal ini menyebabkan gangguan homeostasis, yang menyebabkan kematian sel pankreas (Setiadi, 2020). Aloksan dapat dengan cepat masuk ke pankreas karena pankreas mempunyai reseptor insulin yang ditangkap oleh sel Langerhans (Hikmah *et al.*, 2016). Ketika reseptor insulin dan sel beta pankreas dirusak oleh oksigen aktif, insulin tidak dapat diproduksi secara normal dan gula darah tidak akan diubah menjadi energi (Priyanto *et al.*, 2023).

### 2. Streptozotocin

STZ merupakan senyawa alami yang ditemukan dari bakteri *Streptomyces achromogenes* dan bersifat antibakteri. STZ memiliki berat molekul sebesar 265 g/mol terdiri dari gugus nitrosourea yang terikat pada satu ujung dengan gugus metil, sementara pada ujung lain terdapat gugus glukosa (Eleazu *et al.*, 2013). Kemampuan STZ dalam menyebabkan Diabetes Mellitus (DM) telah terbukti pada berbagai hewan percobaan seperti mencit, tikus, hamster, kelinci, monyet, dan babi guinea. Efek yang ditimbulkan oleh STZ terhadap sel  $\beta$  pankreas mulai muncul 72 jam setelah pemberian, dan responsnya bergantung pada dosis yang diberikan (Elsner *et al.*, 2000). Proses toksisitas STZ dimulai dengan penyerapannya ke dalam sel melalui transporter glukosa afinitas rendah 2 (GLUT2) yang terdapat di membran sel beta, sel hepatosit, dan sel tubulus ginjal. Penelitian ini mengungkapkan bahwa sel yang menghasilkan insulin namun tidak mengekspresikan GLUT2 cenderung resisten terhadap induksi STZ (Elsner *et al.*, 2000).

STZ memiliki struktur kimia berupa gugus glukosa, yang menimbulkan efek toksik yang selektif terhadap sel  $\beta$  pankreas. Ini

disebabkan oleh fakta bahwa sel pankreas mengambil glukosa dengan lebih aktif daripada sel lain. Sel lain yang mengekspresikan GLUT2 (Valentovic *et al.*, 2006). STZ memiliki potensi untuk memicu respons di hepatosit dan sel tubulus ginjal, memberikan penjelasan tentang dampak hepatotoksik dan nefrotoksik dari STZ. STZ juga dapat menimbulkan kerusakan pada jaringan lemak, jantung, meningkatkan tingkat stres oksidatif, peradangan, dan disfungsi endotel (Valentovic *et al.*, 2006). Pemberian STZ juga dapat mengakibatkan kematian sel. Gugus metil nitrosourea-nya menyebabkan metilasi DNA, khususnya posisi O6 guanin. Ini menyebabkan kerusakan DNA, dan nekrosis sel pankreas akibat hilangnya energi sel. Mengaktifkan poli ADP ribosa polimerase (PARP) untuk memperbaiki DNA yang rusak yaitu dengan mengurangi NAD<sup>+</sup> seluler (Eleazu *et al.*, 2013).

### **3. Diet tinggi lemak**

Dasar dari pola makan berlebihan lemak ini didukung oleh bukti yang menunjukkan bahwa obesitas dapat meningkatkan risiko terkena diabetes tipe 2 (Brito-Casillas *et al.*, 2016). Tikus membutuhkan sekitar 10-15 kcal/hari sebagai kebutuhan kalori harian, dengan pola makan biasa yang terdiri dari 65-70% karbohidrat, 20-25% protein, dan 5-12% lemak, memberikan total kalori sebanyak 2900 kcal/kg. Mengubah proporsi lemak (kurang dari 85% dari total kalori) bersamaan dengan karbohidrat, kolesterol, dan garam dalam model hewan, dapat menghasilkan kondisi seperti obesitas, resistensi insulin, hipertensi, aterosklerosis, dan dislipidemia (Brito-Casillas *et al.*, 2016). Obesitas, gangguan toleransi glukosa, dan resistensi insulin adalah ciri-ciri pada hewan yang mengikuti diet tinggi lemak. Sebuah pertimbangan krusial adalah umur saat memulai diet tinggi lemak pada tikus, sebaiknya dilakukan pada usia muda (6-8 minggu) karena pada periode ini obesitas dapat berkembang secara optimal (Reuter, 2007). Jumlah lemak, tipe lemak, dan lamanya diet semua memengaruhi tingkat hiperglikemia. Kelemahan metode ini yaitu waktu yang relatif lama untuk menginduksi model ini (lebih dari sepuluh minggu) (Reuter, 2007).

### **4. Diet tinggi lemak – Streptozotocin**

Model ini sangat berguna dan mudah digunakan. Tikus pertama kali diberi diet tinggi lemak untuk jangka waktu tertentu, saat dewasa, streptozotocin diberikan (Husna *et al.*, 2019). Patogenesis DM pada manusia dapat dijelaskan menggunakan model ini karena

patogenesisnya yang sangat mirip. Konsep dasar dari model ini menyatakan bahwa konsumsi diet dengan tingkat lemak yang tinggi dapat menghasilkan resistensi insulin. Pemberian dosis rendah streptozotocin dapat merusak beberapa sel pankreas, yang pada akhirnya menyebabkan hiperglikemia yang konsisten (Chen dan Wang, 2005). Model ini diarahkan untuk menunjukkan adanya resistensi insulin dan kekurangan insulin dalam sistem tubuh (Chen dan Wang, 2005). Dampak dari model ini mencakup kemampuannya untuk memicu peningkatan kadar gula darah yang berlebihan, ketahanan terhadap insulin, pengurangan konsentrasi insulin dalam darah, serta reaksi yang responsif terhadap pengobatan metformin dan triglitazon (Reed *et al.*, 2000). Beberapa peneliti telah menemukan bahwa model ini dapat diaplikasikan sebagai uji obat untuk mengatasi Diabetes Mellitus.

Menurut Zhang *et al.* (2008), mereka mengubah diet menjadi 30% kalori serta dosis streptozotocin menjadi 15 mg/kg BB. Akibatnya, gangguan toleransi glukosa muncul sesudah dua bulan, serta hiperglikemia, hiperinsulinemia, dan hiperlipidemia muncul lagi setelah dua bulan berikutnya. Penelitian ini menyajikan temuan menarik terkait efek pemberian streptozotocin sebanyak 35 mg/kg berat badan, yang menunjukkan penurunan tingkat insulin, peningkatan gula darah, peningkatan kadar kolesterol, dan peningkatan trigliserida (Dorothy, 2012). Konteks ini, model diet tinggi lemak dan respons terhadap streptozotocin memberikan kesempatan optimal untuk menguji efektivitas dua obat antidiabetik dalam pengobatan diabetes tipe 2, serta menjadi pilihan ideal untuk penelitian terkait pengembangan obat hipoglikemik baru. Metode ini memiliki tingkat keberhasilan induksi diabetes yang tinggi dibandingkan model lainnya serta menjadi metode terbaik dalam menginduksi DM tipe 2 (Husna *et al.*, 2019).

## **5. Metode toleransi glukosa**

Uji toleransi dilakukan *in vivo* pada hewan uji untuk melihat bagaimana toleransi mereka terhadap penurunan kadar gula darah yang disebabkan oleh obat uji tertentu (Susilawati, *et al.*, 2016). Metode ini bekerja dengan cara berikut: hewan uji dipuaskan selama dua puluh hingga dua puluh empat jam. Setelah itu, darah diambil melalui intravena, bahan uji diberi obat antidiabetes dan larutan glukosa peroral. Setelah waktu tertentu, darah diambil lagi (Depkes RI, 1993).

## **G. Metode Pemeriksaan Kadar Glukosa Darah**

Pemeriksaan kadar glukosa darah dapat melalui 4 metode (Widowati *et al.*, 1997), metode kondensasi gugus amin, metode oksidasi reduksi, metode enzimatik, dan metode dengan glukometer.

### **1. Metode Kondensasi Gugus Amin**

Metode kondensasi gugus amin menggunakan pereaksi orto-toluidin untuk mengkondensasi aldosa dalam suasana asam. Setelah dipanaskan, larutan berwarna hijau terbentuk. Intensitas warna yang diukur melalui spektrofotometri dapat digunakan untuk menentukan kadar glukosa.

### **2. Metode Oksidasi Reduksi**

Sifat glukosa sebagai zat pereduksi dalam larutan alkali panas menentukan pengukurannya. Prinsip metode reduksi adalah bahwa dalam suasana basa yang dipanaskan, oksidan ferisianida direduksi menjadi ferisianida oleh glukosa. Ini menurunkan kadar glukosa darah. Pengukuran iodometri digunakan untuk menentukan kelebihan garam feri. Metode ini tidak spesifik karena zat non-glukosa lainnya juga mengurangi

### **3. Metode Enzimatik**

Prinsip metode enzimatik menggunakan enzim glukosa oksidase (GOD) adalah bahwa metode ini menggunakan enzim yang bekerja secara khusus pada glukosa, sehingga memberikan hasil yang lebih tepat daripada metode lain. Karena enzim hanya mengukur kadar glukosa, metode enzimatik lebih spesifik. Jika ada oksigen atau udara, enzim GOD akan mengoksidasi glukosa menjadi asam glukoronat, bersama dengan pembentukan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Adanya enzim peroksidase (POD), H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> akan dilepaskan, yang mengoksidasi akseptor kromogen yang sesuai dan memberikan warna yang sesuai. Intensitas warna yang diukur dengan spektrofotometri menentukan kadar glukosa darah.

### **4. Glucose Test (glukometer)**

Glukosa test, juga dikenal sebagai glukometer, digunakan untuk mengukur kadar glukosa darah pada tikus putih. Alat ini digunakan untuk mengukur tingkat glukosa dalam darah. Tes ini spesifik untuk glukosa dan menggunakan oksidasi glukosa, yang didasarkan pada kemajuan teknologi biologi sensor. Prinsip kerja alat ini adalah dengan memasukkan strip ke dalam alat dan melapisinya dengan bahan kimia khusus. (Winda *et al.*, 2022). Pada penelitian (Castaño López *et al.*, 2012) parameter terbaik untuk menilai kesesuaian suatu variabel



kuantitatif dengan menggunakan dua instrumen berbeda adalah koefisien korelasi intrakelas (ICC). Kesepakatan dianggap sangat baik bila  $ICC > 0,90$ . Dalam penelitian ini, meteran glukosa menunjukkan kesesuaian yang sangat baik dengan metode referensi ( $ICC = 0,99$ ). Meteran glukosa memberikan nilai glukosa sedikit lebih rendah daripada yang ditemukan dengan metode laboratorium referensi, dengan perbedaan rata-rata sebesar 5,9 mg/dL, serupa dengan yang dilaporkan oleh penulis lain. Perbedaan ini dapat dijelaskan oleh sampel digunakan, karena konsentrasi glukosa dalam darah utuh kira-kira 10-15% lebih rendah dari kadar glukosa plasma. Glukometer ini dapat menjadi alat yang memadai untuk pemantauan glukosa darah pada pasien.

### H. Hewan Uji

Sistematika tikus putih jantan menurut (Armitage, D. 2004) :

Kingdom	: Animalia
Phylum	: Chordata
Subphylum	: Vertebrata
Class	: Mammalia
Order	: Rodentia
Family	: Muridae
Genus	: Rattus
Species	: <i>Rattus norvegicus</i>



**Gambar 3. Tikus putih**

Tikus (*Rattus norvegicus*) sering dipakai menjadi hewan percobaan dalam jenis penelitian yang beragam. Tiga jenis tikus putih yang memenuhi syarat hewan uji adalah *Sprague Dawley*, *Wistar*, dan *Long Evans*, (Widiartini *et al.* 2015). Tikus putih tidak begitu suka berkumpul dengan sesamanya, tidak begitu fotofobik seperti mencit, biasanya tenang serta mudah dirawat. Suhu tubuh normalnya adalah 37,5°C dan respirasinya 210 menit. Aktifitasnya tidak terganggu oleh

adanya orang di sekitarnya (Smith dan Mangkoewidjojo, 1988). Studi mengenai metabolisme tubuh dapat menggunakan galur wistar sebagai pilihan karena memiliki metabolisme yang cepat (Aminah, 2004). Menurut Pujiatiningsih (2014), penggunaan tikus putih jantan dalam penelitian dianggap dapat menghasilkan hasil yang lebih konsisten karena tikus ini tidak mengalami siklus menstruasi atau kehamilan seperti tikus betina. Tikus putih jantan diketahui memiliki tingkat metabolisme obat yang lebih tinggi dan kondisi biologis tubuh yang lebih stabil dibandingkan dengan tikus betina. Hewan uji dengan usia 8 minggu merupakan kategori tikus dewasa yang memiliki keadaan fisiologi optimum (Putri *et al.*, 2019). Kadar gula darah normal pada tikus yaitu antara 50 dan 135 mg/dl, dan bila kadar gula darah tikus di atas 135 mg/dl dianggap sebagai hiperglikemia (Rahman, 2014).

## I. Landasan Teori

Beberapa kondisi kesehatan, terutama diabetes melitus dan hiperglikemia, menunjukkan tingkat glukosa darah yang melebihi batas normal. Sebagai pemicu diabetes, diet tinggi lemak dan streptozotocin memainkan peran penting. Konsumsi diet tinggi lemak dapat mengakibatkan resistensi insulin, sedangkan dosis rendah streptozotocin dapat merusak sejumlah sel pankreas, menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah yang stabil (Chen dan Wang, 2005). Efek beracun streptozotocin dimulai ketika zat tersebut masuk ke dalam sel melalui transporter glukosa dengan afinitas rendah 2 (GLUT2). GLUT2 terdapat pada membran sel beta, sel hepatosit, dan sel tubulus ginjal (Valentovic *et al.*, 2006). Mengurangi persentase lemak hingga kurang dari 85% dari total asupan kalori, kita dapat menciptakan model hewan yang dapat digunakan sebagai studi untuk mengkaji obesitas, resistensi insulin, aterosklerosis, hipertensi, dan dislipidemia (Brito-Casillas *et al.*, 2016).

Tanaman yang memiliki aktivitas sebagai penurun kadar glukosa salah satunya yaitu nanas. Salah satu bagian nanas yang memiliki aktivitas tersebut adalah bonggolnya. Kandungan flavonoid pada bonggol nanas diduga mampu dalam menurunkan kadar gula darah. Flavonoid dapat melindungi sel beta pankreas dan meningkatkan sensitivitas insulin (Kaneto *et al.*, 2009). Penelitian Wibowo *et al.* (2021) Efek Hipoglikemik Ekstrak Etanol Bonggol Nanas Pada Mencit Putih Jantan yang diinduksi Aloksan didapatkan hasil ekstrak etanol

bonggol nanas dengan dosis 125 mg/kg BB, 250 mg/kg BB, dan 500 mg/kg BB memiliki efek menurunkan kadar gula darah puasa mencit putih jantan yang diinduksi aloksan. Penelitian Hidayat (2020) Uji Efek Antidiabetes dari Ekstrak Etanol Bonggol Nanas (*Ananas comosus (L.) Merr*) Pada Mencit Putih Jantan yang Diinduksi Aloksan juga menunjukkan hasil dosis ekstrak bonggol buah nanas yang efektif menurunkan kadar gula darah adalah dosis 125mg/kgBB setelah 14 hari.

Ekstraksi bonggol nanas menggunakan metode maserasi. Maserasi adalah teknik ekstraksi yang merendam bahan dalam pelarut dengan prinsip pencapaian kesetimbangan konsentrasi (Nababan *et al.*, 2018). Pelarut yang digunakan adalah etanol 96%. Sifatnya yang selektif, tidak toksik, absorpsi yang baik serta memiliki kemampuan penyarian yang tinggi sehingga dapat mengekstraksi senyawa yang bersifat polar, semi polar, dan non polar maka mendukung pemilihan etanol 96% sebagai pelarut pada penelitian ini (Wendersteyt *et al.*, 2021).

### **J. Hipotesis**

1. Ekstrak bonggol nanas (*Ananas comosus (L.) Merr*) mampu menurunkan kadar gula darah pada tikus putih jantan galur Wistar yang diinduksi diet tinggi lemak dan Streptozotocin.
2. Ekstrak bonggol nanas 125 mg/kg BB adalah dosis yang paling efektif yang mampu menurunkan kadar gula darah pada tikus putih jantan galur Wistar yang diinduksi diet tinggi lemak dan Streptozotocin.