

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tanaman Pare (*Momordica charantia* L.)

1. Sistematika tanaman pare

Berasal dari Asia Tropis, pare atau dikenal juga dengan sebutan tanaman paria merupakan tanaman merambat dan memanjat yang termasuk dalam kelompok Cucurbitaceae atau kelompok labu-labuan (Slamet, 2020). Tanaman ini tumbuh tidak tergantung musim sehingga di Indonesia banyak dibudidayakan dan sangat mudah untuk didapatkan. Menurut Situmorang dan Hasibuan, 2023 tanaman pare diklasifikasikan sebagai berikut:

Klasifikasi Pare (*Momordica charantia* L.)

Kingdom	: Plantae
Sub Kingdom	: Tracheobionita
Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Sub Kelas	: Dilleniidae
Ordo	: Violales
Famili	: Cucurbitaceae
Genus	: Momordica
Spesies	: <i>Momordica charantia</i> L.



Gambar 1. Tanaman Pare

2. Nama lain tanaman

Tanaman pare dikenal dengan beberapa nama daerah di seluruh Indonesia antara lain paria, pare, pare, pepareh, prieu, pare, foria, pepare, kambah, paya, paria, truwuk, paita, paliak, pariak, pania, belege, palia, papariane, pariane, papari, kakariano, taparipong, papariano, popare, dan pepare. (PERMENKES, 2016)

3. Morfologi tanaman

Tanaman pare memiliki cabang yang banyak, bentuk spiral, bau yang tidak sedap, dan rasa yang sangat pahit. Tumbuh merambat pada tumbuhan lain atau tanaman merambat yang mempunyai sulur. Tanaman pare mempunyai bunga, dan di antara bunga tersebut terdapat dua jenis kelamin yang berbeda yaitu bunga jantan dan betina. Bunga jantan memiliki kelopak berjari lima, warna kuning cemerlang, dan serbuk sari berwarna kuning, sedangkan bunga betina mempunyai bakal buah berwarna hijau, kelopak 2-4, putik kuning, dan warna keseluruhan kuning (Situmorang dan Hasibuan, 2023).

Daun pare berwarna hijau agak kekuningan, mempunyai sulur, berbentuk bulat, bergerigi, dan pangkal berbentuk hati. Diameternya 4–7 cm, dengan bintik-bintik transparan dan 5–9 lobus di tepinya. Batang pare berwarna hijau beruas-ruas, panjangnya sekitar 2-3 meter dan berisi lima tulang rusuk. Buah pare, tipe peppo, memanjang, berjerawat tidak rata, panjang 18 cm, dan lebar 27 cm. Biji berwarna coklat berbentuk lonjong dan dilapisi lapisan merah tua pada buah yang sudah tua. Akar tunggang dan serabut merupakan dua jenis akar yang terdapat pada pare. (PERMENKES, 2016).

4. Khasiat dan kandungan

Salah satu tumbuhan yang dapat dimanfaatkan sebagai obat dan sebagai bahan makanan adalah pare. Masyarakat biasa menggunakan pare sebagai sayuran yang dikonsumsi sehari-hari. Secara umum, pare digunakan dalam pengobatan tradisional untuk mengobati sejumlah penyakit, antara lain diabetes, rematik, asam urat, cacingan, sakit perut, penyakit liver, dan kanker limpa (Gupta *et al.*, 2011). Biji pare berkhasiat untuk pengobatan maag, hati dan limpa, diabetes, parasit usus, kolesterol tinggi, menyembuhkan luka dan sakit perut (Gupta *et al.*, 2011). Bagian lain yang dapat dimanfaatkan sebagai obat adalah daunnya. Ekstrak daun pare digunakan sebagai anti jamur, antibakteri, antiparasit antitumor, anti karsinogenik, antimikroba, antioksidan, dan sebagai penurun kadar glukosa darah (antihiperlipidemia) (Azizah dan Widya, 2018). Alkaloid, flavonoid, saponin, dan tanin merupakan komponen kimia daun pare yang berpotensi berperan sebagai antihiperlipidemia (Mutiara dan Wildan, 2014).

Senyawa flavonoid bersifat polar karena mengandung sejumlah gula yang terikat, serta mengandung sejumlah gugus hidroksil yang tidak tersubstitusi. Gugus hidroksil pada senyawa flavonoid menyebabkan

kepolaran molekul tersebut, sehingga senyawa flavonoid lebih cenderung larut pada pelarut polar. Senyawa flavonoid berperan sebagai antioksidan yang dapat memperbaiki jaringan yang rusak dengan cara menangkap atau menghilangkan radikal bebas yang menempel pada ikatan OH (radikal hidroksil), sehingga dapat memperbaiki kerusakan sel β pankreas. Membuat sel β pankreas menghasilkan lebih banyak insulin, dan jaringan tubuh menyerap lebih banyak glukosa, sehingga membuat jaringan tersebut lebih sensitif terhadap insulin. Selain itu flavonoid dapat menghambat absorpsi glukosa di usus halus dan dapat memecahkan karbohidrat menjadi glukosa (Wulandari, 2016).

Kandungan utama daun pare adalah alkaloid, yaitu momordicin. Momordicin memiliki gugus polar -OH dan etil non-polar (CH_3CH_2-), serta memiliki rantai karbon pendek yang menyebabkan senyawa ini bersifat semipolar. Senyawa alkaloid momordicin juga berperan terhadap penurunan kadar glukosa darah dengan menginduksi peningkatan sekresi *Growth Hormone Releasing Hormone* (GHRH) di hipotalamus, sehingga hipofisis akan menghasilkan lebih banyak *Growth Hormone* (GH). Peningkatan kadar GH akan menyebabkan stimulasi hati untuk mensekresi Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1). IGF-1 dapat mengurangi glukoneogenesis dan menyebabkan hipoglikemia, sehingga dapat menurunkan kadar glukosa darah dan kebutuhan insulin dalam tubuh (Wulandari, 2016).

Saponin bersifat polar karena senyawa ini memiliki gugus hidroksil dan gugus gula yang menyebabkan senyawa ini mudah larut dalam pelarut polar seperti air dan etanol. Sifat polar pada saponin juga mempengaruhi kemampuan senyawa ini untuk terekstraksi. Meskipun demikian, saponin juga memiliki gugus hidrofob yang dapat membuat senyawa ini bersifat non-polar. Namun, secara umum, sifat polar pada senyawa saponin lebih dominan dibandingkan dengan sifat non-polar. Senyawa saponin juga memiliki aktivitas antihiperqlikemik. Mekanisme kerjanya adalah dengan meregenerasi pankreas, sehingga menyebabkan peningkatan jumlah sel β pankreas di pulau langerhans, sehingga sel β pankreas mengeluarkan lebih banyak insulin, yang meningkatkan pengambilan glukosa dan menghambat penyerapan glukosa di usus kecil (Ramadani *et al.*, 2016).

Senyawa tanin bersifat polar karena mengandung gugus hidroksil yang menyebabkan senyawa ini mudah larut dalam pelarut polar seperti air dan etanol. Gugus hidroksil pada senyawa tanin menyebabkan

kepolaran molekul tersebut, sehingga senyawa tanin lebih cenderung larut pada pelarut polar. Tanin juga berfungsi sebagai astringen yang dapat mengerutkan membran epitel usus halus sehingga mencegah penyerapan glukosa sehingga menurunkan kadar glukosa darah, dan sebagai antihiperqlikemik dengan mendorong glikogenesis (W.Wulandari, 2016).

B. Simplisia

1. Pengertian simplisia

Simplisia merupakan bahan awal yang harus dipersiapkan dalam pembuatan sediaan herbal. Mutu simplisia yang digunakan sangat mempengaruhi mutu sediaan herbal yang akan dibuat, oleh karena itu dalam pembuatan sediaan herbal harus memperhatikan mulai dari sumber simplisia, cara pengolahan, dan penyimpanan harus dilakukan dengan cara yang baik. Menurut KEMENKES RI (2017) Simplisia merupakan bahan alami yang belum diolah yang dikeringkan dan digunakan sebagai pengobatan. Pengeringan dapat dilakukan dengan beberapa cara, termasuk sinar matahari, suhu udara, atau oven dengan suhu tidak lebih dari 60°, kecuali ditentukan lain. Menurut Prasetyo dan Inorah (2013), simplisia dapat digolongkan dalam tiga kategori, yaitu simplisia nabati, simplisia hewani, dan simplisia mineral atau pelican.

Simplisia nabati merupakan simplisia yang terdapat pada eksudat tumbuhan, bagian tumbuhan, atau tumbuhan utuh. Eksudat tumbuhan adalah isi sel tumbuhan yang keluar secara spontan dari tumbuhan, dengan cara tertentu terlepas dari tumbuhan atau dengan cara tertentu diekstraksi dari selnya. Simplisia hewan adalah senyawa bermanfaat yang berasal dari hewan yang belum merupakan bahan kimia murni, misalnya hewan utuh, bagian-bagian hewan, atau simplisia hewan. Simplisia mineral atau pelikan adalah simplisia yang belum diolah sama sekali atau telah diolah secara sederhana tetapi belum merupakan senyawa kimia murni.

2. Tahapan pembuatan simplisia

Pengumpulan bahan baku merupakan langkah awal dalam proses pembuatan simplisia. Pengumpulan bahan baku dilakukan dengan mengumpulkan dengan pemetikan dan pengumpulan bahan segar langsung dari tanaman. Waktu panen, umur, dan habitat adalah beberapa faktor yang harus diperhitungkan saat mengumpulkan bahan baku. Pembentukan kandungan kimia aktif tanaman berkaitan dengan waktu

panen. Secara umum, waktu panen yang ideal adalah ketika senyawa tersebut terbentuk dalam jumlah banyak dalam rentang umur tertentu (Handoyo dan Pranoto, 2020). Tahap selanjutnya yaitu sortasi basah. Mendapatkan tanaman herbal yang layak digunakan, maka tanaman yang dipanen harus dilakukan sortasi basah dengan dipisahkan atau disortir dari kotoran atau komponen asing lainnya sebelum dicuci dan dibuang bagian yang tidak diperlukan sebelum dikeringkan (Wahyuni dan Guswandi, 2014).

Tahap selanjutnya yaitu pencucian. Pencucian dilakukan untuk menghilangkan kotoran yang menempel pada tanaman. Menggunakan air bersih, misalnya dari mata air atau sumur, dapat digunakan untuk mencuci. Pencucian sebaiknya dilakukan secepat mungkin agar zat berkhasiat pada tanaman tidak hilang (Wahyuni dan Guswandi, 2014). Tahap selanjutnya perajangan. Tujuan dilakukannya untuk mempermudah proses pengeringan, pengepakan dan penggilingan. Tanaman yang baru dipetik dijemur terlebih dahulu di bawah sinar matahari selama sehari sebelum dirajang. Perajangan dapat dilakukan dengan menggunakan peralatan seperti pisau atau mesin pemotong yang canggih. Air pada tanaman menguap lebih cepat jika bahan yang dikeringkan lebih tipis, sehingga mempersingkat waktu pengeringan. (Prasetyo dan Inorih, 2013).

Tujuan dari tahap pengeringan adalah meminimalkan kandungan air dan menghentikan proses enzimatis agar tidak terjadi penurunan mutu dan kerusakan simplisia, sehingga dapat disimpan dalam jangka waktu yang lama. Sisa kandungan air pada simplisia menjadi media berkembangnya jamur, lumut, dan mikroba lainnya (Prasetyo dan Inorih, 2013). Simplisia dapat dikeringkan secara alami atau dengan teknik modern. Pengeringan secara alami dengan dijemur dibawah sinar matahari dan diangin-anginkan. Senyawa tanaman yang berasal dari tanaman yang cukup keras termasuk kayu, kulit kayu, biji-bijian, dan bahan tanaman yang mengandung bahan kimia aktif yang cukup stabil dikeringkan di bawah sinar matahari langsung. Pengeringan dengan diangin-anginkan digunakan untuk mengeringkan bahan tanaman lunak yang mengandung bahan kimia aktif yang mudah menguap, seperti bunga, daun, dan bagian tanaman. pengeringan yang modern dengan menggunakan bantuan alat seperti oven, rak pengering atau fresh dryer dengan fitur pengatur suhu dan rentang waktu sekitar 6 hingga 8 jam atau sesuai kebutuhan (Ningsih, 2017).

Tahap selanjutnya sortasi kering. Kegiatan sortasi kering hampir sama dengan sortasi basah, namun yang membedakan yaitu sortasi kering dilakukan pada simplisia yang sudah kering. Sortasi kering digunakan untuk menghilangkan benda asing yang tidak diinginkan dan pengotor lain yang tersisa setelah simplisia dikeringkan, serta untuk menyortir simplisia yang belum kering (Ningsih, 2017). Menghaluskan simplisia yang sudah kering dengan blender. Tujuannya dengan bertambahnya luas permukaan partikel simplisia maka kontak permukaan partikel simplisia dengan pelarut akan semakin besar dan simplisia akan lebih mudah ditembus oleh pelarut sehingga pelarut dapat menarik lebih banyak bahan kimia dari simplisia (Handoyo dan Pranoto, 2020).

Tahap terakhir yaitu penyimpanan simplisia. Penyimpanan harus diperhatikan karena hal ini digunakan untuk mempertahankan mutu simplisia dalam kurun waktu tertentu sebelum akhirnya dilakukan untuk proses selanjutnya (Handoyo dan Pranoto, 2020). Ada kemungkinan simplisia tersebut akan mengalami kerusakan selama disimpan. Pencegahan perubahan dan penyimpangan warna, wangi, rasa, dan aspek lain dari simplisia, digunakan wadah tidak beracun yang tidak bereaksi dengan isinya. Simplisia yang tidak tahan panas, diperlukan wadah yang kedap cahaya, contoh wadah tersebut antara lain aluminium foil, plastik, atau botol berwarna gelap, kaleng, dan sejenisnya. Simplisia kering biasanya disimpan antara 15⁰ dan 30⁰ C pada suhu kamar (Ningsih, 2017).

C. Ekstraksi

1. Pengertian Ekstrak

Farmakope Indonesia Edisi VI (2020) mendefinisikan ekstrak sebagai suatu sediaan pekat yang dibuat dengan menggunakan pelarut yang sesuai untuk mengekstrak bahan aktif dari simplisia. Pelarut kemudian diuapkan sebagian besar atau seluruhnya dan massa atau serbuk yang tersisa diproses sedemikian rupa untuk memenuhi standar yang disyaratkan. Ekstraksi merupakan penarikan kandungan kimia yang dapat larut sehingga terpisah dari bahan yang tidak dapat larut dengan pelarut cair. Kelarutan dan stabilitas senyawa tertentu terhadap panas, udara, cahaya, logam berat, dan keasaman akan bervariasi tergantung pada struktur kimianya. Penggunaan teknik ekstraksi yang

tepat dapat mempercepat pelarutan dengan mengetahui senyawa aktif yang dikandung simplisia. (Tambun *et al.*, 2016) .

2. Metode ekstraksi

Metode ekstraksi merupakan salah satu metode yang dapat digunakan untuk penemuan obat tradisional. Jenis bahan dan senyawa aktif yang akan diekstraksi menentukan teknik ekstraksi mana yang terbaik. Ada dua metode dalam proses ekstraksi: metode ekstraksi panas dan metode ekstraksi dingin. (Mukhtarini, 2014).

Pertama, metode ekstraksi dingin memiliki keuntungan yaitu prosedur dan peralatan yang digunakan sederhana dan tidak dipanaskan sehingga senyawa yang tidak tahan panas tidak rusak. Namun kekurangan dari metode ekstraksi dingin yaitu beberapa senyawa memiliki kelarutan terbatas dalam pelarut pada suhu kamar. Contoh metode ekstraksi dingin yang dapat digunakan yaitu maserasi dan perkolasi (Mawarda *et al.*, 2020).

Salah satu jenis ekstraksi padat cair yang paling sederhana adalah maserasi. Proses ekstraksi pada metode maserasi dilakukan dengan cara merendam sampel dalam wadah inert yang tertutup rapat pada suhu kamar menggunakan pelarut yang sesuai sehingga dapat melarutkan analit dalam sampel. Sampel direndam selama 3-5 hari sambil diaduk sesekali dengan tujuan agar mempercepat proses pelarutan analit. Ekstraksi dilakukan berulang kali sehingga analit terekstraksi secara sempurna. Pelarut yang digunakan hingga tidak berwarna, maka analit dianggap terekstraksi sempurna. Proses yang panjang, penggunaan pelarut yang banyak, dan potensi kesulitan dalam mengekstraksi beberapa bahan kimia pada suhu kamar merupakan kelemahan metode maserasi. Di sisi lain, metode maserasi memiliki keuntungan yaitu dapat menghindari rusaknya senyawa-senyawa yang bersifat termolabil (Leba, 2017).

Perkolasi adalah ekstraksi padat cair yang dilakukan dengan mengalirkan pelarut secara perlahan pada sampel dalam suatu perkolator. Ekstraksi perkolasi menggunakan pelarut segar dan terus ditambahkan secara terus menerus. Serbuk sampel ditutup dengan pelarut dan dibiarkan menetes perlahan ke dasar. Proses ekstraksi dilanjutkan sampai semua analit terekstrak semua dari sampel, jika pelarut yang digunakan tidak berwarna, berarti analit terekstraksi seluruhnya. Metode ini memiliki keuntungan yaitu sampel senantiasa dialiri oleh pelarut baru. Salah satu kelemahan prosedur ini adalah

memerlukan waktu dan pelarut yang lama, apabila sampel dalam perkolator tidak homogen sehingga pelarut sulit menjangkau seluruh wilayah (Mukhtarini, 2014).

Kedua, metode ekstraksi panas. Metode ekstraksi panas adalah metode ekstraksi yang menggunakan pemanasan dalam prosesnya. Keuntungan metode ekstraksi ini yaitu dengan adanya panas mempercepat proses penyarian sehingga pelarut yang digunakan sedikit. Kekurangannya yaitu tidak cocok untuk senyawa yang bersifat termolabil. Contoh metode dengan cara panas yaitu soxhlet, reflux dan infusa (Sudarwati dan Fernanda, 2019).

Metode soxhlet adalah metode dengan memasukkan serbuk sampel ke dalam selongsong kertas saring yang diikat di kedua ujungnya dan dimasukkan ke dalam alat soxhlet yang terletak di bawah kondensor dan di atas labu. Labu diisi dengan pelarut yang sesuai, dan suhu penangas diatur hingga di bawah suhu refluks. Metode ini menggunakan pendinginan terbalik sehingga ekstraksi dilakukan secara kontinyu menggunakan jumlah pelarut yang umumnya konstan. Metode ini memiliki keuntungan karena menggunakan lebih sedikit pelarut dan waktu yang lebih singkat karena sampel diekstraksi menggunakan pelarut murni yang dihasilkan melalui kondensasi. Kekurangannya adalah karena bahan yang diekstraksi selalu mendidih, maka zat yang tidak tahan panas bisa saja terurai (Mukhtarini, 2014).

Metode refluks adalah metode yang melibatkan penempatan sampel dan pelarut ke dalam labu yang dipasang pada kondensor. Setelah pelarut dipanaskan hingga mendidih, uap terkondensasi dan masuk kembali ke dalam labu. Ekstraksi umumnya dilakukan berulang pada proses residu pertama sampai 3-5 kali sampai proses ekstraksi menjadi sempurna. Keuntungan ekstraksi waktu yang dibutuhkan lebih singkat dan relatif stabil dengan adanya pendingin balik (Departemen Kesehatan RI, 2000).

Metode infus merupakan suatu teknik ekstraksi dengan cara merendam wadah infus dalam penangas air mendidih selama waktu yang telah ditentukan (15–20 menit) dengan menggunakan air sebagai pelarut pada suhu 96–98°C.

(Departemen Kesehatan RI, 2000).

3. Pelarut

Pelarut organik yang sering digunakan dalam proses ekstraksi adalah etanol. Etanol digunakan karena beberapa alasan, termasuk

karakteristik polar dan non-polar serta rumus kimianya (C_2H_5OH). Alkohol memiliki gugus OH yang merupakan gugus polar dan gugus etil (C_2H_5) yang bersifat non-polar, maka senyawa kimia pada simplisia yang bersifat polar dan non-polar dapat ditarik ke dalam pelarut etanol (Mahatrinny *et al.*, 2014). Etanol dibandingkan dengan metanol dan aseton, etanol relatif tidak beracun, murah, dapat digunakan dengan metode ekstraksi yang berbeda, dan aman digunakan untuk ekstrak yang digunakan dalam makanan dan obat-obatan. Bahan yang berasal dari sel tumbuhan akan lebih cepat larut jika pelarut dan zat terlarut mempunyai polaritas yang lebih mirip. Hal ini sesuai dengan teori kesamaan dan ketercampuran. Semakin meningkatnya konsentrasi etanol yang digunakan dapat meningkatkan proses ekstraksi (Hakim dan Saputri, 2020).

D. Diabetes Melitus

1. Definisi Hiperglikemik

Hiperglikemik adalah istilah yang digunakan untuk menggambarkan suatu keadaan dimana kadar glukosa darah meningkat di atas normal. Kondisi ini umum terjadi pada banyak penyakit, termasuk diabetes melitus, dan penyakit lainnya (Soelistijo, 2021). Hiperglikemik ini terjadi karena sedikitnya jumlah insulin yang diproduksi oleh sel β pankreas serta adanya gangguan pada fungsi insulin atau resistensi insulin, sehingga kadar glukosa di dalam darah mengalami peningkatan (Lestari *et al.*, 2021) Hiperglikemik ditandai dengan kadar glukosa darah yang melebihi batas normal yaitu ketika pemeriksaan glukosa puasa >126 mg/dl atau hasil glukosa sewaktu >200 mg/dl (Elsayed *et al.*, 2023). Hiperglikemik yang tidak terkontrol dan terjadi secara terus menerus tanpa adanya pengobatan akan menyebabkan terjadinya hiperglikemik kronik. Terjadinya hiperglikemik kronik mengakibatkan produksi radikal bebas yang berlebihan dari proses autooksidase glukosa, terjadi perubahan kesetimbangan oksida dan antioksidan tubuh serta terjadinya progresi protein. Akibat dari produksi radikal bebas yang berlebih dapat menimbulkan penurunan kandungan antioksidan enzimatik tubuh, terjadinya kerusakan jaringan dan menyebabkan terjadinya komplikasi DM (Astawan, 2015).

2. Definisi diabetes melitus

Diabetes melitus (DM) adalah suatu kelainan metabolisme glukosa yang penyebab atau etiologinya karena ada gangguan pada sekresi

insulin, kerja insulin (sensitivitas), atau keduanya yang menyebabkan peningkatan glukosa darah serta ketidakmampuan tubuh untuk metabolisme lemak dan protein (Hayes, 2020). Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit yang berkembang ketika metabolisme glukosa normal tubuh terganggu. Kondisi ini disertai dengan berbagai kelainan metabolisme yang disebabkan oleh kelainan hormonal. Diabetes mellitus (DM) juga menyebabkan lesi pada membran basalis yang ditandai dengan hiperglikemia dan komplikasi kronis pada mata, pembuluh darah, dan ginjal (*Asociación Americana diabetes*, 2023).

3. Klasifikasi diabetes melitus

Diabetes melitus (DM) dapat dibedakan menjadi empat golongan berdasarkan penyebabnya, yaitu DM tipe 1, DM tipe 2, DM saat hamil, dan DM jenis lainnya

3.1. Diabetes melitus tipe 1. Diabetes melitus tipe 1 merupakan tipe DM yang bergantung pada insulin. Produksi insulin berkurang atau berhenti sama sekali, yang disebabkan oleh reaksi autoimun yang merusak sel β pankreas. DM tipe 1 diyakini diawali oleh paparan terhadap pemicu lingkungan pada individu yang rentan secara genetik. Diabetes tipe 1 paling sering berkembang pada masa kanak-kanak atau remaja namun, hal ini dapat terjadi pada usia berapa pun. Anak-anak dan remaja biasanya memiliki tingkat kerusakan sel β yang lebih cepat dan lebih mungkin mengalami ketoasidosis diabetik. Hal ini karena orang dewasa mungkin mempertahankan sekresi insulin yang cukup untuk mencegah ketoasidosis selama berbulan-bulan atau bertahun-tahun (Hayes, 2020). Belum diketahui secara pasti apa faktor penyebab DM tipe 1. DM tipe 1 sebagian besar disebabkan oleh proses autoimun dan sebagian kecil non autoimun (*American Diabetes Association*, 2018).

3.2. DM tipe 2. Diabetes tipe 2 merupakan jenis diabetes yang paling umum terjadi, DM tipe 2 merupakan kasus terbanyak sekitar 90% dari seluruh kasus diabetes di seluruh dunia. Diabetes melitus tipe 2 adalah suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik terjadinya hiperglikemik. Hiperglikemik terjadi akibat dari ketidakmampuan sel-sel tubuh untuk merespons insulin sepenuhnya, suatu kondisi yang disebut resistensi insulin. Diawali dengan resistensi insulin, sehingga hormon tersebut kurang efektif dan tentu saja mendorong peningkatan produksi insulin. Seiring berjalannya waktu, produksi insulin yang tidak memadai akibat terjadinya kegagalan sel β pankreas. Gejala diabetes tipe 2 meliputi: sering buang air kecil, rasa

haus yang berlebihan, penurunan berat badan, penglihatan kabur (IDF, 2015).

3.3. DM pada kehamilan. Diabetes gestasional adalah diabetes yang terjadi pada kehamilan. Diabetes gestasional dapat berkembang ketika seorang wanita sedang hamil. Wanita hamil menghasilkan hormon yang diduga menyebabkan resistensi insulin seperti hormon prolaktin, progesteron, estradiol, dan hormon plasenta (Kurniawaty, 2014). Semua wanita hamil mengalami resistensi insulin yang terlambat. Pankreas tidak menghasilkan cukup insulin selama kehamilan, maka akan terjadi perkembangan diabetes gestasional. Diabetes gestasional pada wanita yang kelebihan berat badan atau obesitas memiliki peluang lebih tinggi untuk mengalami. Berat badan bertambah terlalu banyak selama kehamilan juga dapat meningkatkan kemungkinan mengalami diabetes gestasional. Diabetes gestasional kemungkinan akan hilang setelah bayi dilahirkan. Seorang wanita yang menderita diabetes gestasional juga bisa terkena diabetes tipe 2 di kemudian hari. Bayi yang dilahirkan oleh ibu penderita diabetes gestasional mungkin mengalami trauma lahir dan makrosomia. Bayi juga rentan mengalami sindrom gangguan pernapasan, polisitemia, hipoglikemia, hipokalsemia, hiperbilirubinemia, obesitas, dan diabetes melitus tipe 2 (Fitriani, 2017).

3.4. DM lainnya. Beberapa jenis diabetes memiliki penyebab yang berbeda, seperti kelainan pankreas eksokrin (termasuk pankreatitis dan fibrosis kistik), obat-obatan, dan sindrom diabetes monogenik (seperti diabetes usia muda dan neonatal) atau diabetes yang disebabkan oleh bahan kimia (misalnya dari penggunaan glukokortikoid, pengobatan HIV/AIDS, atau setelah transplantasi organ) (*Asociacion Americana diabetes*, 2023).

4. Komplikasi

Terapi diabetes menggunakan obat oral maupun injeksi insulin digunakan untuk mengendalikan kenaikan glukosa darah. Apabila kadar glukosa darah tidak ditangani dengan baik maka akan terjadi berbagai komplikasi. Terdapat dua jenis komplikasi yaitu komplikasi jangka pendek (akut) maupun jangka panjang (kronik). Pada komplikasi akut terdapat 2 hal yang menyebabkan yaitu peningkatan dan penurunan kadar glukosa darah yang drastis. Terdapat 3 komplikasi diabetes secara akut yaitu hipoglikemik, ketoasidosis diabetik (KAD) dan hyperosmolar hyperglycemic state (HHS).

Diabetes yang tidak ditangani dengan baik, maka bisa menyebabkan komplikasi kronis. Masalah-masalah ini berkembang seiring berjalannya waktu, dalam jangka waktu yang lama, kadar glukosa darah yang tidak terkontrol dapat menyebabkan kerusakan yang signifikan pada organ tubuh. Retinopati diabetik, nefropati diabetik, neuropati diabetik, dan penyakit kardiovaskular adalah empat komplikasi kronis yang terkait dengan diabetes melitus. Penyakit Alzheimer, depresi, gangguan pendengaran, dan masalah kesehatan mulut merupakan beberapa komplikasi lainnya yang dialami oleh penderita diabetes melitus. Banyaknya komplikasi yang muncul pada penderita diabetes melitus maka kepatuhan berobat pada penderita diabetes mellitus sangatlah penting. Hal penting yang harus diperhatikan yaitu pengobatan yang harus diminum secara rutin untuk menjaga kadar glukosa darah agar tetap normal dan tidak terjadi komplikasi (Puspita *et al.*, 2020).

5. Epidemiologi diabetes melitus

Diperkirakan 537 juta orang di seluruh dunia diperkirakan menderita diabetes pada tahun 2021, berdasarkan data International Diabetes Federation. Diperkirakan angka tersebut akan meningkat menjadi 643 juta pada tahun 2030 dan 783 juta pada tahun 2045. Pada tahun 2021, akan terdapat 541 juta orang dengan toleransi glukosa yang buruk. Setiap tahun, semakin banyak anak-anak dan remaja (hingga usia 19 tahun) yang didiagnosis menderita diabetes. Lebih dari 1,2 juta anak-anak dan remaja di seluruh dunia menderita diabetes tipe 1 pada tahun 2021. Sebanyak 10 juta penderita diabetes, sehingga Indonesia menduduki peringkat ketujuh dunia pada tahun 2015 (IDF, 2015). Menurut perkiraan WHO, terdapat 8,4 juta penderita DM di Indonesia pada tahun 2000; pada tahun 2030, jumlah tersebut diperkirakan akan meningkat menjadi 21,3 juta.

6. Patofisiologi

DMT1 terjadi karena adanya kerusakan sel β pankreas yang mengakibatkan terjadinya gangguan terhadap produksi insulin. Patofisiologi DMT1 karena adanya reaksi autoimun yang mengakibatkan peradangan pada sel β pankreas. Hal ini menyebabkan timbulnya antibodi terhadap sel beta yang disebut Islet Cell Antibody (ICA). Terjadi reaksi antara antigen (sel beta) dengan antibodi ICA yang dapat menyebabkan kerusakan dan hancurnya sel β pankreas. DMT1 juga bisa disebabkan oleh beberapa virus antara lain yaitu virus

coxsakie, rubella, cytomegalovirus (CMV), herpes dan lain-lain. Dapat disimpulkan bahwa penyebab DMT1 adalah gangguan genetik seperti autoimun pada sel β pankreas dan faktor lingkungan seperti infeksi virus, racun, serta makanan dapat mempengaruhi perkembangan penyakit (Marzel, 2020).

Dua patofisiologi utama diabetes tipe 2 adalah resistensi insulin dan kelainan fungsi sel β pankreas. Insulin tidak berfungsi dengan baik ketika di sel otot, lemak, atau hati, hal ini menyebabkan resistensi insulin, yang membuat pankreas memproduksi lebih banyak insulin sehingga menjadi hiperglikemik kronis. Hiperglikemia kronis adalah suatu kondisi dimana kadar glukosa darah meningkat karena sekresi insulin yang tidak memadai oleh sel β pankreas untuk memenuhi kebutuhan insulin tubuh. Hiperglikemia kronis yang berkelanjutan dapat merusak sel beta dan memperburuk resistensi insulin. Aktivitas normal sel β pankreas hanya 50% ketika DMT2 teridentifikasi, sel β pankreas tidak mampu memproduksi cukup insulin untuk memenuhi kebutuhan insulin tubuh. Reactive oxygen species (ROS) diproduksi oleh sel β pankreas pada diabetes tipe 2 ketika mereka mengalami hiperglikemik. Peningkatan ROS yang berlebihan akan merusak sel β pankreas, sehingga kerusakan sel β pankreas menyebabkan menurunnya produksi insulin dan menyebabkan hiperglikemik (Decroli, 2019).

7. Diagnosis

Tes diagnostik diabetes melitus didasarkan pada tes glukosa darah. Disarankan untuk melakukan tes enzimatik menggunakan plasma darah vena. Pengukuran glukosa darah menggunakan glukometer digunakan untuk memantau hasil pengobatan. Berikut tes diagnosis yang direkomendasikan pada penyakit DM yaitu kadar glukosa plasma puasa, glukosa plasma dua jam setelah makan setelah tes toleransi glukosa oral (TTGO), pemeriksaan glukosa plasma sewaktu dan pemeriksaan HbA1C. Berikut adalah kriteria yang digunakan untuk mendiagnosis DM. Orang yang kadar glukosa plasmanya saat berpuasa (puasa didefinisikan sebagai tidak mengonsumsi kalori apapun selama delapan jam) adalah 126 mg/dl atau lebih tinggi. Dua jam setelah tes toleransi glukosa oral (TTGO) dengan beban 75 gram kadar glukosa plasma melebihi 200 mg/dl glukosa plasma sesaat atau 200 mg/dL dengan gejala khas (poliuria, polidipsia, polifagia, dan penurunan berat badan tanpa sebab yang jelas). HbA1C penilaian $\geq 6,5\%$ menggunakan teknik HPLC yang distandarisasi oleh NGSP, dengan adanya tanda maupun gejala

DM, maka dianggap memiliki DM (Soelistijo, 2021). Pemeriksaan dilakukan dua kali untuk salah satu kriteria atau jika dilakukan dengan menggunakan dua kriteria dan hasil kadar glukosa atau HbA1c lebih tinggi dari ambang batas normal yang ditentukan, diagnosis dapat ditegakkan (*Asociación Americana de diabetes*, 2023).

8. Terapi diabetes melitus.

Terapi farmakologi dan non-farmakologis dapat digunakan untuk pengobatan diabetes. Terapi non-farmakologis tidak efektif dalam mengendalikan glukosa darah, maka digunakan terapi farmakologi namun, terapi farmakologis harus tetap diseimbangi dengan terapi non-farmakologis. Dua pengobatan farmakologis yang dapat diberikan antara lain insulin dan obat antihiperqlikemik oral (Suyono, 2007).

8.1. Terapi non farmakologi. Terapi non farmakologi merupakan terapi pengobatan tanpa menggunakan obat-obatan. Terdapat beberapa terapi farmakologi yang dapat digunakan untuk penderita diabetes yaitu dengan olahraga serta diet nutrisi

8.1.1. Olahraga. Bagi penderita diabetes melitus, aktivitas fisik dapat membantu menurunkan kadar glukosa darah, memberikan rasa sehat' atau '*well being*', dan meningkatkan sensitivitas insulin, sehingga menurunkan kebutuhan akan insulin. Olahraga teratur dapat membantu menurunkan kadar glukosa darah karena memberikan tekanan lebih besar pada sel-sel otot, yang berarti sel-sel otot membutuhkan lebih banyak glukosa dan oksigen untuk dibakar sebagai energi saat anda tidak tidur. Olahraga juga dapat meringankan kerja insulin, karena menyebabkan kadar glukosa darah turun secara alami karena darah akan dialirkan ke dalam sel otot untuk diubah menjadi energi. Olahraga yang disarankan bagi penderita DM yaitu seperti jogging, senam, jalan kaki dan berenang (Nugroho, 2015).

8.1.2. Terapi gizi medis. Diabetes dapat dicegah dengan pengobatan terapi gizi medis, yang dapat memperlambat timbulnya dampak yang diakibatkan oleh DM. Penderita diabetes yang mendapat pengobatan terapi gizi medis dalam memenuhi kebutuhan karbohidratnya dengan mengonsumsi buah-buahan, sayuran, biji-bijian, kacang-kacangan, dan susu rendah lemak. Mengontrol konsumsi karbohidrat dan mengurangi kalori dan lemak masih menjadi strategi utama dalam mengendalikan kadar glukosa darah. Penekanan pada modifikasi gaya hidup, seperti penurunan berat badan (7% dari total

berat badan) dan latihan fisik teratur (150 menit/minggu), dapat menurunkan risiko diabetes (Tumiwa dan Langi, 2013).

8.2. Terapi farmakologi. Terapi farmakologis merupakan pengobatan yang terbukti mampu menurunkan kadar glukosa darah. Salah satunya dengan penggunaan insulin atau obat antidiabetik oral, baik sendiri atau dalam kombinasi. Apabila Kadar glukosa darah tidak dapat dikendalikan dengan terapi non farmakologis dan tidak kembali normal, maka digunakan terapi farmakologi.

8.2.1. Insulin. Insulin adalah obat diabetes tertua dan paling efisien dalam menurunkan kadar glukosa darah. Insulin mempunyai kemampuan untuk membawa hasil A1C mendekati tujuan terapeutik bila diberikan dalam dosis yang cukup. Insulin bekerja dengan meningkatkan penyerapan glukosa perifer dan mencegah sintesis glukosa di hati untuk menurunkan kadar glukosa darah. Insulin dianjurkan bagi individu dengan diabetes tipe I, diabetes melitus tipe II, diabetes melitus dengan penurunan berat badan yang cepat, diabetes melitus dengan komplikasi akut, dan diabetes melitus terkait kehamilan yang glukosa darahnya tidak dapat dikendalikan dengan diet dan antidiabetik oral, (Arifin, 2016).

8.2.2. Sulfonilurea. Tindakan utama dari golongan obat ini adalah merangsang sel beta di pankreas untuk mengeluarkan lebih banyak insulin. Pertambahan berat badan dan hipoglikemia adalah efek samping utama. Penggunaan sulfonilurea harus hati-hati pada individu lanjut usia dan mereka yang memiliki fungsi hati dan ginjal buruk karena yang berisiko tinggi mengalami hipoglikemia. Glimepiride, glipizide, glibenclamide, gliquidone, dan gliclazide adalah beberapa obat dalam golongan sulfonilurea.

8.2.3. Glinid. Glinid adalah obat yang fungsinya mirip dengan sulfonilurea, tetapi menargetkan reseptor yang berbeda. Golongan obat glinid bekerja dengan menekan peningkatan produksi insulin fase pertama. Golongan obat ini mencakup dua jenis obat yang berbeda: nateglinida (turunan fenilalanin) dan repaglinida (turunan asam benzoat). Bila digunakan secara oral, obat ini cepat diserap dan cepat dieliminasi oleh hati. Hiperglikemia postprandial dapat diobati dengan obat ini. Hipoglikemia merupakan efek negatif yang potensial. Namun obat golongan glinid sudah tidak tersedia di Indonesia.

8.2.4. Metformin. Metformin terutama bekerja dengan mengurangi jumlah glukosa yang diproduksi oleh hati (glukoneogenesis) dan meningkatkan penyerapan glukosa di jaringan perifer. Saat

mengobati diabetes tipe 2, metformin biasanya merupakan pilihan utama. Individu dengan penurunan fungsi ginjal (GFR 30, 60 ml/menit/1,73m²), dosis metformin diturunkan. Beberapa keadaan, termasuk GFR < 30 mL/menit/1,73 m², kelainan hati berat, dan pasien dengan kecenderungan hipoksemia (seperti penderita penyakit serebrovaskular, sepsis, syok, PPOK (penyakit paru obstruktif kronik), kegagalan, dan fungsi jantung kelas III-IV dari New York Heart Association), metformin tidak boleh diberikan. Masalah saluran pencernaan termasuk dispepsia, diare, dll

8.2.5. Tiazolidinedion (TZD). Reseptor nuklir Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma (PPAR-gamma), yang terdapat dalam sel otot, lemak, dan hati di antara jaringan lain, bersifat agonis terhadap thiazolidinediones. Mekanisme kerja dengan meningkatkan jumlah protein pengangkut glukosa dan dengan demikian meningkatkan penyerapan glukosa di jaringan perifer, kelompok ini mempunyai efek mengurangi resistensi insulin. Thiazolidinediones dapat memperburuk edema dan retensi cairan, maka thiazolidinediones tidak boleh digunakan pada individu dengan gagal jantung (kelas fungsional NYHA III-IV).

8.2.6. Penghambat Alfa Glukosidase. Inhibitor alfa-glukosidase berfungsi dengan mencegah usus kecil memecah polisakarida, sehingga menurunkan jumlah monosakarida yang diserap dan mencegah peningkatan kadar glukosa postprandial. Hipoglikemia bukan merupakan efek samping dari monoterapi inhibitor α -glukosidase. Meskipun A1C dapat menurun sebesar 0,5 hingga 0,8%, kelompok ini kurang efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah dibandingkan metformin dan sulfonilurea. Efek samping seperti peningkatan produksi gas dan masalah gastrointestinal disebabkan oleh peningkatan karbohidrat di usus besar. Efek samping ini menyebabkan 25-45% partisipan menghentikan pengobatan

8.2.7. Penghambat enzim Dipeptidil Peptidase-4. Tubuh memiliki sejumlah besar serin protease Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4). Peptida mengandung prolin atau alanin pada posisi terminal N kedua, enzim ini memecah peptida menjadi dua asam amino. Usus, membran tepi sikat ginjal, hepatosit, endotel vaskular kelopak vili, dan dalam bentuk larut dalam plasma adalah beberapa organ tempat enzim DPP-4 diekspresikan. Penghambat pengikatan pada DPP-4 akan diblokir oleh inhibitor DPP-4, sehingga menunda inaktivasi glukagon-like peptida (GLP)-1. Dengan mencegah GLP-1 dan polipeptida insulinotropik (GIP)

yang bergantung pada glukosa menjadi tidak aktif dalam aliran darah, mekanisme penghambatan ini akan meningkatkan sensitivitas insulin, menurunkan produksi glukagon, dan meningkatkan toleransi glukosa. Obat-obatan oral ini, yang meliputi vildagliptin, linagliptin, sitagliptin, saxagliptin, dan alogliptin, dikenal sebagai inhibitor DPP-4.

8.2.8. Penghambat enzim Sodium Glucose co-Transporter 2.

Obat ini meningkatkan ekskresi glukosa dalam urin dan menghambat reabsorpsi glukosa di tubulus proksimal. Kelebihan golongan obat ini untuk menurunkan tekanan darah dan berat badan. Infeksi saluran kemih dan saluran vagina adalah kemungkinan efek samping dari obat ini. Nilai GFR kurang dari 45 ml per menit, dosis harus disesuaikan pada penderita diabetes dengan penurunan fungsi ginjal, dan obat ini tidak dapat digunakan. Berhati-hatilah karena obat ini berpotensi menyebabkan ketoasidosis.

E. Glibenklamid

Pasien diabetes sering menggunakan glibenklamid sebagai antidiabetik oral, yang termasuk dalam golongan sulfonilurea generasi II. Glibenklamid menurunkan kadar glukosa darah dengan merangsang sekresi insulin dari granula sel-sel β pankreas dengan melalui interaksinya dengan ATP, yang merupakan pembukaan saluran kalsium yang sensitif terhadap membran dan merangsang sekresi insulin. Terjadinya pelepasan insulin ketika saluran ion kalsium terbuka, sehingga ion kalsium akan masuk ke sel beta dan meningkatkan kadar kalsium intraseluler di sel β pankreas (Widyastuti *et al.*, 2022).

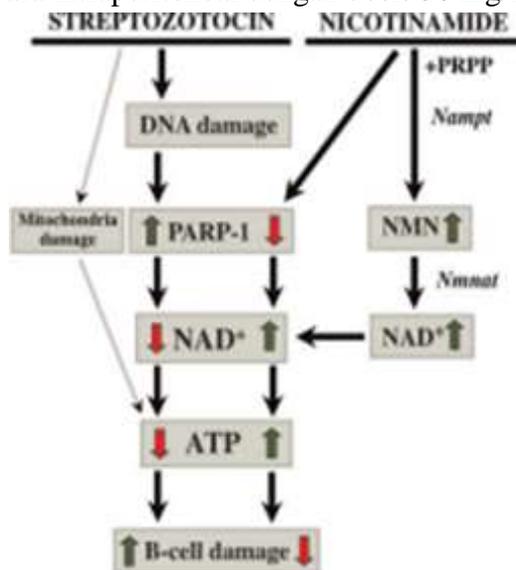
F. STZ-NA

STZ (2-deoksi-2(3-metil-3-nitrosoureido)-D-glukopiranososa adalah salah satu analog nitrosurea yang dapat digunakan untuk menginduksi hewan uji sebagai zat diabetogenik DM tipe 1 maupun DM tipe 2 karena efek toksik pada sel β pankreas. Mekanisme kerja dari STZ yaitu STZ diangkut ke sel β pankreas melalui transporter glukosa GLUT2, setelah menembus pankreas terjadi kerusakan DNA. Kerusakan DNA menyebabkan tubuh secara otomatis memperbaiki DNA dengan meningkatkan aktivitas poli (ADP-ribosa) dan polimerase (PARP-1), namun peningkatan polimerase (PARP-1) menyebabkan penipisan NAD intraseluler. Penipisan NAD dapat menurunkan metabolisme dan sekresi ATP. Penurunan ATP pada sel β pankreas akan

menyebabkan kematian sel β pankreas dan menyebabkan sel-sel yang mensekresi insulin mengalami nekrosis (Szkudelski, 2012).

NA (pyridine-3-carboxamide) adalah bentuk Amida dari vitamin B3 (niasin). Mekanisme kerja NA yaitu dengan penghambatan aktivitas PARP-1. NA menghambat enzim ini untuk mencegah penipisan NAD dan penurunan ATP dalam sel yang terpapar STZ, sehingga dengan inhibisi PARP-1 dapat mencegah kerusakan sel β pankreas. NA selain berfungsi sebagai inhibisi PARP-1, dapat melindungi sel β dari kerusakan dengan cara mencegah penipisan NAD dan meningkatkan NAD intraseluler dalam berbagai kondisi patologis (Szkudelski, 2012).

Induksi STZ menyebabkan kerusakan sel β pankreas, sedangkan dengan induksi NA digunakan untuk melindungi sebagian sel β pankreas terhadap efek yang disebabkan oleh STZ. Kombinasi STZ-NA menghasilkan kerusakan parsial pada sel β pankreas, mencerminkan kondisi diabetes tipe 2 akibat disfungsi sel β pankreas dan resistensi insulin. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Birgani *et al* (2018), induksi diawali dengan injeksi NA 120 mg/kgBB mencit secara intraperitoneal dan 15 menit setelahnya dilanjutkan dengan injeksi STZ secara intraperitoneal dengan dosis 50 mg/kgBB mencit.



Gambar 2. Mekanisme kerja STZ-NA (Szkudelski, 2012)

G. Metode analisis glukosa darah

1. POCT

POCT adalah metode penggunaan strip pada sampel darah kapiler yang digunakan untuk pemeriksaan glukosa darah. Prinsip pemeriksaan metode ini adalah dengan meletakkan strip tes ke alat, dan ketika darah diteteskan ke zona reaksi strip tes, katalis glukosa akan mereduksi kandungan glukosa dalam darah. Terbentuknya intensitas dari elektron dalam alat strip setara dengan konsentrasi glukosa dalam darah. Kelebihan metode pemeriksaan ini yaitu sampel yang digunakan dalam jumlah kecil, mudah digunakan, praktis, tidak menggunakan reagen khusus, setiap orang bisa melakukan tanpa memiliki keahlian khusus. Hanya digunakan untuk pemantauan kadar glukosa tidak untuk menegakkan diagnosa klinis (Fahmi *et al.*, 2020).

2. GOD –PAP

Metode GOD-PAP menghasilkan temuan yang lebih tepat karena presisinya yang lebih baik, pemeriksaan glukosa darah dengan teknik ini semakin sering dilakukan di laboratorium. Ide dasar metode GOD-PAP adalah glukosa sampel dioksidasi untuk menghasilkan hidrogen peroksida dan asam glukonat. POD mengkatalisis pembentukan pewarna quinoneimine merah, yang sebanding dengan kandungan glukosa dalam sampel dan serapannya ditentukan pada panjang gelombang maksimum menggunakan fotometer. Pewarna ini dibuat ketika hidrogen peroksida 4-Aminoatypyrene terbentuk sesuai indikasi. Alat yang digunakan untuk pemeriksaan glukosa darah pada metode ini adalah spektrofotometer (Subiyono *et al.*, 2016).

3. Metode kimiawi

Metode ini menggunakan sifat pereduksi glukosa. Keunikannya adalah berubah warna bila zat indikator sudah tereduksi. Metode ini memiliki kelemahan dibandingkan dengan teknik enzimatik: metode ini memerlukan langkah pemeriksaan berlarut-larut yang melibatkan pemanasan, sehingga meningkatkan risiko kesalahan serius. Bahan kimia yang digunakan dalam proses kimia ini menimbulkan korosi pada peralatan laboratorium. Pengukuran gula selain glukosa dapat terukur sehingga memungkinkan memberikan hasil yang tinggi palsu (Wahyono *et al.*, 2020).

H. Hewan Uji

1. Klasifikasi mencit

Klasifikasi Mencit

Kingdom	: Animalia
Filum	: Chordata
Sub filum	: Vertebrata
Class	: Mamalia
Sub class	: Theria
Ordo	: Rodentia
Sub ordo	: Myomorpha
Famili	: Muridae
Sub family	: Murinae
Genus	: Mus
Species	: <i>Mus musculus</i>

2. Tinjauan tentang mencit

Hewan yang dipelihara secara intensif di laboratorium untuk digunakan dalam penelitian biologi dan biomedis dikenal sebagai hewan percobaan. Mencit (*Mus musculus*) merupakan salah satu hewan laboratorium yang umum digunakan dalam penelitian. Penelitian diabetes melitus, obesitas, genetika, dan pengobatan semuanya menggunakan mencit laboratorium (Andri, 2007). Kelebihan menggunakan mencit seperti siklus hidup yang relatif singkat, jumlah keturunan yang banyak, kemudahan penanganan, sifat reproduksi yang mirip dengan mamalia lain, serta struktur anatomi, fisiologi, dan genetika yang mirip dengan manusia sehingga mencit sering digunakan sebagai hewan percobaan (Mutiarahmi *et al.*, 2021). Berat badan mencit laboratorium hampir sama dengan mencit liar. Setelah 80 tahun melakukan pembiakan selektif, kini terdapat beragam warna bulu, garis, dan bobot tubuh (Smith dan Mangkoewidjojo, 1988).

Mencit adalah hewan omnivora, mencit dapat mengonsumsi makanan apa pun. Mencit juga merupakan hewan nokturnal, artinya aktivitas hidup mereka seperti makan dan minum lebih banyak terjadi sepanjang sore dan malam hari. Karena salah satu faktor lingkungan yang paling mempengaruhi keadaan mencit adalah kualitas makanan, maka kualitas makanan yang digunakan dalam penelitian biomedis mempunyai pengaruh yang signifikan terhadap hasil percobaan. Mencit memerlukan pakan dengan kadar protein lebih dari 14% karena

kebutuhan nutrisinya dapat dipenuhi dari makanan ayam komersial dengan konsentrasi protein 17% (Andri, 2007).

I. Histopatologi Organ Pankreas

1. Pengertian Histopatologi

Histopatologi adalah suatu ilmu dengan mengkaji keadaan dan karakteristik jaringan dalam yang berhubungan dengan penyakit. Salah satu faktor yang diperhitungkan dalam menegakkan diagnosis berdasarkan pemeriksaan suatu organ adalah histopatologi. Pemeriksaan histologis melakukan observasi terhadap jaringan yang diduga terganggu, hal ini penting untuk mengidentifikasi penyakit (Maulani *et al.*, 2018).

2. Prosedur uji histopatologi

Nekropsi, pengumpulan sampel, fiksasi, dehidrasi, pembersihan, penanaman, pemotongan jaringan, pewarnaan, dan pemeriksaan mikroskop cahaya merupakan beberapa tahapan dalam teknik uji histopatologi pankreas. Teknik pewarnaan Hematoxylin-Eosin digunakan untuk pewarnaan. Prinsip pewarnaan hematoxylin inti sel yang bersifat asam akan menarik bahan basa dan berubah menjadi biru. Warna merah disebabkan oleh daya tarik sitoplasma basa terhadap bahan asam. Pengamatan histopatologi penelitian ini dilakukan dengan menggunakan mikroskop perbesaran 1000x (Nuralifah *et al.*, 2022).

J. Landasan Teori

Hiperglikemia didefinisikan sebagai keadaan dimana kadar glukosa darah meningkat di atas normal. Hal tersebut merupakan ciri dari beberapa kelainan, termasuk diabetes melitus, serta sejumlah kelainan lainnya (Soelistijo, 2021). Hiperglikemia kronis adalah akibat dari hiperglikemia tidak terkontrol yang terjadi secara terus menerus tanpa adanya pengobatan. Hiperglikemia kronis menyebabkan produksi radikal bebas berlebihan, yang menurunkan kapasitas antioksidan enzimatik tubuh, merusak jaringan, dan menyebabkan terjadinya komplikasi DM (Astawan, 2015). Membuat pasien DM memerlukan pengobat secara terus menerus baik secara farmakologi atau non farmakologi. Pengobatan dengan menggunakan bahan kimia dalam jangka panjang memiliki efek samping seperti sakit kepala, mual, muntah, peningkatan berat badan, dan hipoglikemia dapat terjadi apabila efek samping ini tidak segera diatasi, berpotensi mengakibatkan koma

bahkan kematian (Puspitasari dan Choerunisa, 2021). Banyaknya efek samping yang ditimbulkan membuat penderita hiperglikemik beralih menggunakan obat herbal dari tumbuhan sebagai terapi pengganti dengan efek samping yang relatif lebih ringan. Efek samping ringan pada penggunaan obat herbal seperti alergi, gangguan pencernaan, dan interaksi dengan obat-obatan lain

Salah satu tanaman herbal yang mempunyai efek sebagai antihiperlikemia adalah tanaman Pare (*Momordica charantia* L.). Pare memiliki cita rasa pahit namun mengandung gizi yang baik bagi kesehatan. Daun pare secara empiris, masyarakat Indonesia menggunakan daun pare untuk penurunan kadar glukosa darah, sakit kuning, pencahar, obat cacangan dan bahkan dapat digunakan untuk orang yang cacangan (Cahyaningsih dkk., 2021). Berdasarkan penelitian sebelumnya, hasil penelitian secara *in vitro* ekstrak daun pare menunjukkan konsentrasi ekstrak flavonoid yang dapat menurunkan kadar glukosa adalah 160 ppm dengan penurunan 50,38%. Selain itu berdasarkan penelitian sebelumnya ekstrak metanol daun pare dengan dosis 280 mg/kgBB mencit dalam penelitian yang dilakukan selama 28 hari pada mencit diabetes yang diinduksi aloksan menunjukkan efek antidiabetes dan antioksidan. Efek antidiabetes dan antioksidan daun pare karena mengandung metabolit sekunder seperti alkaloid, flavonoid, saponin, dan tanin (Mutiara dan Wildan, 2014).

Senyawa bioaktif seperti fenol, tanin dan flavonoid akan rusak pada suhu diatas 50°C. Senyawa aktif dapat mengalami perubahan struktur karena suhu yang tinggi, akibatnya ekstrak yang dihasilkan memiliki komponen senyawa aktif yang rendah (Fitrah Asma Ulhusna, 2022). Untuk menghindari kerusakan senyawa bioaktif yang terdapat pada daun pare maka metode ekstraksi yang dipilih yaitu maserasi karena dapat menghindari rusaknya senyawa-senyawa yang bersifat termolabil (Yuliantari *et al.*, 2018). Terdapat banyak laporan atau artikel ilmiah penelitian tentang penggunaan etanol, yang merupakan pelarut organik yang sering digunakan untuk prosedur ekstraksi. Seperti yang dikemukakan oleh Saputri dan Hakim (2020) etanol digunakan karena murah, serbaguna dalam penggunaannya, aman untuk ekstrak yang dimaksudkan untuk digunakan dalam makanan dan obat-obatan, dan umumnya tidak beracun jika dibandingkan dengan aseton dan metanol.

Pemberian efek hiperglikemik dilakukan dengan penginduksian STZ-NA. Mekanisme kerja STZ pada sel pankreas menyebabkan

kerusakan pada pulau langerhans di dalam sel tersebut, sementara NA meminimalkannya dengan berperan sebagai *pancreatic protector* pada sel pankreas sehingga dapat meminimalkan kerusakan akibat induksi STZ. STZ-NA merupakan bahan kimia pilihan karena memiliki beberapa keunggulan dibandingkan aloksan, waktu paruh yang lebih lama (15 menit), hiperglikemia berkelanjutan dalam durasi yang lebih lama, dan juga perkembangan yang terkait dengan masalah diabetes yang khas, memiliki angka kematian yang sedikit pada tikus dan mencit, serta selektivitasnya lebih tinggi terhadap sel β pankreas (Rais *et al.*, 2021). Gambaran histopatologi pulau Langerhans pankreas mencit membaik dan kadar glukosa darah rata-rata turun hal tersebut digunakan sebagai parameter dari efek antihiperglikemik.

K. Hipotesis

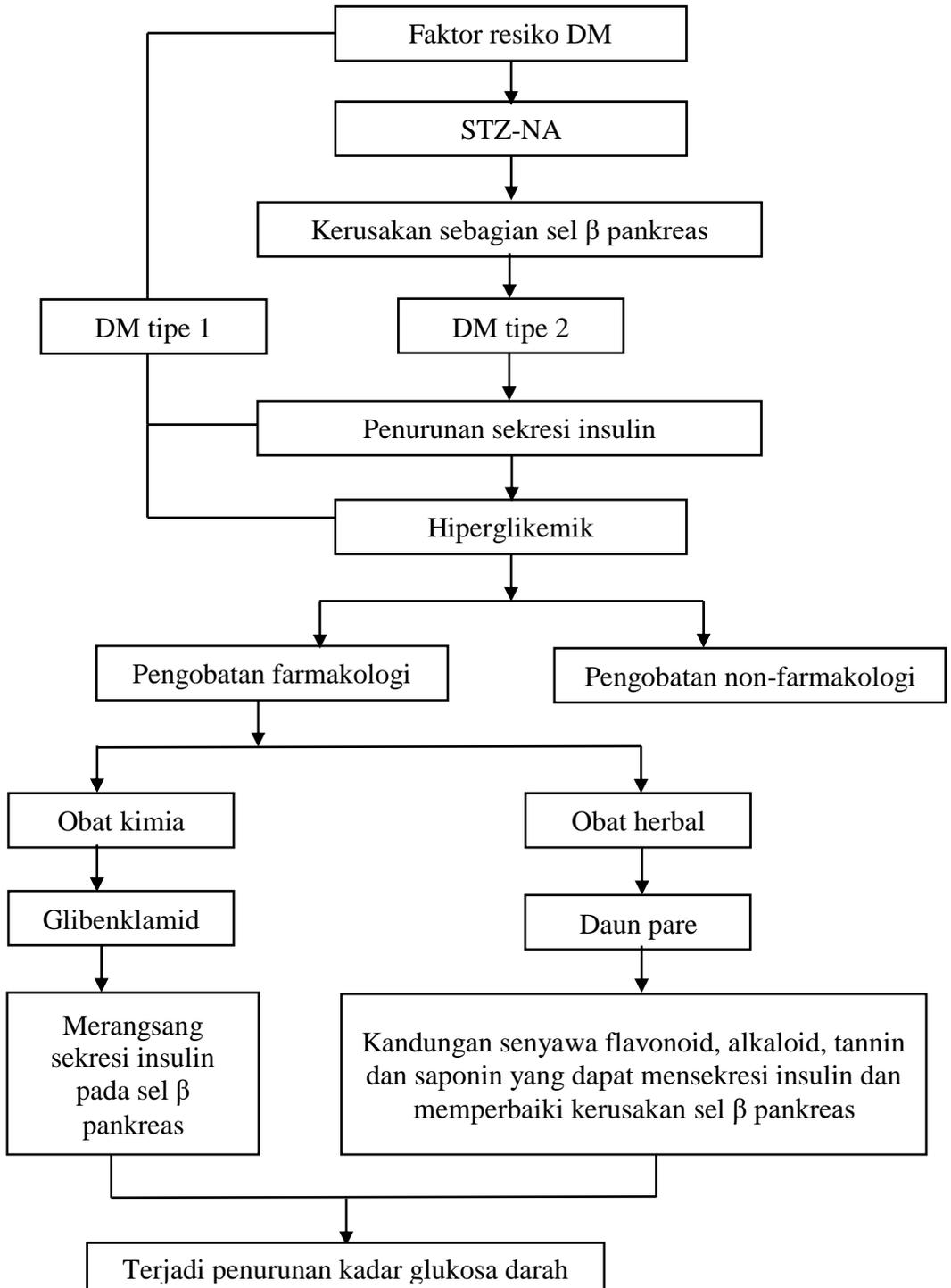
Berdasarkan permasalahan yang ada hipotesis yang dapat disusun dalam penelitian ini yaitu :

Pertama, ekstrak etanol daun pare (*Momordica charantia* L.) dapat memberikan aktivitas antihiperglikemik pada mencit yang diinduksi STZ-NA.

Kedua, dosis efektif ekstrak etanol daun pare (*Momordica charantia* L.) yang dapat memberikan aktivitas antihiperglikemik pada mencit yang diinduksi STZ-NA adalah 280 mg/kgBB

Ketiga, ekstrak etanol daun pare (*Momordica charantia* L.) dapat memperbaiki histopatologi pankreas pada mencit yang diinduksi STZ-NA.

L. Kerangka Konsep



Gambar 3. Kerangka konsep.