

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Tanaman Cabe Jawa

1. Klasifikasi

Cabe jawa ialah tumbuhan asli Indonesia. Tanaman ini sering ditemukan di pekarangan, ladang, atau bahkan di alam, tergantung pada petani. Tanah yang agak gersang dan berpasir, seperti yang ditemukan di sepanjang pantai atau di hutan hingga 600 meter di atas permukaan laut, sangat ideal untuk tanaman cabai Jawa. Cabe jawa pada Gambar 1 berdasarkan Depkes RI (1995), dapat diklasifikasikan menjadi berikut:

Kerajaan : Plantae

Divisi : Magnoliophyta

Kelas : Magnoliopsida

Bangsa : Piperales

Marga : Piper

Suku : Piperaceae

Jenis : *Piper retrofractum* Vahl.

Nama lain : Nama umum cabe jawa diantaranya cabe bali, cabe jamu, cabe puyang, lada panjang cabean, campli puta, dan cabe sula.



Gambar 1. Cabe jawa (*Piper retrofractum* Vahl) (Depkes RI, 1995).

2. Morfologi tanaman

Cabe jawa mempunyai karakteristik daun yang berwarna hijau kekuningan memiliki bentuk memanjang, dengan ujung yang meruncing dan tepi yang rata, serta permukaannya mengkilap dengan tulang daun menyirip, merupakan daun tunggal. Buah bulat berbintil-bintil agak kecoklatan dengan ujung berbintik hitam, berubah dari hijau tua menjadi orange kekuningan saat matang. Berdasarkan apa yang terlihat pada tiga tanaman cabai Jawa, tanaman ini memiliki bentuk bulat, batang bersendi yang dapat berwarna hitam, cokelat, atau cokelat kehitaman, dan tumbuh seperti tiang panjat. Batangnya, yang ada di mana-mana, biasanya

berwarna coklat. Ada beberapa karakteristik yang sama antara tanaman cabai dan cabai Jawa, seperti kayu tipis dan urat pada batang. Batang yang tinggi dan beberapa cabang yang menghasilkan lima hingga tujuh buah masing-masing menjadi ciri tanaman cabai Jawa. Buah cabai Jawa juga bercabang banyak, bulat, dan beraneka warna hijau dari pucat hingga tua (Vebriyanti *et al.*, 2021).

Cabe jawa ialah salah satu tanaman asli Indonesia dengan nilai kegunaan yang tinggi. Tanaman cabe jawa dapat ditemukan di daerah Asia Tenggara, termasuk Malaysia dan Thailand. Buah cabe jawa adalah komponen utama obat herbal jenis fitofarmaka. Pengobatan tradisional berdampak farmakologi bagi manusia dan permintaan cabe jawa di pasar global mencapai 6 juta setiap tahun (Faramayuda *et al.*, 2021).

3. Kegunaan tanaman cabe jawa

Cabai Jawa merupakan rempah-rempah dan obat tradisional yang populer karena rasanya yang harum dan pedas. Obat tradisional menggunakan cabai Jawa secara efektif. Buah cabai herbal digunakan sebagai tonik, stimulan, karminatif, dan dalam perawatan ibu baru (Faramayuda *et al.*, 2021). Ia juga digunakan untuk mengobati cacing gelang, pilek, demam, kolera, influenza, sakit kepala, tekanan darah rendah, sesak napas, bronkitis, dan radang mulut. Selain itu, tanaman ini juga digunakan sebagai ekspektoran, anti kembung, anti jamur, antitusif, dan perangsang nafsu makan. Tanaman ini dapat menurunkan kolesterol, melancarkan peredaran darah, mengatasi influenza, dan asma (Bahrudin *et al.*, 2021). Manfaat lain yang bisa didapatkan dari cabe jawa yaitu akarnya bisa dimanfaatkan sebagai antihiperqlikemi (Nabi *et al.*, 2013).

4. Kandungan kimia cabe jawa

Cabe jawa terdapat alkaloid piperine, piperidine, kavisin, pilifenol, saponin, asam palmitat, minyak atsiri, asam tetra hidropiperat, isobutil dekatrans-2,4- dienamida, 1 undesilenil -3,4-metilendioksi benzena (Faramayuda *et al.*, 2021). Saponin, alkaloid, dan flavonoid merupakan beberapa komponen metabolit sekunder yang terdapat dalam ekstrak etanol daun cabai Jawa (Halimah & Wardani, 2019). Uji fitokimia juga menunjukkan adanya saponin dan flavonoid dalam ekstrak pelarut akuades daun cabai Jawa (Krisnawa *et al.*, 2017).

B. Hewan Uji

Salah satu jenis hewan yang umum digunakan dalam penelitian ilmiah adalah mencit. Lebih dari 40% dari semua model laboratorium didasarkan pada mencit. Banyaknya manfaat penggunaan mencit sebagai hewan laboratorium meliputi siklus hidupnya yang pendek, variasi sifat yang tinggi, jumlah keturunan yang banyak per kelahiran, kemudahan penanganan, serta sifat reproduksi dan produksi yang mirip dengan mamalia lain. Karena kemiripannya yang mencolok dengan anatomi dan fisiologi manusia, mencit sering digunakan sebagai subjek dalam penelitian klinis (Nugroho, 2018).

Mencit pada Gambar 2 memiliki kemampuan untuk bertahan hidup selama 1 hingga 3 tahun, dengan masa kebuntingan yang singkat, yakni sekitar 18-21 hari, dan memiliki masa aktivitas reproduksi yang relatif lama, berkisar antara 2 hingga 14 bulan sepanjang hidupnya. Berat mencit jantan dewasa bisa mencapai 20-40 gram, sementara betina memiliki berat antara 18-35 gram. Mencit dapat hidup pada suhu sekitar 30°C. Mencit termasuk dalam kelompok hewan rodentia atau pengerat, yang memiliki variasi genetik yang luas dan karakteristik anatomis serta fisiologis yang sangat khas (Khairani *et al.*, 2024)

Filum : Chordata
Kingdom : Animalia
Ordo : Rodentia
Kelas : Mamalia
Genus : Mus
Famili : Muridae
Spesies : *Mus musculus*



Gambar 2. Mencit (*Mus musculus* L), (Khairani *et al.*, 2024)

C. Simplisia

Suhu pengeringan simplisia tidak boleh melebihi 60°C, karena simplisia merupakan zat alami yang belum diproses dan dapat digunakan untuk tujuan terapeutik. Faktor-faktor seperti varietas tanaman, area tumbuh, cuaca, usia tanaman, teknik pemanenan, pemrosesan pasca panen, dan persiapan simplisia dapat memengaruhi kualitas zat kimia yang terkandung dalam tanaman, yang dapat memengaruhi kualitas obat dan tanaman liarnya. Oleh karena itu, standarisasi simplisia perlu dilakukan. Uji mutu simplisia bertujuan agar simplisia tersebut dapat terstandarisasi, sehingga jika dibuat dalam bentuk sediaan obat, dapat dijamin keseragaman kandungannya. Standardisasi untuk memastikan konsistensi bahan baku yang mempengaruhi efek farmakologi (Jayani & Handojo, 2021). Ada tiga jenis simplisia yang dapat dikenali, seperti yang dijelaskan berikut:

1. Simplisia nabati.

Zat alami yang dikenal sebagai simplisia tanaman dapat berasal dari beberapa sumber tanaman, termasuk tanaman utuh, bagian tanaman, eksudat, atau campuran dari semuanya. Isi sel yang dikeluarkan oleh tanaman, baik secara spontan maupun sebagai respons terhadap rangsangan eksternal, dikenal sebagai eksudat. Berbagai macam zat kimia dan komponen tanaman lainnya dapat diidentifikasi dan dikumpulkan sebagai eksudat dari tanaman (Haerani *et al.*, 2021).

2. Simplisia hewani.

Istilah "simplisia hewan" mengacu pada zat kimia alami yang berasal dari hewan dalam bentuk apa pun selain keadaan kimia murninya, termasuk hewan utuh, bagian hewan, atau produk sampingan dari produksi hewan (Haerani *et al.*, 2021).

3. Simplisia mineral.

Simplisia mineral ialah bahan alam yang berasal dari sumber selain hewan dan tumbuhan. Contoh simplisia mineral meliputi paraffinum solidum, Paraffinum liquidum, dan vaselin. Mendapatkan simplisia mineral umumnya melibatkan proses penyulingan (Haerani *et al.*, 2021).

D. Ekstraksi

Penelitian dan pengelolaan sumber daya alam sangat bergantung pada ekstraksi, fase pertama dan paling mendasar dalam proses tersebut. Ekstraksi ialah aksi memisahkan material dari campuran dengan

menggunakan zat pelarut yang cocok (Mukhriani *et al.*, 2014). Cairan dipisahkan dan lalu diuapkan hingga mencapai tingkat kepekatan yang diinginkan.

1. Metode ekstraksi

1.1 Maserasi. Maserasi ialah salah satu dari banyaknya teknik yang dipakai, dikarenakan sederhana dalam proses kerja, ekstraksi metode ini cocok untuk skala kecil serta industri. Teknik ekstraksi maserasi ini dilakukan dengan merendam serbuk simplisia di wadah tertutup di mana sudah ada pelarut yang sesuai, kemudian didiamkan di suhu kamar selama waktu tertentu (Mukhriani *et al.*, 2014). Metode maserasi melibatkan perendaman senyawa dalam pelarut organik pada suhu ruang untuk memisahkannya (Karina *et al.*, 2016). Proses maserasi merupakan metode yang ekonomis dan simpel dilakukan (Fakhruzy *et al.*, 2020).

1.2 Perkolasi. Perkolasi adalah metode ekstraksi yang melibatkan aliran pelarut melalui bahan alam yang dihancurkan atau dikempa. alat yang digunakan pada metode perkolasi disebut perkolator. Pelarut akan mengalir melalui bahan alam, sehingga senyawa aktif larut ke dalam pelarut tersebut. Kecepatan aliran dan volume pelarut yang digunakan dapat disesuaikan sesuai dengan kebutuhan ekstraksi (Antonius *et al.*, 2021). Salah satu manfaat dari pendekatan ini adalah selalu menggunakan pelarut baru untuk mengalirkan sampel. Namun, jika bahan tidak terdistribusi secara merata dalam perkolator, pelarut akan mengalami kesulitan menyebar, yang akan membutuhkan banyak pelarut dan memakan banyak waktu (Mukhriani *et al.*, 2014).

1.3 Reflux dan destilasi uap. Dengan menggunakan metode refluks, gelas kimia yang dipasang pada kondensor digunakan untuk mencampur sampel dengan pelarut. Selanjutnya, pelarut dididihkan. Uap mengalami kondensasi dan kemudian kembali ke labu. Distilasi uap adalah metode yang umum dimanfaatkan untuk mengekstraksi minyak atsiri, yang terbagi dari campuran berbagai bahan kimia yang diuapkan. Ketika dipanaskan, uap dan distilat yang terkondensasi, yang terpisah menjadi dua fraksi yang tidak dapat tercampur, dikumpulkan dalam wadah yang dihubungkan dengan kondensor. Kedua prosedur tersebut memiliki kelemahan dalam hal termolabilitas senyawa, atau rentan terhadap panas, dapat mengalami degradasi dengan mudah selama proses tersebut berlangsung (Mukhriani *et al.*, 2014).

1.4 Soxhlet. Teknik sokletasi adalah jenis ekstraksi yang melibatkan pemanasan pelarut hingga menghasilkan uap, yang kemudian membasahi sampel. Proses ini diikuti dengan penyaringan berulang. Karena tidak ada perubahan kimia yang terjadi selama langkah ini, terkadang proses ini dikenal sebagai proses fisik; komponen terlarut hanya dikembalikan ke posisi awalnya. Jika bahan target dapat dipanaskan hingga larut dalam pelarut ekstraksi, maka ekstraksi tersebut dianggap sebagai ekstraksi bahan padat (Antonius *et al.*, 2021). Kelebihan dari sokletasi ialah prosedur ekstraksi berkelanjutan, dimana bahan diekstraksi menggunakan pelarut yang murni, mengurangi kebutuhan akan jumlah pelarut yang besar dan waktu yang dibutuhkan. Ekstrak selalu berada pada titik didihnya, yang merupakan kekurangan bagi bahan kimia yang sensitif terhadap panas karena mempercepat kerusakan. (Mukhriani *et al.*, 2014).

1.5 Ultrasound-Assisted Solvent Extraction. Maserasi yang dilakukan modifikasi memanfaatkan dukungan ultrasonik, (sinyal frekuensi tinggi, 20 kHz). Wadah sampel bubuk diposisikan di dalam bejana ultrasonic. Perihal ini dijalankan untuk memberikan tekanan mekanis pada sel, sehingga menciptakan pembentukan lubang di dalam sampel. Kerusakan bisa berdampak kenaikan kelarutan dari senyawa di pelarut serta peningkatan hasil dari ekstraksi (Mukhriani *et al.*, 2014).

2. Pelarut

Pada penelitian terdahulu, buah cabe jawa di ekstraksi dengan etanol 70% (Setyorini, 2007), etanol 96% (Syafitri *et al.*, 2022), daun cabe jawa diekstraksi dengan etanol 70% (Halimah & Wardani, 2019), dan etanol 96% (Krisnawan *et al.*, 2017). Pada penelitian ini pelarut yang digunakan adalah etanol 70%, sebab berdasarkan penelitian terdahulu cukup sering digunakan, selain itu pada etanol 70% memiliki beberapa keunggulan, yaitu harga yang relatif ekonomis, mampu menyari banyak senyawa, tidak terlalu toksik, dan mudah didapatkan.

E. Diabetes Melitus

Gangguan metabolisme persisten yang dikenal sebagai diabetes melitus menyebabkan peningkatan gula darah yang tidak terlihat hingga timbul kesulitan pada organ karena orang dengan penyakit ini tidak menghasilkan cukup insulin atau tidak menggunakannya dengan benar. Menurut Emanuela (2021), pradiabetes didefinisikan sebagai kadar glukosa berkisar antara 100 hingga 125 mg/dL (6,1-7,0 mmol/L),

sedangkan diabetes melitus didefinisikan sebagai kadar glukosa puasa 126 mg/dL atau lebih tinggi dan nilai glukosa darah acak 200 mg/dL atau lebih tinggi.

1. Klasifikasi diabetes melitus

Insulin diperlukan untuk pengelolaan metabolisme glukosa pada diabetes tipe 1, yang menyebabkan hiperglikemia persisten. Kondisi ini juga dikenal sebagai diabetes melitus tergantung insulin (IDDM). Kekurangan insulin absolut, yang disebabkan oleh kerusakan sel beta akibat mekanisme autoimun atau idiopatik, menyebabkan penurunan atau penghentian produksi insulin dan kebutuhan akan suntikan insulin. Sering kali muncul sepanjang masa remaja (Emanuela, 2021).

Diabetes Melitus tipe 2 dikenal sebagai diabetes yang tidak memerlukan insulin. Sebanyak 90-95% dari kasus DM terjadi pada individu yang berusia di atas 30 tahun. Pada tipe 2, sensitivitas insulin menurun atau resistensi insulin terjadi. Perawatan utama pada jenis ini melibatkan olahraga dan diet yang sesuai, mungkin membutuhkan penggunaan obat oral (Emanuela, 2021).

Ketika diabetes berkembang pada wanita hamil, kondisi ini dikenal sebagai diabetes gestasional. Kondisi ini dimulai pada trimester kedua atau ketiga dan memengaruhi sekitar 2-5% wanita hamil. Jika diabetes melitus tipe 2 terjadi dalam keluarga dan disertai obesitas, kondisi ini dapat berkembang menjadi diabetes tipe 3. Hormon penghambat yang dilepaskan oleh plasenta yang menghambat aktivitas insulin merupakan faktor yang menyebabkan diabetes melitus gestasional. Makrosomia merupakan salah satu komplikasi yang mungkin timbul (Emanuela, 2021).

Beberapa kondisi lain yang terkait dengan diabetes melitus meliputi gangguan pankreas, ketidaknormalan hormon, serta pengaruh obat seperti kortikosteroid dan obat yang mengandung estrogen (Emanuela, 2021). Resistensi insulin di otot merupakan kelainan pertama yang terdeteksi pada diabetes tipe 1. Berbagai faktor yang dapat menyebabkan resistensi insulin meliputi: obesitas, kelebihan glukokortikoid, hormon pertumbuhan berlebihan, kehamilan, diabetes gestasional, PCOS, lipodistrofi, autoantibodi pada reseptor insulin, mutasi reseptor insulin, mutasi PPAR γ , mutasi genetik yang menyebabkan obesitas, dan hemokromatosis (Lestari *et al.*, 2021).

Ketidakmampuan untuk memproduksi insulin akibat kerusakan autoimun pada sel beta pankreas merupakan ciri khas diabetes tipe I.

Ketika hati tidak mampu mengendalikan produksi glukosa, hasilnya adalah hiperglikemia puasa. Kadar gula darah tinggi disebabkan oleh sirkulasi glukosa yang terus-menerus dalam darah setelah makan, bahkan jika hati tidak mampu menahan glukosa. Ginjal tidak akan mampu menyerap kembali semua glukosa yang telah disaring jika kadar glukosa darah cukup tinggi. Sebagai hasilnya, terdeteksi di dalam urin (diabetes). Ketika kadar glukosa yang berlebihan dikeluarkan melalui urine, limbah tersebut akan menunjukkan peningkatan kadar ekskreta dan elektrolit. Situasi ini dinamakan sebagai diuresis osmotik. Kekurangan cairan dapat menyebabkan keinginan untuk buang air kecil yang lebih sering (poliuria) dan keringat (polidipsia) (Lestari *et al.*, 2021).

Selain itu, metabolisme protein dan lemak dapat terganggu oleh kekurangan insulin, yang menyebabkan penurunan berat badan. Ketika kadar insulin terlalu rendah, tubuh tidak dapat menyimpan protein ekstra dalam darah. Semua jalur metabolisme yang melibatkan lemak akan meningkat cepat tanpa adanya insulin. Hal ini sering terjadi pada interval antara waktu makan, ketika sekresi insulin berada pada titik terendah; namun, saat sekresi insulin mendekat, laju metabolisme lemak pada pasien diabetes tipe 2 akan meningkat tajam. Untuk melawan resistensi insulin dan menghindari kadar glukosa darah yang sangat tinggi, sel beta pankreas harus mengeluarkan lebih banyak insulin. Kadar glukosa tetap normal atau sedikit meningkat pada mereka yang mengalami gangguan toleransi glukosa karena sekresi insulin yang berlebihan. Hiperglikemia dan diabetes tipe II dapat terjadi akibat sel beta yang gagal merespons kebutuhan insulin tubuh yang meningkat (Lestari *et al.*, 2021).

2. Etiologi diabetes melitus

Variabel lingkungan dan genetik berperan dalam perkembangan diabetes. Diabetes juga dapat disebabkan oleh kelainan metabolik, kelainan mitokondria, berkurangnya produksi atau fungsi insulin, toleransi glukosa yang buruk, dan gangguan metabolik lainnya. Penyakit pankreas yang memengaruhi sebagian besar kelenjar insulin merupakan penyebab potensial diabetes melitus. Diabetes juga dapat disebabkan oleh hormon yang bekerja melawan insulin (Lestari *et al.*, 2021).

3. Komplikasi diabetes melitus

Diabetes melitus dikaitkan dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular, penyakit ginjal, peradangan, dan obesitas, di antara komplikasi lainnya. Jenis kelamin, usia, dan asal etnis merupakan faktor

risiko yang signifikan untuk komplikasi diabetes, menurut penelitian epidemiologi. Menurut Olokoba et al. (2012), penderita diabetes rentan terhadap komplikasi yang dapat mengakibatkan kematian. Hipoglikemia, ketoasidosis, dan hiperosmolar merupakan contoh komplikasi metabolik akut; penyakit jantung, masalah pembuluh darah, stroke, nefropati, retinopati, neuropati, dan kaki diabetik merupakan contoh komplikasi lanjut yang menimbulkan masalah jangka panjang. Jika dibandingkan dengan degenerasi mikrovaskular, degradasi makrovaskular merupakan penyebab kematian tertinggi pada lansia penderita diabetes (Hardianto, 2020).

4. Gejala diabetes melitus

Pada awalnya, DMT2 biasanya tidak menunjukkan gejala. Tanda-tanda umum dari orang yang menderita diabetes ialah sebagai berikut: (1) Kekeringan karena tubuh kehilangan air dan elektrolit (polidipsia), (2) Rasa lapar yang meningkat akibat rendahnya kadar glukosa dalam jaringan (polifagia), (3) Urin mengandung glukosa jika kadar glukosa darah melebihi 180 mg/dL (glikosuria), (4) Osmolaritas filtrat glomerulus naik dan reabsorpsi air terhambat di tubulus ginjal sehingga volume urin bertambah (poliuria), (5) Dehidrasi terjadi karena kadar glukosa tinggi membuat cairan ekstraseluler lebih hipertonik dan air keluar dari sel, (6) Kelelahan karena gangguan dalam penggunaan CHO dapat menyebabkan kelelahan dan hilangnya jaringan tubuh meski asupan makanan normal atau meningkat, (7) Penurunan berat badan karena kehilangan cairan tubuh dan penggunaan jaringan otot dan lemak untuk energi, (8) Gejala lainnya meliputi penglihatan buruk, kram, sembelit, dan infeksi jamur candidiasis (Hardianto, 2020).

Pada sebagian orang dengan diabetes, tidak ada tanda-tanda yang terlihat sehingga dapat memperparah kondisi mereka, dan diperkirakan 30-80% orang dengan diabetes tidak menyadari bahwa mereka mengidap penyakit tersebut. Jika diabetes tidak diobati dengan benar, dapat berakibat pada koma, pingsan, dan kematian (Hardianto, 2020).

Tabel 1. Kriteria diagnosis untuk prediabetes dan diabetes (Soebagijo et al., 2021)

	HbA1c(%)	Glukosa darah puasa (mg/dL)	Glukosa plasma 2 jam setelah TTGO (mg/Dl)
Diabetes	≥6,5	≥126	≥200
Pre-Diabetes	5,7-6,4	100-125	140-199
Normal	<5,7	70-99	70-139

5. Pengobatan diabetes melitus

Pola hidup sehat, termasuk pengobatan, makanan, dan olahraga, diresepkan. Obat-obatan yang digunakan secara oral atau intravena merupakan pengobatan farmakologis. Kelas obat antihiperqlikemik oral disusun berdasarkan mekanisme kerjanya:

5.1 Pemacu Sekresi Insulin (*Insulin Secretagogue*), Peningkatan produksi insulin oleh sel beta pankreas merupakan dampak utama dari kelas obat ini. Gula darah rendah dan peningkatan nafsu makan merupakan efek samping yang paling umum. Pasien dengan risiko tinggi hipoglikemia, seperti lansia dan mereka yang memiliki fungsi hati dan ginjal yang buruk, harus berhati-hati saat mengonsumsi sulfonilurea. Obat-obatan tersebut meliputi gliklazid, glikuidon, glimepirid, glibenklamid, dan glipizid (Soebagijo et al., 2021).

5.2 Peningkat Sensitivitas terhadap insulin (*insulin sensitizers*). Pengurangan sintesis glukosa (glukoneogenesis) di hati dan peningkatan penyerapan glukosa di jaringan perifer merupakan efek utama metformin. Mayoritas penderita diabetes tipe 2 diresepkan metformin pada awalnya. Pasien dengan penurunan fungsi ginjal (LFG 30-60 ml/menit/1,73 m²) dosis metforminnya diturunkan. Metformin tidak boleh diberikan dalam situasi tertentu, seperti ketika nilai fungsi hati kurang dari 30 mL/menit/1,73 m², bila terdapat gangguan hati yang serius, dan pada pasien yang memiliki predisposisi hipoksemia, seperti pada kasus penyakit serebrovaskular, sepsis, syok, PPOK, gagal jantung, dan kelas fungsional NYHA III-IV. Dispepsia, diare, dan masalah gastrointestinal lainnya merupakan efek samping yang potensial.

Reseptor nuklir PPAR-gamma terdapat pada berbagai jenis sel, termasuk sel otot, lemak, dan hati. Tiazolidinedion adalah agonis reseptor ini. Dengan meningkatkan penyerapan glukosa pada jaringan perifer dan menurunkan resistensi insulin, kelompok ini meningkatkan transportasi glukosa. Karena potensinya untuk memperburuk edema dan retensi cairan, tiazolidinedion tidak boleh digunakan pada pasien yang menderita gagal jantung (kelas fungsional NYHA III-IV). Pasien dengan kelainan fungsi hati harus berhati-hati dan menjalani tes fungsi hati rutin jika diresepkan obat. Soebagijo et al. (2021) mengklasifikasikan pioglitazon sebagai salah satu obat ini

5.3 Penghambat Alfa Glukosidase. Untuk mencegah penyerapan glukosa di usus halus, obat ini menghambat enzim alfa glukosidase saluran pencernaan. Sindrom iritasi usus besar (IBS),

masalah fungsi hati yang parah, dan laju filtrasi glomerulus (LFG) < 30 ml/menit/ $1,73$ m² bukan merupakan indikasi penggunaan inhibitor alfa glukosidase. Salah satu efek samping yang mungkin terjadi adalah penumpukan gas di usus, yang sering disebut kembung, yang dapat menyebabkan perut kembung. Untuk mengurangi kemungkinan efek samping, obat ini dapat dimulai dengan dosis rendah. Akarbazol merupakan salah satu obat yang termasuk dalam golongan ini

5.4 Penghambat enzim Dipeptidil Peptidase-4. Terdapat protease serin yang disebut dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) di seluruh tubuh Anda. Bila peptida N-terminal mengandung asam amino alanin atau prolin pada posisi dua, enzim ini akan membelah peptida menjadi dua bagian. Hepatosit, endotelium vaskular kapiler vili, membran batas sikat usus dan ginjal, dan bentuk plasma terlarut dari enzim DPP-4 termasuk di antara banyak organ yang memproduksi enzim ini. Inhibitor dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) mencegah peptida-1 mirip glukagon (GLP-1) dinonaktifkan dengan menghalangi tempat pengikatannya. Sensitivitas insulin, toleransi glukosa, dan sekresi glukagon semuanya dapat ditingkatkan oleh mekanisme penghambatan ini, yang menjaga kadar GLP-1 dan polipeptida insulinotropik (GIP) yang bergantung pada glukosa dalam sirkulasi dalam keadaan aktif. Obat oral yang menghambat kerja dipeptidyl peptidase-4 meliputi vildagliptin, linagliptin, sitagliptin, saxagliptin, dan alogliptin (Soebagijo et al., 2021).

5.5 Penghambat enzim Sodium Glucose co-Transporter 2. Obat ini meningkatkan ekskresi glukosa melalui urin dengan menghalangi penyerapan kembali glukosa di tubulus proksimal. Menurunkan berat badan dan menurunkan tekanan darah adalah dua dari sekian banyak keuntungan dari keluarga obat ini. Infeksi saluran kemih dan sistem genitourinari adalah efek samping potensial dari obat ini. Perubahan dosis diperlukan bagi penderita diabetes dengan fungsi ginjal yang buruk; obat ini tidak dapat digunakan jika LFG kurang dari 45 ml/menit. Lanjutkan dengan hati-hati, karena obat ini juga berpotensi menyebabkan ketoasidosis (Soebagijo et al., 2021).

Tabel 2. Golongan obat antidiabetes (Soebagijo et al., 2021)

Golongan obat	Cara kerja utama	Efek samping utama	Penurunan HbA1c
Metformin	Menurunkan produksi glukosa hati dan meningkatkan sensitivitas terhadap insulin	Dispepsia, diare, asidosis laktat	1,0-1,3%
Thiazolidiedione	Meningkatkan sensitivitas terhadap insulin	edema	0,5-1,4%
Sulfonilurea	Meningkatkan sekresi insulin	BB naik, hipoglikemia	0,4-1,2%
Glinid	Meningkatkan sekresi insulin	BB naik, hipoglikemia	0,5-1,0%
Penghambat Alfa-Glukosidase	Menghambat absorpsi glukosa	Flatulen, tinja lembek	0,5-0,8%
Penghambatan DPP-4	Meningkatkan sekresi insulin dan menghambat sekresi glukagon	Sebah, muntah	0,5-0,9%
Penghambatan SGLT-2	Menghambat reabsorpsi glukosa di tubulus distal	Infeksi saluran kemih dan genital	0,5-0,9%

5.6 Antihiperqlikemia Suntik. Insulin, GLP-1 RA, dan kombinasi keduanya merupakan antihiperqlikemik yang dapat disuntikkan. Insulin diberikan pada situasi berikut: hemoglobin A1c \geq 7,5% dan pasien sudah mengonsumsi satu atau dua obat antidiabetik; hemoglobin A1c $>$ 9% dan pasien sudah mengonsumsi dua atau lebih obat antidiabetik; penurunan berat badan yang cepat; hiperqlikemia berat dengan ketosis; krisis hiperqlikemik; kegagalan dengan dosis optimal kombinasi OHO; stres berat (infeksi sistemik, operasi besar, infark miokard akut, stroke); kehamilan dengan diabetes melitus gestasional (DM/GE) yang tidak terkontrol yang tidak dikelola dengan perencanaan makan; disfungsi ginjal atau hati yang berat; alergi atau kontraindikasi terhadap OHO; dan kondisi perioperatif sesuai indikasi. Menurut Soebagijo et al. (2021), hipoglikemia merupakan efek samping yang paling umum dari pengobatan insulin.

F. Glibenklamid

Glibenklamid ialah obat diabetes dari kelompok sulfonilurea dengan kelarutan yang rendah dalam air. Satu dosis harian glibenklamid, berkisar antara 5 hingga 20 mg, memungkinkan penyerapan yang cepat dan efektif jika diminum secara oral. Setelah 36 jam terakhir penggunaan glibenklamid, obat tersebut tidak akan ada lagi dalam serum (Barorah et al., 2011). Kerja glibenklamid adalah memulihkan sel beta pankreas yang rusak dan meningkatkan sekresi insulin. Kerja glibenklamid adalah meningkatkan sekresi insulin dan perbaikan sel beta dengan menghalangi saluran kalium yang sensitif terhadap ATP dalam sel beta

pankreas. Hal ini menyebabkan membran sel menjadi terdepolarisasi dan kadar kalsium intraseluler meningkat (Walean *et al.*, 2020).

Glibenklamid ialah obat yang efektif untuk Diabetes Melitus karena bekerja pada kanal ion K^+ , sehingga mengurangi kadar glukagon serum dan menutup kanal kalium di selain pankreas. Memberikan obat sulfonilurea pada penderita diabetes melitus dapat mengurangi tingkat gula darah dengan cara meningkatkan produksi insulin. Glibenklamid akan memberi dorongan pada sel β -pankreas dan merangsang pelepasan insulin melalui eksositosis (Siswa, 2022).

Efek samping yang paling mencolok dari penggunaan glibenklamid ialah hipoglikemia dengan tingkat kepastian Definite yang dinyatakan melalui gejala seperti pucat, berkeringat, lemas, dan detak jantung yang cepat. Hipoglikemia terjadi ketika menggunakan obat glibenklamid karena obat tersebut merangsang sel β -pankreas untuk meningkatkan produksi insulin, sehingga menurunkan kadar glukosa darah. Pasien yang menggunakan glibenklamid mungkin mengalami konstipasi, namun ini merupakan salah satu reaksi obat yang merugikan (ADR) yang paling jarang didokumentasikan. Glukoneogenesis yang berkurang dan glikolisis yang meningkat merupakan hasil dari efek glibenklamid pada sintesis sel fruktosa 2,6-bifosfat di hati. Demikian pula, glibenklamid dapat meningkatkan aktivitas glikogen fosforilase. Penggunaan glibenklamid dapat menyebabkan hipoglikemia. Hanya butuh sekitar lima belas menit bagi sulfonilurea untuk berpindah dari sistem pencernaan ke aliran darah setelah pemberian dosis oral. Ginjal mengeluarkan sulfonilurea melalui urin (Siswa, 2022).

G. Aloksan

Dalam penelitian hewan, aloksan digunakan untuk membuat subjek mengembangkan diabetes. Pemberian aloksan secara intraperitoneal, subkutan, dan intravena merupakan pilihan yang layak. Berbeda dari dosis 2-3 kali untuk suntikan subkutan dan intraperitoneal adalah pemberian 65 mg/kg BB melalui suntikan intravena. Aloksan menghasilkan radikal hidroksil aktif yang menyerupai diabetes melitus manusia pada hewan, yang menyebabkan diabetes yang bergantung pada insulin. Ketika glukosa diangkut ke sitosol oleh GLUT2, aloksan terbentuk di sel beta pankreas. Spesies oksigen reaktif (ROS) diproduksi oleh aloksan ketika tiol intraseluler hadir; glutathione adalah yang paling signifikan di antaranya. Produksi spesies oksigen reaktif (ROS) oleh

aloksan dimediasi oleh siklus reaksi yang dimulai dengan asam dialurat, berlanjut dengan siklus redoks untuk menghasilkan radikal superoksida, transformasi menjadi hidrogen peroksida, dan akhirnya, konversi hidrogen peroksida menjadi radikal hidroksil oleh katalis besi. Tikus percobaan mengalami kerusakan pada sel beta pankreasnya karena radikal hidroksil ini (Emanuela, 2021). Hewan percobaan mengalami hiperglikemia, suatu kondisi yang terkait dengan diabetes, ketika diberi aloksan. Aloksan bisa disuntikkan melalui pembuluh darah, rongga perut, atau di bawah kulit pada hewan percobaan. Aloksan menyebabkan DM dengan gejala yang mirip dengan DM1 pada manusia. Aloksan secara khusus bersifat beracun terhadap sel beta pankreas karena aloksan terkumpul melalui transporter glukosa GLUT 2 (Yuriska, 2009). Aloksan merangsang pelepasan insulin dan protein dari sel beta pankreas namun tidak mempengaruhi sekresi glukagon. Aloksan dengan konsentrasi tinggi hanya mempengaruhi sel beta pankreas yang meningkatkan permeabilitas membran (Yuriska, 2009).

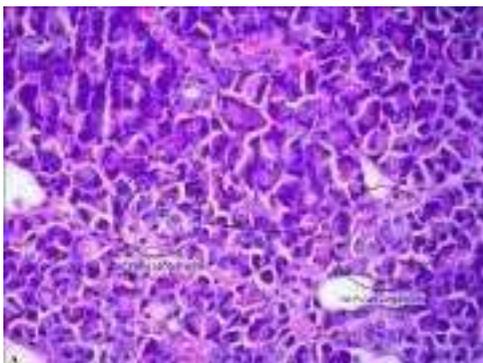
H. Kadar Gula Darah

Gluko Dr Biosensor AGM-2100 adalah glukometer yang mengukur kadar gula darah. Pada strip uji, tambahkan sedikit darah (hanya 1 μL) yang diambil dari potongan vena lateral ekor hewan uji. Begitu strip darah terisi, alat mulai memantau kadar gula darah (Linghuat, 2008). Reaksi antara glukosa oksidase, kalium ferrosianida, dan glukosa dalam darah pada strip menghasilkan kalium ferrosianida. Jumlah glukosa dalam sampel darah berbanding lurus dengan jumlah kalium ferrosianida yang dihasilkan. Pengukur glukosa mengambil muatan yang dihasilkan oleh oksidasi kalium ferrosianida dan menggunakannya untuk menunjukkan konsentrasi glukosa pada layar (Linghuat, 2008).

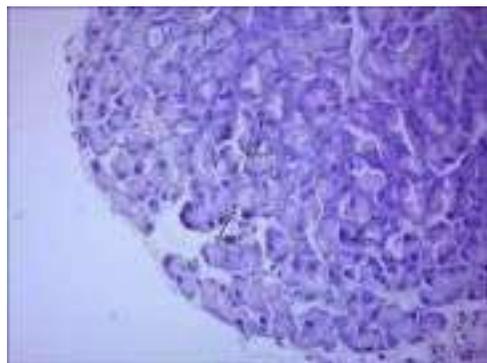
I. Histopatologi Pankreas

Pulau Langerhans pankreas dicirikan oleh sel-sel yang berkelompok dan berbentuk oval dengan dimensi $76 \times 175 \mu\text{m}$. Pada manusia, kumpulan sel pulau Langerhans mencakup sejumlah kecil sel polipeptida pankreas (PP) selain sel alfa, beta, dan delta. Produksi insulin melibatkan sel beta. Pulau Langerhans sebagian besar terdiri dari sel-sel ini; sekitar 60% hingga 75% dari sel-sel ini terletak di bagian tengah pulau, dengan 20% lainnya mengelilinginya; sel polipeptida pankreas

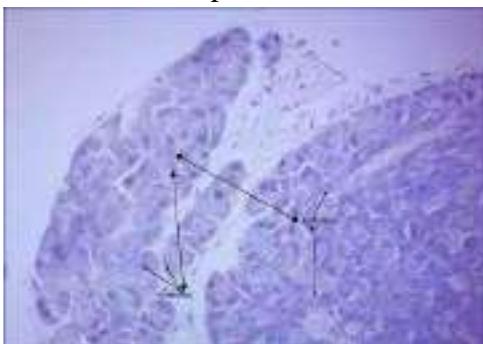
dan sel delta jarang ditemukan (Ganong, 2008). Faktor keturunan, infeksi bakteri, variabel pola makan, radikal bebas, dan obat diabetogenik merupakan beberapa penyebab potensial kerusakan jaringan organ pankreas. Di antara bahan kimia yang berpotensi menjadi diabetogenik dan membahayakan pankreas adalah aloksan. Pulau Langerhans dapat rusak pada tikus diabetes yang diberi aloksan, yang menyebabkan piknosis, karioreksis, dan kariolisis (Azizah et al., 2019). Kerusakan histopatologi pankreas akibat diabetes terjadi ketika sel Langerhans pankreas mengalami kerusakan, termasuk nekrosis, yang menunjukkan bahwa sel β -pankreas rusak atau kualitasnya lebih rendah. Dalam keadaan ini, sel limfosit mampu melewati lapisan Langerhans pankreas. Hal ini menunjukkan adanya autoimunitas pada sel β -Langerhans pankreas. Pada penyakit autoimun, mekanisme pertahanan tubuh secara keliru menyerang jaringan sehat, yang menyebabkan nyeri dan gejala lainnya (Margaretha, 2018).



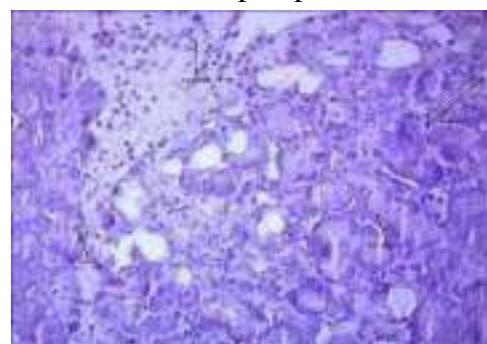
1. Kelompok normal



2. Kelompok piknosis



3. Kelompok karioreksis



4. Kelompok kariolisis

Gambar 3. Gambaran histopatologi pankreas (Azizah et al, 2019)

Pulau Langerhans pada kontrol negatif rusak ditandai dengan adanya piknosis, karioreksis dan kariolisis. Pada kontrol normal tanpa ada piknosis, karioreksis dan kariolisis. Hal ini berarti bahwa pankreas mengalami kerusakan setelah diinduksi dengan aloksan. Kerusakan yang dapat diamati setelah induksi dengan aloksan dapat berupa piknosis, karioreksis dan kariolisis. Inti sel berkontraksi dan menjadi lebih kecil selama piknosis. Fragmentasi inti merupakan ciri khas kyorrhexis. Inti sel hilang selama kariolisis. (Azizah *et al.*, 2019).

J. Landasan Teori

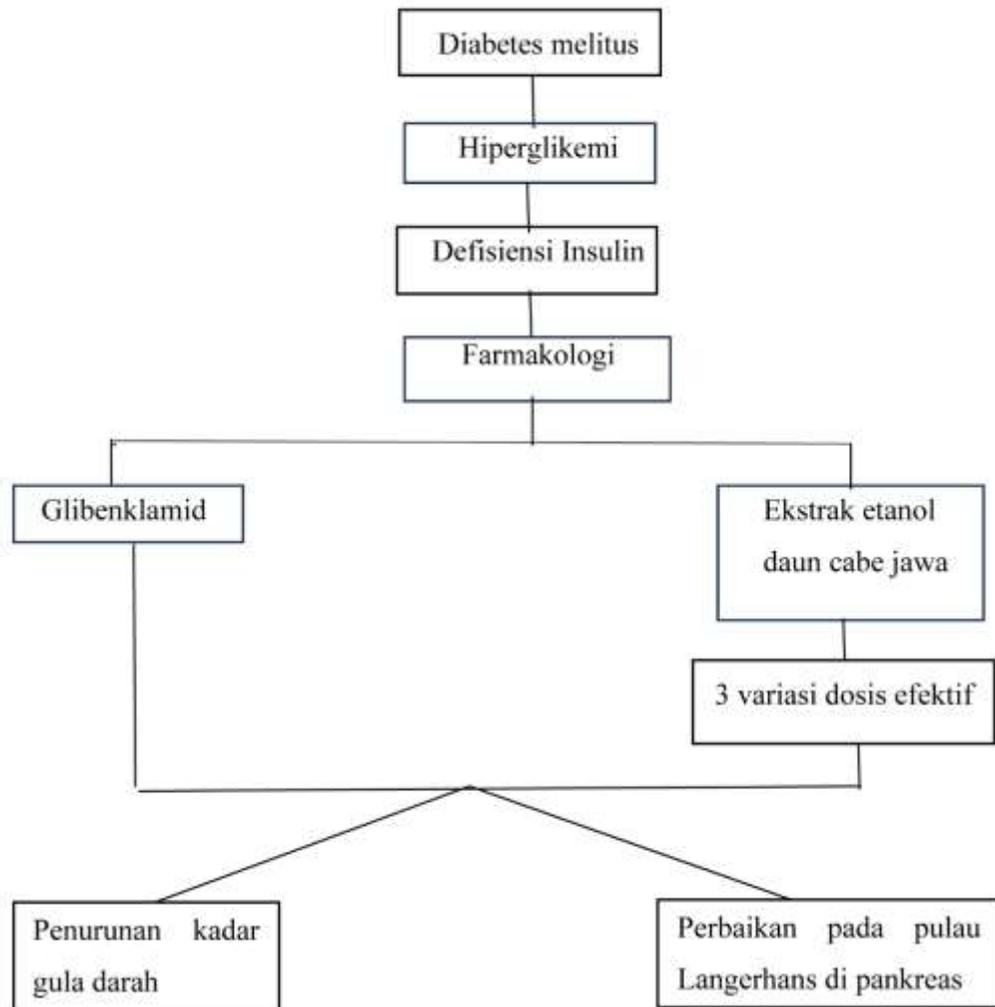
Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit kronis yang berkembang ketika tubuh tidak merespons insulin atau pankreas tidak menghasilkan cukup insulin. Sebagai hormon utama yang disekresikan oleh pankreas, insulin mengatur pengangkutan glukosa dari aliran darah ke sel-sel tubuh untuk produksi energi. Gejala umum diabetes adalah kadar glukosa darah yang tinggi, yang disebabkan oleh kekurangan insulin atau sel-sel yang tidak merespons insulin (WHO, 2016). Jika kadar glukosa darah lebih dari 126 mg/dL saat berpuasa atau lebih dari 200 mg/dL saat tidak berpuasa, dianggap mengalami hiperglikemia (Farid *et al.*, 2014). Diabetes melitus (DM) menyebabkan kerusakan histopatologi pada pankreas ketika inti sel sel Langerhans pankreas rusak. Kerusakan histopatologi pankreas yang disebabkan DM ialah ketika sel Langerhans pankreas mengalami kerusakan yang ditandai dengan kerusakan inti sel, yang meliputi piknosis (penyusutan inti sel menjadi lebih kecil), karioreksis (kerusakan inti menjadi bentuk fragmen), kariolisis (hilangnya inti sel) (Azizah *et al.*, 2019).

Daun cabe jawa mengandung senyawa metabolit sekunder, antara lain steroid, alkaloid, dan flavonoid. Akar cabe jawa dapat menurunkan kadar glukosa darah pada dosis 200 mg/kg berat badan tikus, menurut penelitian Nabi *et al.* (2013). Selain itu, penelitian Manoharan *et al.* (2007) menunjukkan bahwa efek antihiperglikemik ditunjukkan pada tikus yang diberi buah cabe jawa 200 mg/kg berat badan. Penelitian yang dilakukan Kyung *et al.* (2014) menunjukkan bahwa dosis 100 mg/kg berat badan untuk ekstrak buah cabe jawa menunjukkan efek antidiabetik dan anti-obesitas pada tikus.

Pada penelitian ini menggunakan bagian daun cabe jawa dengan konsentrasi dosis 1,4 mg/kg BB mencit, 2,8 mg/kg BB mencit dan 5,6 mg/kg BB mencit untuk membandingkan konsentrasi dosis efektif

terhadap aktivitas antihiperglikemi. Dalam studi ini hewan uji akan diinduksi aloksan sebagai zat diabetogenik. Hewan uji ditimbang berat badan, diukur kadar glukosa darah menggunakan alat *Easy Touch* yang sebelumnya telah dikalibrasi. Hewan uji dikorbankan 1 mencit dari semua kelompok. Hewan uji yang dikorbankan diambil pankreas untuk melihat histopatologi pankreas hewan uji yang meliputi jumlah sel yang mengalami piknosis, karioreksis dan kariolisis.

K. Kerangka konsep



Gambar 4. Kerangka konsep

L. Hipotesis

Pertama, terdapat dampak pemberian ekstrak daun cabe jawa (*Piper retrofractum* Vahl) kepada aktivitas antihiperglikemi pada mencit putih jantan yang telah diinduksi aloksan.

Kedua, dosis efektif ekstrak daun cabe jawa yang memberikan aktivitas antihiperglikemi adalah setara dengan 1 kali dosis efektif.

Ketiga, Gambaran hasil histopatologi pankreas pemberian ekstrak daun cabe jawa (*Piper retrofractum* Vahl) dapat memperbaiki histopatologi pankreas mencit jantan yang diinduksi aloksan.