

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Tanaman Labu Siam (*Sechium Edule (Jacq.) Swartz*)

1. Klasifikasi tanaman labu siam (*Sechium Edule (Jacq.) Swartz*)

Menurut (Plantamor, 2016) labu siam dapat diklasifikasikan secara taksonomi sebagai berikut :

Kingdom	: Plantae (Tumbuhan)
Subkingdom	: Tracheobionta (Tumbuhan berpembuluh)
Super Divisi	: Spermatophyta (Menghasilkan biji)
Divisi	: Magnoliophyta (Tumbuhan berbunga)
Kelas	: Magnoliopsida (berkeping dua / dikotil)
Sub Kelas	: Dicotyledonae
Ordo	: Cucurbitales
Famili	: Cucurbitaceae (suku labu-labuan)
Genus	: <i>Sechium</i>
Species	: <i>Sechium edule</i>

2. Morfologi tanaman



Gambar 1. Gambar tanaman *Sechium edule (Jacq.) Swartz* (Andi, 2022)

Putri pada tahun 2012 menjelaskan morfologi tanaman labu siam diantaranya:

2.1 Habitus. Habitus labu siam adalah tanaman semusim dan merambat. Tanaman ini akan mati setelah berbunga dan berbuah. Tanaman ini dapat merambat hingga tiga hingga lima meter. .

2.2 Batang. Batang labu siam berbentuk bulat dan melilit, dengan permukaan berbulu. Batang biasanya keras atau agak kasar, berwarna hijau, dan berbulu.

2.3 Daun. Ciri-ciri daun labu siam adalah daunnya tunggal, berbentuk hati, tepi membulat, pangkal runcing, permukaan kasar panjang 4-25 cm, dan lebar 3-20 cm..

2.4 Bunga. Tanaman labu siam mempunyai bunga majemuk, terdiri atas lima kelopak, satu mahkota yang menempel, lima benang sari, kepala sari berwarna jingga, dan satu putik berwarna kuning.

2.5 Biji. Biji labu siam kering ada yang berwarna hitam, putih, atau putih pucat. Saat masih muda, biji labu siam berwarna hijau dan berwarna putih kekuningan, dan buahnya menggantung di tangkai dengan permukaan berlekuk berwarna putih kehijauan. Punggung buah menjadi putih saat matang.

2.6 Akar. Akar labu siam berwarna putih kecoklatan dan menyebar, namun dangkal. Bentuk akarnya bulat sampai agak persegi dan serabut.

3. Kandungan Kimia

Flavonoid, tannin, karotenoid, saponin, triterpen, dan alkaloid adalah beberapa senyawa aktif dari metabolit sekunder yang ditemukan dalam *sechium edule* (Salazar-Aguilar et al., 2017). Penelitian telah memberikan perhatian utama pada komposisi fenoliknya, terutama flavonoid dan fraksi polisakarida, dalam konteks efek hipoglikemiknya. Fitokimia ini dapat beroperasi melalui berbagai mekanisme, termasuk menghambat enzim amilase dan glukosidase, mencegah apoptosis sel, meningkatkan proliferasi sel, serta mempengaruhi sekresi dan aktivitas insulin (Loizzo et al., 2016). Di samping itu, kandungan kalsium dan niasin dalam *Sechium edule* juga berperan penting dalam regulasi metabolisme glukosa (Senoadji, 2019). Penelitian Arifurrahman (2017) menemukan bahwa daun *Sechium edule* mengandung saponin, steroid, tanin, flavonoid, dan glikosida.

4. Khasiat tanaman labu siam

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Vieira et al. (2018), ekstrak labu siam telah terbukti menurunkan kadar glukosa dan globulin plasma. Selain itu, jus buah labu siam dapat mempercepat normalisasi toleransi glukosa oral pada tikus dengan gangguan toleransi glukosa dan stres, serta mengurangi agregasi trombosit, dan stres oksidatif.

B. Simplisia

1. Pengertian simplisia

Simplisia adalah bahan alami yang telah dikeringkan dan digunakan dalam pengobatan, tanpa mengalami pengolahan lebih lanjut kecuali jika ada ketentuan lain, dengan suhu pengeringan maksimal 60°C (Ditjen POM 2008). Simplisia menjadi bahan dasar dalam pembuatan

obat herbal, dan kualitas akhir dari obat herbal sangat dipengaruhi oleh kualitas simplisia yang digunakan. Oleh karena itu, penting untuk melakukan pengolahan dan penyimpanan simplisia dengan cara yang benar (Ditjen POM 2005).

2. Pembuatan serbuk simplisia

Proses pertama untuk membuat ekstrak adalah pembuatan simplisia. Serbuk simplisia dibuat dengan mengayak simplisia utuh atau potongan halus simplisia yang telah dikeringkan untuk mengurangi kadar air simplisia tanpa menghilangkan konsentrasi senyawa kimia yang diperlukan. Penggunaan nomor pengayak disesuaikan dengan derajat kehalusan simplisia yang diinginkan. Derajat halus simplisia yang ditunjukkan dengan nomor pengayak adalah ukuran partikel simplisia. Kehalusan serbuk simplisia terdiri dari serbuk sangat kasar, kasar, agak kasar, halus, dan sangat halus, kecuali untuk ekstrak serbuk halus simplisia (Kemenkes RI, 2017).

C. Ekstraksi

1. Definisi ekstraksi

Ekstraksi adalah upaya untuk memisahkan suatu bahan dari campurannya menggunakan pelarut yang sesuai. Ketentuan supaya pelarut mampu digunakan yaitu pelarut itu sesudah dikocok harus cepat terpisah dan merupakan pelarut yang tercocok dengan bahan yang diekstrak. Jalannya ekstraksi akan diberhentikan waktu kesetimbangan dari jumlah senyawa pada pelarut dan jumlah di sel tercapai. Tahapan akhir ekstraksi yaitu memisahkan sampel pada pelarut dengan penyaringan. Pemilihan komposisi pelarut yang digunakan untuk ekstraksi harus atas dasar kesanggupannya untuk melarutkan kuantitas yang maksimal dari zat aktif dan sekecil mungkin bagi unsur yang tidak diperlukan (Rahayu, 2016).

2. Metode ekstraksi

Kesesuaian antara sifat sampel dan senyawa yang akan diekstraksi menentukan metode ekstraksi yang dipilih. Beberapa metode ekstraksi yang paling umum termasuk:

2.1. Maserasi. Maserasi adalah metode ekstraksi sederhana di mana serbuk simplisia direndam dalam cairan penyari. Proses ini memungkinkan cairan penyari untuk meresap melalui dinding sel tumbuhan ke dalam rongga sel yang mengandung zat aktif. Perbedaan konsentrasi antara larutan zat aktif di dalam dan di luar sel menyebabkan

zat aktif larut dalam larutan penyari. Akibatnya, larutan yang terkandung zat aktif tersebut akan terpekat dan dapat diekstraksi dari simplisia (Depkes RI, 2000).

2.2. Sokhletasi. Sokhletasi adalah ekstraksi dengan pelarut baru yang biasanya dilakukan dengan alat khusus sehingga ekstraksi terus menerus dengan jumlah pelarut yang konstan dengan pendingin (Depkes RI, 2000). Keuntungan dari sokhletasi adalah bahwa itu menghemat waktu, menggunakan lebih sedikit pelarut, dan melakukan ekstraksi secara konsisten. Kekurangannya adalah senyawa termolabil dapat terurai karena ekstrak yang diperoleh tetap berada pada keadaan titik didih (Mukhriani, 2017).

2.3. Perkolasi. Metode ini memakai serbuk simplisia yang dibasahi pada bejana berbentuk silinder dengan keran di bagian bawah lalu diberikan pelarut di bagian atas sampel dan dilepaskan menetes secara perlahan ke bawah. Kelebihan dari metode ini yaitu bahwa sampel selalu dialirkan menggunakan pelarut baru, sedangkan kekurangannya ialah jika sampel yang terdapat di perkolator tidak homogen akan mengakibatkan pelarut sukar menggapai semua area, membutuhkan waktu yang lama serta banyak proses ekstraksi pelarut.

2.4. Refluks. Ekstraksi menggunakan pelarut dengan titik didih yang dipilih, pada suhu tertentu, dan dengan jumlah pelarut yang terbatas namun tetap stabil melalui pendinginan balik. Proses ini dilakukan secara berulang dengan tiga hingga lima kali ekstraksi residu untuk memastikan ekstraksi yang sempurna (Depkes RI, 2000). Metode refluks berguna untuk mengekstraksi sampel dengan tekstur kasar dan tahan panas, meskipun ada risiko degradasi senyawa yang tidak tahan panas (Depkes RI, 2000).

2.5. Destilasi. Destilasi, yang juga dikenal sebagai penyulingan, adalah teknik yang digunakan untuk memisahkan berbagai bahan kimia berdasarkan perbedaan dalam kecepatan atau kemudahan penguapan (volatilitas). Dalam proses penyulingan, campuran zat dididihkan sehingga menghasilkan uap yang kemudian dikondensasikan kembali menjadi bentuk cairan. Zat-zat dengan titik didih yang lebih rendah akan menguap lebih awal dalam proses ini (Anonim, 2013).

D. Diabetes Melitus

1. Definisi

Diabetes melitus (DM) adalah sekelompok penyakit metabolik yang ditandai oleh tingginya kadar glukosa darah, yang disebabkan oleh gangguan dalam sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya (PERKENI, 2019). Diabetes merupakan kondisi kronis yang serius dan berjangka panjang, terjadi ketika tubuh tidak mampu menghasilkan cukup insulin atau tidak dapat menggunakan insulin dengan efektif untuk mengatur kadar glukosa darah (WHO, 2019).

Insulin merupakan hormon penting yang dihasilkan oleh pankreas. Fungsinya adalah memfasilitasi transportasi glukosa dari aliran darah ke dalam sel-sel tubuh untuk digunakan sebagai sumber energi. Selain itu, insulin juga berperan dalam metabolisme protein dan lemak. Kekurangan insulin atau resistensi terhadapnya dapat menyebabkan peningkatan kadar glukosa dalam darah (hiperglikemia), yang merupakan gejala utama diabetes (International Diabetes Federation, 2019).

2. Klasifikasi diabetes melitus

Menurut (PERKENI, 2019) diabetes melitus memiliki 4 tipe berdasarkan klasifikasi etiologi yaitu :

2.1. Tipe 1. Destruksi sel beta, umumnya berhubungan dengan defisiensi absolut (autoimun dan idiopatik).

2.2. Tipe 2. Penyebab bervariasi, mulai yang dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang dominan defek sekresi insulin disertai resistensi insulin.

2.3. Diabetes melitus gestasional. Diabetes yang didiagnosis pada trimester kedua atau ketiga kehamilan dimana sebelum kehamilan tidak didapatkan diabetes.

2.4. Tipe spesifik yang berkaitan dengan penyebab lain. Termasuk dalamnya adalah diabetes monogenik seperti diabetes neonatal, maturity-onset diabetes *of the young* (MODY), penyakit pankreas seperti fibrosis kistik dan pankreatitis, serta diabetes yang disebabkan oleh obat-obatan atau zat kimia seperti penggunaan glukokortikoid dalam terapi HIV/AIDS atau setelah transplantasi organ.

3. Patofisiologi

Pada diabetes tipe 1 dan tipe 2, faktor-faktor genetik dan lingkungan dapat menyebabkan hilangnya secara bertahap massa dan/atau fungsi sel beta pankreas, yang menghasilkan kondisi

hiperglikemia yang terlihat secara klinis. Setelah hiperglikemia terjadi, pasien dengan semua bentuk diabetes memiliki risiko mengalami komplikasi kronis yang serupa, meskipun kecepatan perkembangannya bisa bervariasi (ADA, 2020).

Pemahaman patofisiologi diabetes tipe 1 lebih maju dibandingkan dengan diabetes tipe 2. Pada diabetes tipe 1, keberadaan autoantibodi hampir pasti menjadi prediktor utama dari timbulnya hiperglikemia klinis dan diabetes. Kecepatan perkembangan penyakit ini dipengaruhi oleh faktor-faktor seperti usia saat autoantibodi pertama kali terdeteksi, jumlah dan spesifisitas autoantibodi, serta titer autoantibodi. Di sisi lain, disfungsi sel beta kurang jelas pada diabetes tipe 2, yang ditandai dengan defisiensi sekresi insulin dari sel beta. Diabetes tipe 2 sering dikaitkan dengan gangguan sekresi insulin terkait dengan proses peradangan dan stres metabolik, di antara faktor-faktor genetik dan lainnya yang berkontribusi (ADA, 2020).

4. Tanda dan gejala

Tanda dan gejala diabetes melitus adalah (Simatupang, 2020):

4.1. Tanda gejala akut. Kadar glukosa darah sewaktu ≥ 200 mg/dl, kadar gula darah puasa ≥ 126 mg/dl, poliuria (sangat haus, keinginan minum berlebihan), polifagia (banyak makan), penurunan berat badan cepat (2-4 minggu), cepat lelah, mual dan muntah.

4.2. Tanda gejala kronik. Mudah mengantuk, kesemutan pada kaki, rasa panas pada kulit, penurunan penglihatan, sering terasa kram pada kaki, rasa gatal pada organ genitalia, menurunnya gairah seksual, dan pada ibu hamil resiko terjadi keguguran dan apabila melahirkan berat badan bayi ≥ 4 kg..

5. Faktor resiko

Faktor risiko diabetes mellitus ada yang bersifat tidak bisa dimodifikasi, dapat dimodifikasi dan faktor risiko lain. Faktor risiko penyakit diabetes merupakan faktor yang dapat menyebabkan intoleransi glukosa (PERKENI, 2019a):

5.1 Faktor resiko yang tidak bisa dimodifikasi.

5.1.1 Riwayat keluarga dengan DM. Sekitar 50% penderita diabetes tipe 2 memiliki orang tua yang menderita diabetes, dan lebih dari sepertiga penderita diabetes memiliki anggota keluarga yang menderita diabetes. Diabetes tipe 2 lebih erat kaitannya dengan riwayat keluarga atau faktor genetik dibandingkan diabetes tipe 1. Jika kedua orang tua dan saudara kandung menderita diabetes, kemungkinan

terkena diabetes hanya 3-5%. Namun jika seorang penderita diabetes mempunyai saudara kembar identik, maka terdapat kemungkinan 35-40% salah satu saudara kandungnya terkena diabetes tipe 1 (Tandra, 2017).

5.1.2 Usia. Usia adalah faktor risiko utama diabetes. Skrining harus dimulai sebelum usia 45 tahun (ADA, 2020). Angka kejadian intoleransi glukosa meningkat seiring bertambahnya usia (PERKENI, 2019a).

5.1.3 Riwayat melahirkan bayi dengan BB lahir bayi > 4000 gram atau riwayat pernah menderita DM gestasional (DMG). DM gestasional dapat terjadi pada wanita hamil berusia di > 30 tahun, pada wanita dengan obesitas, pada ibu dengan riwayat penyakit diabetes gestasional dari orang tua, atau pada ibu yang pernah melahirkan anak dengan glikosuria dan berat badan lebih dari empat kilogram saat kehamilan sebelumnya, (Simadibrata, 2006).

DM gestasional menimbulkan efek metabolik dan hormonal pada penderitanya. Jumlah beberapa hormon, seperti kortisol, estrogen, dan human placental laktogen (HPL), yang berperan dalam kerja insulin dalam menurunkan kadar gula darah meningkat (Osgood, Dyck, & Grassmann, 2011).

5.2 Faktor resiko yang bisa dimodifikasi.

5.2.1 Obesitas. Obesitas merupakan faktor utama dari sindrom metabolik dan secara signifikan berhubungan dengan resistensi insulin.

5.2.2 Kurangnya aktivitas fisik. Saat berolahraga, otot menggunakan glukosa yang disimpan di otot, dan saat glukosa berkurang, otot mengisi kekosongan tersebut dengan mengambil glukosa dari darah. Hal ini akan menyebabkan gula darah turun sehingga menurunkan pengendalian gula darah (Barnes, 2012).

5.2.3 Hipertensi (> 140/90 mmHg). Ada panduan terbaru untuk hipertensi yang mendefinisikan hipertensi sebagai peningkatan tekanan darah arteri secara signifikan, yaitu dari tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg atau tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg, menjadi ≥ 130 mmHg untuk tekanan darah sistolik atau ≥ 80 mmHg untuk tekanan darah diastolik (AHA, 2017). Hipertensi meningkatkan risiko terkena diabetes tipe 2 sebesar 4,166% dibandingkan dengan individu yang tidak mengalami hipertensi (Asmarani, Tahir, & Adryani, 2017).

6. Komplikasi diabetes melitus

DM yang tidak dikontrol dengan baik, akan terjadi komplikasi akut dan kronis. Karena DM adalah penyakit metabolik yang tidak dapat disembuhkan, pengendalian kadar gula darah diperlukan untuk mencegah komplikasi akut dan kronis. Jumlah waktu yang dihabiskan untuk mengobati DM berkorelasi dengan tingkat komplikasi yang timbul, baik akut maupun kronis. Hal ini didasarkan pada hipotesis metabolik, yang berarti bahwa masalah DM jangka panjang dapat menjelaskan gejala metabolik yang tidak biasa yang dialami pasien DM (Waspadji, 2009).

Semakin lama seorang pasien menderita DM dengan kondisi hiperglikemia, maka semakin besar peluang penyakitnya menjadi kronis. Kelainan vaskular merupakan gejala DM dan bukan komplikasi, karena berkaitan erat dengan gula darah yang tidak normal. Sedangkan kerentanan terhadap tuberkulosis atau gangrene diabetes lebih sebagai komplikasi (Waspadji, 2009).

Menurut (Ernawati, 2013) komplikasi DM dapat dibagi menjadi dua kategori, yaitu:

6.1. Komplikasi akut. Ketidakseimbangan kadar gula darah dalam jangka pendek dapat menyebabkan beberapa kondisi, seperti hipoglikemia, ketoasidosis diabetik, dan sindrom HHNK (koma hiperglikemik hiperosmolar nonketotik) atau hyperosmolar nonketotik (HONK).

6.2. Komplikasi kronis. Komplikasi diabetes terbagi menjadi komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular. Komplikasi makrovaskular mencakup penyakit arteri koroner, penyakit serebrovaskular, dan penyakit vaskular perifer. Sementara itu, komplikasi mikrovaskular meliputi retinopati diabetik, berbagai komplikasi oftalmologi lainnya, nefropati, dan neuropati diabetes.

7. Obat antidiabetik oral

7.1. Golongan sulfonilurea. Obat golongan sulfonilurea merupakan pilihan utama dalam pengobatan diabetes untuk pasien yang memiliki berat badan normal dan tidak pernah mengalami ketoasidosis sebelumnya. Senyawa-senyawa sulfonilurea sebaiknya tidak diberikan kepada pasien yang mengalami gangguan hati, ginjal, atau tiroid (Depkes RI, 2005).

7.2. Golongan biguanida. Golongan biguanida bekerja langsung pada hati dengan menurunkan produksi glukosa di hati. Senyawa-

senyawa ini tidak merangsang sekresi insulin dan hamper tidak pernah menyebabkan hipoglikemia (Depkes RI, 2005).

Metformin adalah salah satu jenis obat dari golongan biguanide yang bekerja dengan cara meningkatkan sensitivitas insulin di jaringan hati dan otot, sehingga membantu dalam penyerapan glukosa. Obat ini umumnya dipilih untuk terapi pada pasien dengan diabetes tipe 2 yang memiliki masalah kelebihan berat badan, dan merupakan obat antihiperqlikemik oral yang terbukti mengurangi risiko kematian keseluruhan (Dipiro et al., 2014).

7.3. Golongan penghambat enzim α -glukosidase. Senyawa-senyawa dari golongan ini bekerja dengan cara menghambat aktivitas enzim α -glukosidase yang terdapat pada dinding usus halus. Obat-obatan dalam golongan ini mampu memperlambat penyerapan polisakarida, dekstrin, dan disakarida. Penghambatan enzim α -glukosidase ini membantu mengontrol peningkatan glukosa dalam plasma baik pada individu normal maupun pada pasien diabetes mellitus, tanpa mempengaruhi sekresi insulin sehingga tidak menyebabkan efek samping hipoglikemia. Acarbose dapat digunakan sebagai terapi tunggal pada pasien diabetes mellitus usia lanjut dan pada pasien dengan tingkat glukosa post prandial yang tinggi. Biasanya, acarbose juga digunakan bersama dengan obat antidiabetes oral lainnya atau dengan insulin.

7.4. Golongan insulin sensitizing agent (Tiazolidindion). Sensitivitas tubuh terhadap insulin ditingkatkan oleh tiazolidindion dengan mengikat PPAR γ (peroxisome proliferasor-activated receptor-gamma) di hati, jaringan lemak, dan otot. Tujuannya mengurangi terjadinya resistensi insulin. Hasilnya adalah meningkatnya penyerapan glukosa oleh otot dan jaringan lemak, penurunan kadar trigliserida atau asam lemak bebas, dan penghentian gluconeogenesis di hati. Pioglitazone dan troglitazone adalah contoh obat dari kategori ini (Tjay & Rahardja, 2002).

7.5. Golongan Miglitinida. Mekanisme kerja senyawa golongan miglitinida yaitu dengan melepaskan pencetus insulin dari pankreas segera sesudah makan. Obat yang termasuk dalam golongan ini adalah repaglinide dan netaglinida (Tjay & Rahardja, 2002).

8. Terapi non-farmakologi

8.1. Perubahan gaya hidup (Diet). Dalam penanganan diabetes mellitus pada lansia, diet memegang peran penting dan merupakan faktor kunci untuk keberhasilan pengelolaan kondisi tersebut. Penurunan berat

badan telah terbukti dapat mengurangi resistensi insulin dan memperbaiki respons sel-sel β terhadap glukosa (Muhcid, 2005). Diet yang disarankan adalah mengonsumsi makanan yang seimbang dalam kandungan karbohidrat, protein, dan lemak.

8.2. Olahraga. Melakukan aktivitas fisik secara teratur dapat membantu menurunkan dan menjaga kadar glukosa darah tetap stabil. Beberapa contoh kegiatan yang direkomendasikan meliputi berjalan atau berlari pagi, bersepeda, berenang, dan aktivitas lainnya. Olahraga dapat meningkatkan jumlah serta meningkatkan penggunaan glukosa dalam tubuh (Ditjen Bina Farmasi & Alkes 2005).

8.3. Berhenti merokok. Nikotin memiliki dampak negatif terhadap penyerapan glukosa oleh sel, yang mengakibatkan peningkatan kadar glukosa (Tjay & Rahardja 2007).

E. Metode Analisa Kadar Glukosa

1. Glukometer (POCT)

POCT adalah alat diagnostik laboratorium sederhana yang dirancang untuk digunakan pada sampel darah, bukan serum atau plasma. Prinsip metode diagnostik ini adalah katalis glukosa menurunkan glukosa dalam darah ketika darah berada di bawah zona reaksi pengujian. Kerapatan elektron yang dihasilkan pada strip tersebut sebanding dengan jumlah glukosa dalam darah (Departemen Kesehatan 2005). Kelebihan metode ini adalah hasil pengujian dapat diketahui dengan cepat, pengujian memerlukan sampel yang sedikit, tidak memerlukan reagen khusus, praktis dan mudah dibawa kemana saja. Kerugian dari metode ini adalah keakuratannya tidak diketahui dan terdapat keterbatasan karena suhu dan ukuran sampel yang tidak mencukupi. Metode ini tidak digunakan untuk tujuan diagnostik klinis (Departemen Kesehatan 2005).

2. Metode Glukosa Oksidase (GOD-PAP)

Metode glukosa oksidase (GOD-PAP) menggunakan enzim glukosa oksidase (GOD) untuk mengukur kadar glukosa dalam serum atau plasma. Prinsipnya adalah enzim GOD mengoksidasi glukosa menjadi asam glukonat dan H_2O_2 . Hidrogen peroksida kemudian bereaksi dengan fenol dan 4-aminoantipirin dengan bantuan enzim peroksidase (POD) sebagai katalis, menghasilkan kuinon iminia berwarna merah ungu. Intensitas warna yang dihasilkan berkorelasi

dengan konsentrasi glukosa dalam serum, dan pengukuran dilakukan melalui fotometri (Depkes, 2005).

3. Metode O-toluidin.

Prinsip metode ini adalah reaksi glukosa dengan o-toluidin dalam larutan asam asetat panas untuk menghasilkan senyawa berwarna hijau, yang kemudian dapat diukur secara fotometri (Firgiansyah, 2016).

F. Metode Uji Efek Antidiabetes

1. Metode uji toleransi glukosa

Prinsip dari uji toleransi glukosa adalah hewan uji yang telah puasa selama sekitar 20-24 jam diberi larutan glukosa melalui mulut setengah jam setelah pemberian obat yang diuji, kemudian dilakukan pengambilan sampel darah vena untuk mengukur kadar glukosa sebelumnya. Pengambilan sampel darah vena diulang setelah perlakuan pada interval waktu tertentu (Depkes RI, 1993).

2. Metode uji diabetogen

Metode diabetes aloksan dan streptozotocin adalah dua metode yang digunakan dalam metode ini. Aloksan adalah zat kimia yang digunakan untuk membuat hewan percobaan menjadi diabetes. Salah satu cara yang cepat untuk menimbulkan keadaan hiperglikemik pada hewan percobaan adalah dengan memberi mereka aloksan. Aloksan dalam dosis 120-150 mg/kg berat badan dapat diberikan kepada tikus yang mengalami hiperglikemia (Nugroho & Purwaningsih 2004; Filipponi et al. 2008). Hal ini dapat dilakukan pada hewan percobaan melalui suntikan intravena, intraperitoneal, atau subkutan (Szkudelski 2008).

Streptozotocin sering digunakan untuk menyebabkan diabetes melitus pada tikus dengan cara menghambat sel beta pankreas. STZ memiliki empat karakteristik biologis utama, termasuk fungsi antibiotik, toksisitas terhadap sel beta, kemampuan onkolisis, serta efek onkogenik (Gound et al., 2015)

3. Metode resistensi insulin

Prinsip dari metode ini adalah induksi obesitas pada hewan uji dengan memberikan pakan yang tinggi lemak dan karbohidrat serta glukosa tinggi, yang menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah dalam waktu 4 minggu. Keadaan ini diasumsikan menyebabkan resistensi insulin pada hewan uji. Untuk menguji sensitivitas insulin, hewan uji dipuasakan selama 5 jam dan kemudian diberikan injeksi

insulin intraperitoneal dengan dosis 0,75 U/kg berat badan (Lian et al. 2007). Kadar glukosa darah dipantau setiap 15-30 menit selama 60-90 menit setelah injeksi insulin menggunakan alat pengukur glukosa (glucometer) (Ayala et al. 2010).

G. Glibenklamid

Glibenklamid adalah obat antidiabetik generasi kedua dari kelompok sulfonilurea yang efektif dalam meningkatkan pengaturan glukosa dengan mempengaruhi sekresi insulin, respons insulin, atau keduanya (Luzi & Pozza 1997). Efek utama dari sulfonilurea terutama terlihat pada peningkatan sekresi insulin (Pfeifer et al. 1980), sementara efek stimulasi insulinnya dapat terjadi melalui peningkatan kontrol metabolik atau mekanisme tidak langsung (Groop et al. 1). Sulfonilurea juga diketahui memengaruhi sekresi hormon lain dari pankreas seperti somatostatin dan glukagon (Luzi & Pozza 1997).

Glibenklamid bekerja dengan cara menstimulasi sel beta pankreas untuk mengeluarkan insulin. Mekanisme kerja glibenklamid yaitu glibenklamid akan bereaksi dengan reseptor sulfonilurea, berupa ATP sensitive K channel yang menstimulasi depolarisasi kanal Ca dari sel beta pankreas dan merangsang sekresi insulin (Gumantara MPB & Oktarlina RZ, 2017).

Efek samping glibenklamid seperti hipoglikemia, gangguan ringan dan jarang, diantaranya gangguan gastrointestinal seperti mual, muntah, diare, dan konstipasi. Gangguan pada susunan syaraf pusat, gejala hematologi seperti leukopenia, trombositopenia, agranulositosis dan anemia aplastik, dan cenderung meningkatkan berat badan sehingga merugikan untuk pasien obesitas (Depkes 2005).

H. Aloksan

Aloksan digunakan untuk membuat hewan percobaan menderita diabetes eksperimental hiperglikemik (Watkins et al. 2008; Filipponi et al. 2008; Suharmiati 2003). Aloksan dapat disuntikkan melalui berbagai cara seperti intravena, subkutan, atau intraperitoneal pada hewan percobaan.

Aloksan bekerja dengan cepat mencapai pankreas dan efeknya dimulai dengan cepat diserap oleh sel-sel Langerhans. Proses pembentukan oksigen reaktif adalah faktor kunci dalam kerusakan sel, dimulai dengan reduksi aloksan di dalam sel-sel β Langerhans.

I. Glukosa Darah

1. Pengertian glukosa darah

Glukosa darah merujuk pada konsentrasi glukosa dalam darah yang diatur secara ketat oleh tubuh. Glukosa dalam aliran darah berfungsi sebagai sumber energi utama bagi tubuh. Secara normal, kadar gula darah tetap berada dalam rentang 4-8 mmol/l atau sekitar 70-150 mg/dl. Kadar ini cenderung naik setelah makan dan biasanya mencapai titik terendah pada pagi hari sebelum makan (Mei 2001).

Gula darah dapat diklasifikasikan ke dalam dua kategori, yaitu hiperglikemia dan hipoglikemia. Hipoglikemia terjadi ketika kadar gula darah turun di bawah 70 mg/dl, dengan gejala seperti merasa lemah, rasa lapar, pusing, gemetar, penglihatan kabur, keringat berlebihan, kebingungan, dan detak jantung yang cepat, bahkan dapat menyebabkan pingsan. Hiperglikemia, di sisi lain, terjadi ketika kadar gula darah tinggi melebihi 300 mg/dl. Keadaan ini bisa mengakibatkan kehilangan kesadaran, rentan terhadap infeksi berulang, serta penurunan berat badan. Gejala hiperglikemia meliputi sering merasa haus, mulut kering, sering buang air kecil, kulit kering, penglihatan kabur, pusing, dan kesulitan bernapas (Kemenkes RI, 2019a).

2. Kadar Glukosa Darah

Kadar gula darah bervariasi sepanjang hari, pada pagi hari setelah puasa semalaman, kadar gula darah biasanya berkisar antara 70 dan 110 mg/dl. Setelah makan atau minum air yang mengandung gula atau karbohidrat lainnya, kadar gula darah biasanya kembali ke nilai normal dalam dua jam (Price dan Wilson, 2005).

Setelah mencapai usia 50 tahun, kadar gula darah normal biasanya cenderung naik secara perlahan, terutama pada orang yang kurang aktif secara fisik. Peningkatan kadar gula darah setelah makan atau minum merangsang pankreas untuk menghasilkan insulin, yang membantu mengatur kenaikan kadar gula darah dan secara bertahap mengembalikan kadar gula darah ke nilai normal (Guyton et al. 2007).

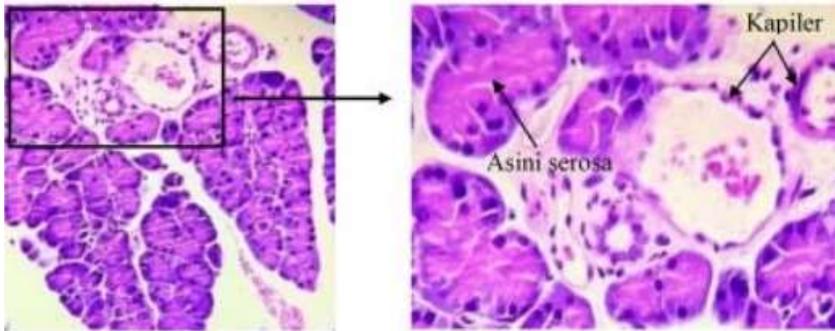
J. Histopatologi Organ Pankreas

1. Pengertian pankreas

Organ pankreas memiliki dua bagian utama, yaitu eksokrin dan endokrin. Bagian endokrin terdiri dari Pulau Langerhans (Tallitsch et al. 2009), yang dikelilingi oleh jaringan ikat retikulin dan tersebar di antara bagian eksokrin yang disebut asinus. Pulau Langerhans memiliki

diameter sekitar 0,1-0,2 mm dan berisi ribuan sel, umumnya berbentuk oval dan terdiri dari sel-sel berbentuk poligonal atau bulat (Gartner & Hiatt, 2013). Area Pulau Langerhans cenderung lebih pucat dibandingkan dengan area eksokrin karena tidak mengandung granula zimogen (Gartner & Hiatt 2013).

Bagian eksokrin dari pankreas dibagi oleh septa jaringan ikat menjadi beberapa lobus. Setiap lobus tersebut terbagi lagi menjadi beberapa lobulus oleh sedikit jaringan ikat, tanpa batas yang tegas (Gartner & Hiatt 2012). Bagian eksokrin terdiri dari sel-sel asiner yang berbentuk piramid dan memiliki inti sel di bagian basal. Sel asiner memiliki ciri-ciri sitoplasma yang basofilik terang di bagian basal dan granula zimogen yang asidofilik di bagian apeks (Mescher 2010; Kuehnel 2003).



Gambar 2. Gambar histopatologi normal (Rosiana dkk, 2019)

2. Pengertian histopatologi

Histopatologi adalah bidang ilmu biologi yang memfokuskan pada studi kondisi dan fungsi jaringan dalam konteks penyakit. Analisis histopatologi dilakukan dengan membandingkan jaringan yang sehat dengan sampel jaringan yang diperiksa, untuk menentukan apakah suatu penyakit ada atau tidak. Dengan kata lain, histopatologi melibatkan deskripsi dan interpretasi kondisi jaringan. Tujuan utama mempelajari histopatologi organ pankreas adalah untuk memahami dan mampu menginterpretasikan kerusakan jaringan melalui preparat histopatologi (Rizki et al. 2015).

3. Metode pembuatan preparate histopatologi

Proses pembuatan preparat histopatologi dari jaringan hewan melibatkan persiapan jaringan segar untuk pengamatan mikroskopis dengan langkah fiksasi, dehidrasi, *clearing*, *embedding*, pemotongan jaringan (*cutting*), dan pewarnaan atau staining. Metode pembuatan preparat menggunakan pewarnaan haematoksisilin eosin (HE).

Haematoksilin berwarna biru, bekerja sebagai pelarut basa yang berfungsi memberikan warna pada inti sel atau unsur basofilik jaringan, xylene yang berfungsi untuk membersihkan paraffin. Eosin, yang berwarna merah dan bersifat asam, digunakan untuk mewarnai sitoplasma, sementara rehidrasi dengan alkohol 96% - 70% digunakan sebagai langkah persiapan sebelum proses pewarnaan dengan HE. Langkah ini penting untuk memudahkan pengamatan di bawah mikroskop; jika tidak dilakukan, akan menyulitkan proses pengamatan (Rizki et al. 2015).

K. Hewan Uji

Pentingnya memilih hewan uji yang tepat sangat ditekankan untuk mencapai tujuan penelitian. Dalam penelitian ini, penggunaan tikus dipilih karena kemiripannya yang sangat dekat dengan manusia, terutama dalam hal sistem pencernaan.

1. Sistematika Hewan Uji

Sistematika hewan uji tikus putih berdasarkan Depkes RI (2009) adalah sebagai berikut :

Kingdom	: Animalia
Filum	: Chordata
Subfilum	: Vertebrata
Kelas	: Mamalia
Sub Kelas	: Theria
Ordo	: Rodentia
Sub Ordo	: Myomorpha
Famili	: Muridae
Sub Famili	: Murinae
Genus	: Rattus
Jenis	: <i>Rattus novergicus</i>



Gambar 3. Tikus putih (*Rattus novergicus*) (Akbar, 2010)

2. Karakteristik tikus

Tikus putih dipilih sebagai hewan percobaan karena memiliki beberapa keunggulan, antara lain reproduksi yang cepat, ukuran tubuh yang lebih besar dibandingkan dengan mencit, serta perawatan yang relatif mudah. Karakteristik tikus putih mencakup kepala kecil, ekor panjang, temperamen yang tenang, kemampuan laktasi yang baik, dan ketahanan terhadap arsenik tiroksida (Akbar, 2010).

Hewan coba yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus putih jantan karena lebih menguntungkan secara biologis dibandingkan tikus betina, tikus jantan tidak mengalami siklus estrogen karena tidak berhubungan dengan hormon, masa hamil dan menyusui yang apat mengganggu kegiatan penelitian (Nisa dan Rosita 2010). Tikus putih jantan galur wistar yang dipilih berusia 2-3 bulan karena representatif, stabil, dan dapat memberikan data yang lebih konsisten dan dapat diandalkan untuk penelitian ilmiah.

L. Landasan Teori

Diabetes melitus (DM) merupakan keadaan kelainan metabolik ditandai meningkatnya kadar glukosa darah (hiperglikemik) kronik, disertai ketidaknormalan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein yang dikarenakan oleh gangguan pada sekresi insulin, kerja insulin (sensitivitas), maupun gabungan keduanya. Hiperglikemik kronik pada DM akan diikuti dengan kerusakan, defisiensi fungsi pada organ tubuh terutama mata, ginjal, saraf, jantung, dan pembuluh darah. Meskipun pada DM terdapat defisiensi metabolisme semua sumber makanan tubuh, gangguan metabolisme yang paling utama yaitu gangguan metabolisme karbohidrat. Sehingga kadar glukosa dalam plasma darah yang tinggi menjadi dasar dari diagnosa DM (Sianny, 2013).

Organisasi Kesehatan dunia (WHO) mengenal tiga jenis diabetes, yaitu: Diabetes tipe 1 (insulin-dependent diabetes mellitus, IDDM) merupakan diabetes yang terjadi karena dampak penurunan insulin dalam darah akibat rusaknya beta penghasil insulin. IDDM dapat menyerang anak-anak serta orang dewasa. Saat ini diabetes tipe 1 hanya bisa diobati menggunakan insulin, dan pemantauan kadar gula darah secara cermat menggunakan alat tes darah.

Diabetes tipe 2, dikenal juga sebagai diabetes yang tidak bergantung pada insulin atau diabetes yang menyerang orang dewasa, disebabkan oleh penggunaan insulin yang tidak tepat pada tubuh.

Meskipun jenis diabetes lainnya terutama ditimbulkan oleh malnutrisi, diabetes gestasional terjadi pada trimester ke 2 atau ketiga. Pengobatan utama diabetes tipe 1, bahkan pada tahap awal, ialah penggantian insulin. Modifikasi gaya hidup juga ditekankan, diet serta olahraga (Holt & Hanley, 2006).

Penggunaan ekstrak tanaman dalam pengobatan diabetes telah lama dilakukan di berbagai negara. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh (Susmawati et al., 2020), terungkap bahwa salah satu kelompok tanaman yang memiliki potensi menurunkan kadar gula darah berasal dari famili Cucurbitaceae. Salah satu jenis tanaman dari famili ini yang dikenal memiliki aktivitas sebagai agen antidiabetes adalah *Sechium edule*, yang juga dikenal sebagai labu siam.

Salah satu yang bersifat antihipoglikemia dan antioksidan adalah labu siam (*Sechium edule*). Kemampuan ini disebabkan oleh adanya kandungan flavonoid pada tanaman, dalam penelitian yang dilakukan oleh (Siahaan, et al. 2017), labu siam dapat menurunkan kadar glukosa serta ada perbedaan diameter sel beta pankreas yang lebih besar pada mencit yang diberi labu siam daripada mencit yang tidak diberi labu siam.

Studi yang dilakukan oleh Arifurrahman (2017) menunjukkan bahwa daun labu siam mengandung senyawa seperti flavonoid, glikosida, saponin, steroid, dan tanin. Kandungan metabolit seperti flavonoid memberikan tanaman ini aktivitas farmakologi sebagai agen antidiabetes dan antioksidan. Flavonoid diketahui bekerja dengan cara meningkatkan sekresi insulin untuk menurunkan kadar glukosa darah, sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Liong (2016) dan Tandi et al. (2018).

Penelitian mengenai aktivitas antidiabetes bagian tumbuhan labu siam telah banyak dilakukan namun yang sering diujikan hanya bagian buahnya saja. Oleh karena itu tujuan dari penelitian ini ingin mengetahui apakah bagian lain dari labu siam yaitu bagian daun juga memiliki aktivitas antidiabetes sehingga dapat menurunkan kadar glukosa darah.

Penelitian oleh Kurniawan dkk, 2018 dengan judul penelitian uji efektivitas ekstrak buah labu siam (*Sechium edule*) dalam menurunkan kadar glukosa darah tikus wistar jantan yang diinduksi streptozotisin. Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak etanol labu siam berpengaruh terhadap penurunan kadar glukosa darah secara

bermakna dengan dosis 84 mg/200 gramBB dibandingkan dosis yang lain.

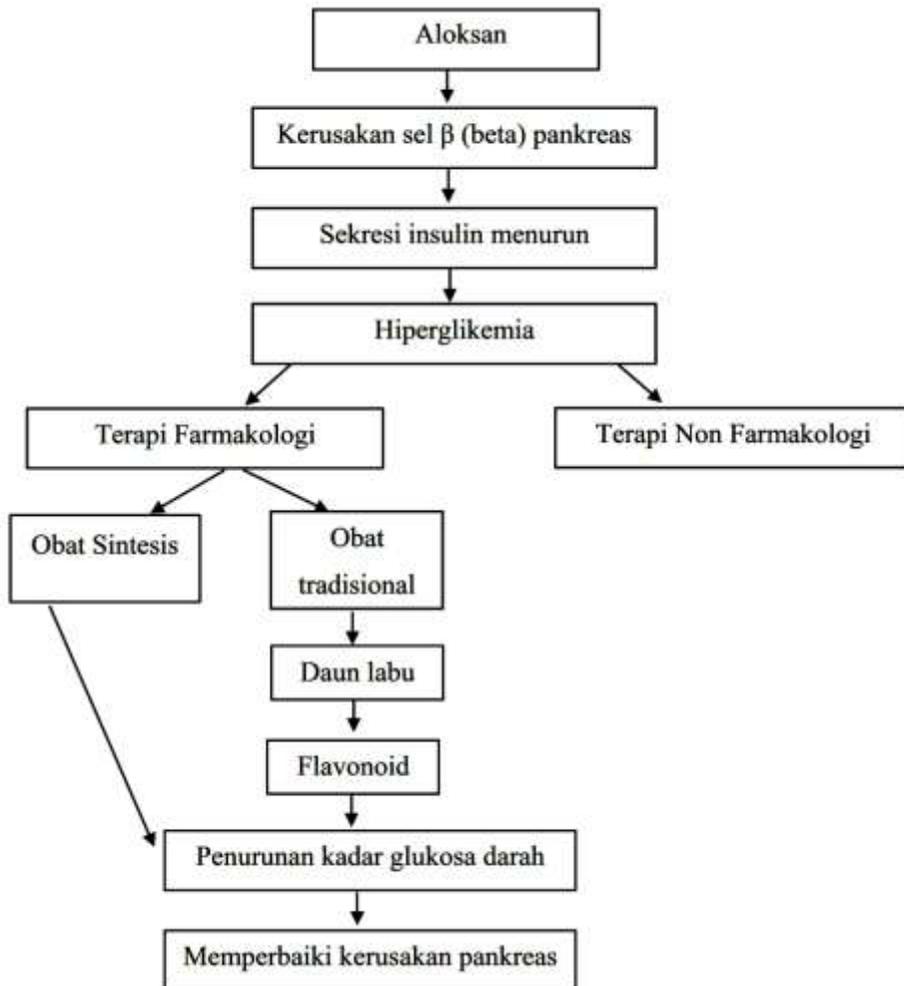
M. Hipotesis

Pertama, ekstrak etanol daun labu siam memiliki aktivitas antidiabetes terhadap tikus yang diinduksi aloksan.

Kedua, pada dosis tertentu ekstrak etanol daun labu siam dapat menurunkan kadar glukosa darah pada tikus yang diinduksi aloksan.

Ketiga, ekstrak etanol daun labu siam memiliki aktivitas dalam memperbaiki histopatologi pankreas pada tikus yang diinduksi aloksan.

N. Kerangka Konsep



Gambar 4. Kerangka konsep