

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus

2.1.1 Definisi

Menurut American Diabetes Association (2015) diabetes mellitus adalah sindroma gejala yang timbul pada seseorang karena meningkatnya kadar glukosa dalam darah atau hiperglikemi akibat menurunnya sekresi hormon insulin oleh sel beta di langerhan pankreas yang progresif. Penyakit diabetes mellitus memiliki banyak hubungan dengan resiko aterosklerosis dan merupakan faktor predisposisi akan terjadinya kelianan mikrovaskular seperti retinopati, nefropati, dan neuropati. Data Riset Kesehatan dasar (Riskesdas), 2013 menunjukkan bahwa proporsi diabetes mellitus di Indonesia sebesar 6,9%, toleransi glukosa terganggu (TGT) sebesar 29,9% dan glukosa darah puasa (GDP) terganggu sebesar 3,6%.

2.1.2 Klasifikasi

Menurut American Diabetes Association (2017) klasifikasi diabetes dibagi menjadi :

- a. Diabetes tipe I (akibat kerusakan sel B pancreas)
- b. Diabetes tipe II (akibat penurunan progresive sekresi hormone insulin)
- c. Diabetes mellitus gestational (GDM)
- d. Diabetes tipe spesifik lain
 - Monogenic diabetes sindrom
 - Penyakit eksokrine pankreas
 - Diabetes induksi obat atau bahan kimia

2.1.3 Etiologi

Table 2.1 Klasifikasi Etiologi Diabetes Melitus (Baynest, 2015).

<p>I. Diabetes Melitus tipe 1 A. Autoimmun B. Idiopatik</p> <p>II. Diabetes melitus tipe 2 Penurunan sekresi insulin dan resistensi insulin</p> <p>III. Diabetes melitus tipe specific lain A. Kelainan genetic fungsi sel beta pancreas 1. Chromosome 12, HNF-1α (MODY 3) 2. Chromosome 7, glycosidase (MODY 2) 3. Chromosome 20, HNF-4α (MODY 1) 4. Mitochondrial DNA 5. Monogenic diabetes</p> <p>B. Genetic defects in insulin action 1. Type A insulin resistance 2. Leprechaunism 3. Rabson-Mendenhall syndrome 4. Lipotrophic diabetes</p>	<p>C. Disease of the exocrine pancreas 1. Pancreatitis 2. Pancreatectomy/trauma 3. Neoplasia 4. Cystic fibrosis 5. Hemochromatosis 6. Fibrocalcific pancreatopathy</p> <p>D. Endocrinopathies 1. Acromegaly 2. Cushing syndrome 3. Glucagonoma 4. Pheochromocytoma 5. Hyperthyroidism 6. Somatostatinoma 7. Aldosteronoma</p> <p>IV. Gestational diabetes mellitus Sebagian besar terjadi pada wanita selama kehamilan</p>
---	---

2.1.4 Faktor Resiko

Menurut penelitian Richardo (2014) analisis faktor resiko terjadinya diabetes mellitus tipe 2 adalah:

a. Obesitas

Obesitas dapat terjadi karena banyak faktor. Faktor utama adalah ketidakseimbangan asupan energi dan keluarnya energi. Obesitas juga melibatkan beberapa faktor, antara lain: genetik, lingkungan, psikis, perkembangan, lifestyle, kerentanan terhadap obesitas termasuk program diet, usia, jenis kelamin, status ekonomi, dan penggunaan kontrasepsi khususnya kontrasepsi hormonal. Indeks masa tubuh secara bersama sama dengan variabel lainnya mempunyai hubungan yang signifikan dengan diabetes melitus. pengaruh indeks masa tubuh terhadap diabetes melitus ini disebabkan oleh tingginya konsumsi karbohidrat, lemak dan protein serta kurangnya aktivitas merupakan

faktor resiko dari obesitas. Peningkatan FFA (free fatty acid) ini akan menurunkan translokasi transpoter glukosa ke membrane plasma, dan menyebabkan terjadinya resistensi insulin pada jaringan otot dan adipose.

b. Makanan

Mengonsumsi makanan manis dalam jumlah banyak dan untuk jangka panjang, meningkatkan kadar glukosa dalam darah. Perubahan pola makan yang tidak baik ataupun diet tinggi lemak juga bisa memicu terjadinya diabetes mellitus.

c. Aktifitas fisik yang kurang

Aktifitas fisik yang optimal dapat mengubah glukosa menjadi energy. Aktivitas Fisik juga dapat meningkatkan insulin, sehingga dengan meningkatnya insulin dapat membantu mengurangi glukosa dalam darah. Namun jika seseorang kurang dalam olahraga maupun aktifitas fisik, makanan yang masuk dalam tubuh yang seharusnya dibakar menjadi energi, akan menjadi timbunan lemak dan gula dengan insulin yang tidak mencukupi mengubah gula menjadi energi akhirnya timbul hiperglikemi, maka akan menyebabkan terjadinya diabetes mellitus.

2.1.5 Manifestasi Klinis

Tanda dan gejala yang muncul pada diabetes tipe I biasanya terjadi cepat dan biasanya penderita akan merasa sakit karena kadar glukosa yang tinggi. Untuk diabetes melitus tipe II gejala tidak muncul secara tiba-tiba dengan memiliki gejala nyata atau hanya gejala ringan selama bertahun-tahun sebelum didiagnosis.(ADA, 2017)

- a. Ketika tubuh berusaha mengeluarkan kelebihan glukosa dalam darah, maka penderita akan sering buang air kecil, akhirnya penderita akan merasakan haus karena dehidrasi sehingga penderita akan sering minum (polidipsi)
- b. Akan selalu merasa lapar (polifagia) karena sel-sel tubuh kekurangan energy
- c. Karena resistensi insulin sehingga glukosa tidak bisa masuk ke dalam sel untuk dikonversi menjadi energy, penderita akan sering merasa lelah.
- d. Penglihatan menjadi kabur karena penumpukan cairan di lensa mata yang disebabkan oleh kadar glukosa yang tinggi.

- e. Tubuh tidak menggunakan energi dari asupan makanan, sehingga penderita akan mengalami penurunan berat badan.
- f. Merasakan mual dan muntah akibat penumpukan keton dalam darah dan beberapa penderita diabetes melitus tipe 1 akan mengalami ketoasidosis diabetikum
- g. Sering terjadi infeksi dan luka dengan penyembuhan yang lambat
- h. Penderita sering kesemutan, nyeri, atau mati rasa di tangan atau kaki

2.1.6 Patofisiologi

Terjadinya diabetes melitus, diperkirakan terjadi karena adanya hubungan antarara tingginya kadar glukosa dalam tubuh serta respon fisiologis tubuh maupun perilaku. Saat tubuh sedang dalam keadaan hiperglikemi, sistem saraf pusat yakni otak melalui impuls akan mengirim sinyal ke organ pancreas dan organ tubuh lainnya untuk mengurangi efeknya (Baynest, 2015).

2.1.6.1 Diabetes melitus tipe I

Diabetes tipe ini biasanya terjadi karena kerusakan autoimmune dari sel beta pancreas oleh sel T CD4+ dan CD 8+ dan makrofag yang telah menginvasi pulau Langerhans. Beberapa mekanisme yang terjadi saat diabetes melitus tipe I ini terjadi: (Baynest, 2015)

- a. Sel-sel immune yang bertugas menjaga pulau langerhan yang telah diinfiltrasi
- b. Adanya autoantibodi spesifik di pulau Langerhans
- c. Perubahan imunoregulasi yang dimediasi sel T, khususnya di kompartemen set T CD4+
- d. Adanya monokin dan sel TH1 yang memproduksi interleukin dalam proses penyakit
- e. Respon terhadap imunoterapi
- f. Terjadinya penyakit autoimmune pada organ lain pada penderita atau riwayat keluarga dengan penyakit autoimmune.

Mayoritas penderita DM tipe I ini 85% memiliki antibody sel pulau yang bersirkulasi dan antibody anti-insulin yang dapat terdeteksi sebelum penderita mendapatkan terapi insulin. Sebagian besar antibody sel pulau diarahkan terhadap glutamic acid decarboxylase (GAD) dalam sel beta pankreas.

Secara autoimmune yang dapat menghancurkan sel beta pankreas, hal ini akan menyebabkan defisiensi insulin karena fungsi dari sel beta pankreas sendiri yang bertugas sebagai penghasil insulin sehingga akan mengakibatkan gangguan metabolisme terutama metabolisme glukosa. Selain fungsi sel beta pankreas yang terganggu, fungsi sel alfa pankreas juga ikut terganggu dan akan ada sekresi glukagon yang berlebihan pada penderita DM tipe I ini. Hiperglikemi biasanya menyebabkan penurunan sekresi glukagon, tetapi pada penderita DM tipe I ini, sekresi glukagon tidak dihentikan oleh hiperglikemi. Jika kadar glukagon semakin meningkat, maka akan memperburuk efek metabolik karena defisiensi insulin. Walaupun DM tipe I ini dianggap cacat utama dari defisiensi insulin, namun ada juga cacat karena pemberian insulin.

Insulin yang menurun, akan menyebabkan lipolysis yang tidak bisa terkontrol dan peningkatan kadar serum lemak bebas dalam plasma, yang dapat menekan metabolisme glukosa dalam jaringan perifer seperti otot rangka. Tentu hal ini akan mengganggu dalam pemanfaatan glukosa dan defisiensi insulin juga dapat menurunkan ekspresi sejumlah gen yang berfungsi untuk jaringan target untuk merespon secara normal terhadap insulin seperti glukokinase dalam hati dan GLUT-4 dalam jaringan adipose. Jadi DM tipe I ini terjadi karena defisiensi insulin yang dapat mengganggu metabolisme glukosa, lipid, dan protein (Baynest, 2015).

2.6.1.2 Diabetes melitus tipe II

Pada diabetes melitus tipe II ini telah terjadi kerusakan patologis karena gangguan sekresi insulin oleh disfungsi sel beta pancreas dan gangguan aktivitas insulin disebabkan resistensi insulin. Resistensi insulin yang banyak terjadi, dimana sel beta mampu mentransformasi sehingga meningkatkan sekresi insulin dan mengkompensasi permintaan insulin oleh tubuh secara berlebihan. Secara absolut, konsentrasi insulin plasma baik insulin puasa maupun insulin yang terstimulasi oleh makanan biasanya akan meningkat, meskipun relative dengan tingkat keparahan resistensi insulin, konsentrasi insulin plasma tidak cukup untuk mempertahankan homeostasis glukosa normal (Baynest, 2015).

Resistensi insulin dan hiperinsulinemia yang akhirnya akan mengakibatkan terjadinya gangguan toleransi glukosa, kecuali pada diabetes onset maturitas muda,

mekanisme pewarisan diabetes melitus tipe II belum jelas. Diabetes onset maturitas muda yang diturunkan sebagai sifat dominan autosom, dapat terjadi karena mutasi pada gen glukokinase pada kromosom 7p. diabetes onset maturitas muda diartikan sebagai tingginya kadar glukosa yang dapat terdiagnosis sebelum ia berusia 25 tahun dan dapat diobati selama lebih dari 5 tahun tanpa insulin dalam kasus dimana antibody sel pulau (ICA) negative.

2.6.1.3 Resistensi Insulin

Resistensi insulin diyakini menjadi penyebab utama penurunan sekresi insulin. Resistensi insulin akan mengakibatkan terjadinya gangguan absorpsi insulin yang di mediasi insulin perifer (otot dan lemak), penekanan pengeluaran glukosa hepar dan gangguan penyerapan trigliserida oleh lemak. Untuk mengkompensasi kejadian resistensi insulin ini, maka sel pada beta pankreas akan meningkatkan jumlah sekresi insulin. Produksi glukosa endogen akan dipercepat pada pasien diabetes tipe II ini, atau gangguan glukosa puasa. Karena peningkatan ini, maka akan terjadi peristiwa hiperinsulinemia yang biasa terjadi pada tahap awal dan menengah penyakit. Resistensi insulin yang terjadi pada organ hepar merupakan penyebab utama terjadinya hiperglikemi pada diabetes tipe 2 ini (Baynest, 2015).

2.1.7 Diagnosis

Diagnosis diabetes melitus ditegakkan dengan mengukur kadar glukosa dalam darah pasien. Pengukuran glukosa darah sebaiknya menggunakan pemeriksaan glukosa secara enzimatik dengan bahan darah plasma vena. Pemantauan hasil pengobatan dapat dilakukan dengan menggunakan pemeriksaan glukosa darah kapiler dengan alat glucometer. Diagnosis tidak bisa ditegakkan jika hanya didapatkan glukosuria (PERKENI, 2015; ADA, 2017)

- a. Seseorang dikatakan diabetes melitus jika Pemeriksaan glukosa plasma puasa >126 mg/dl (7.0 mmol/L). Dikatakan kondisi puasa adalah jika seseorang tidak mendapatkan minimal 8 jam asupan kalori.
- b. Seseorang dikatakan diabetes melitus jika pemeriksaan glukosa plasma ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/L) 2 jam setelah tes toleransi glukosa oral (TTGO) dengan beban 75 gram.

- c. Seseorang dikatakan diabetes melitus jika pemeriksaan glukosa plasma ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/L) dengan keluhan klasik (polyuria, polydipsia, polifagia)
- d. Seseorang dikatakan diabetes melitus jika pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5\%$ dengan menggunakan metode *High-Performance Liquid Chromatography* (HPLC) yang terstandarisasi oleh *National Glycohaemoglobin Standardization Program* (NGSP).

2.1.7.1 Prediabetes

Kriteria yang tidak memenuhi kriterial normal maupun DM dari hasil pemeriksaan, maka dapat digolongkan ke dalam kelompok prediabetes yang meliputi: toleransi glukosa terganggu (TGT), glukosa darah puasa terganggu (GDPT): (ADA, 2017)

- a. Seseorang dikatakan prediabetes melitus jika pemeriksaan glukosa plasma terganggu yaitu 100–125 mg/dL (5.6–6.9 mmol/L).
- b. Seseorang dikatakan prediabetes jika 2 jam setelah tes toleransi glukosa oral terganggu, 140–199 mg/dL (7.8–11.0 mmol/L).
- c. Seseorang dikatakan prediabetes jika pemeriksaan HbA1c 5.7–6.4%

2.1.8 Penatalaksanaan

Tujuan penatalaksanaan menurut PERKENI (2015) secara umum adalah meningkatkan kualitas hidup penyandang diabetes dan dapat meliputi beberapa yang diantara digunakan sebagai acuan tujuan untuk waktu pendek, kedepan dalam waktu panjang maupun untuk mengurangi angka kesakitan pasien dan kematian pasien DM.

2.1.8.1 Langkah-langkah Penatalaksanaan Khusus

Terapi untuk penderita DM bisa dimulai dengan mengatur karakter hidup sehat, dan bila perlu dilakukan intervensi farmakologis dengan obat antihiperqlikemia secara oral atau suntikan. Edukasi adalah promosi wawasan kepada penderita DM sebagai upaya pencegahan dan pentingnya untuk hidup sehat. Edukasi termasuk bagian dari pengolahan penyakit diabetes secara holistik.

1. Terapi Nutrisi Medis (TNM)

Penderita DM haruslah setiap waktu diberikan wawasan tentang mengenai pentingnya keteraturan jadwal makan, jenis dan jumlah makanan.

Karena hal tersebut berkaitan dengan progestifitas dari penyakit beserta terapi, apalagi bagi penderita yang sedang menjalani terapi obat anti diabetik oral maupun insulin.

2. Latihan Jasmani

Latihan jasmani sangatlah dianjurkan bagi penderita diabetes. Latihan yang banyak dianjurkan adalah latihan yang bersifat aerobik dengan waktu atau intensitas yang sedang tidak berat (50-70% denyut jantung maksimal). Latihan aerobic diantaranya adalah jalan sehat, jogging, bersepeda santai, berenang. Latihan ini bisa dilakukan secara teratur (3-5 hari seminggu selama sekitar 30-45 menit, dengan total 150 menit perminggu, dengan jeda antar latihan tidak lebih dari 2 hari berturut-turut.

3. Terapi Farmakologis

Terapi farmakologis haruslah diimbangi dengan pengaturan diet makan dan latihan fisik/olahraga (gaya hidup sehat). Beberapa macam, tatalaksana farmako untuk penderita DM yaitu dalam bentuk oral ataupun bentuk injeksi.

a. Obat Antihiperqlikemia Oral

Berdasarkan cara kerjanya dibagi menjadi beberapa golongan golongan: (PERKENI, 2015)

Tabel 2.2. Profil Obat Antihiperqlikemia Oral yang Tersedia di Indonesia

Golongan obat	Mekanisme kerja obat	Efek samping obat	Kadar penurunan HbA1c
Sulfoniurea	Meningkatkan sekresi insulin	BB naik Hipoglikemik	1,0-2,0%
Glinid	Meningkatkan sekresi insulin	BB naik Hipoglikemik	0,5-1,5%
Metformin	Menekan produksi glukosa hati dan menambah sensitifitas insulin	Dyspepsia, diare, Asidosis laktat	1,0-2,0%
Penghambat alfa-glukosidae	Menghambat absorpsi glukosa	Flatulen, tinja lembek	0,5-0,8%
Tiazolidindion	Meningkatkan sensitivitas insulin	Edema	0,5-1,4%

Golongan obat	Mekanisme kerja obat	Efek samping obat	Kadar penurunan HbA1c
Penghambat DPP_IV	Meningkatkan sekresi insulin, Menghambat sekresi glucagon	Sebah,muntah	0,5-0,8%
Penghambat SGLT-2	Menghambat reabsorpsi glukosa di tubulus distal ginjal	ISK	0,5-0,9%

b. Obat Antihiperqlikemia Suntik

1. Insulin

Terapi insulin diberikan bila pasien memiliki keadaan turunya berat badan pasien secara signifikan, terjadi hiperglikemi yang cukup berat hingga mengalami ketosis, pasien telah gagal dengan terapi kombinasi OHO dengan dosis yang optimal ataupun alergi terhadap OHO, pasien dengan keadaan stress berat atau memiliki komplikasi penyakit organ lain, dan pasien memiliki gangguan fungsi organ ginjal dan hati. (PERKENI, 2015).

2. Agonis GLP-1/Incretin Mimetic

Pengobatan terbaru untuk penderita diabetes mellitus. Dengan mekanisme menstimulasi sekresi insulin oleh Agonis GLP-1 namun tidak memberikan efek samping hipoglikemik ataupun efek naiknya berat badan penderita yang biasanya bisa terjadi saat penderita diberikan terpai insulin ataupun sulfonilurea. Agonis GLP-1 bahkan mungkin menurunkan berat badan. Efek samping yang biasa timbul saat menggunakan obat ini adalah rasa sebah dan muntah (PERKENI, 2015).

3. Terapi kombinasi

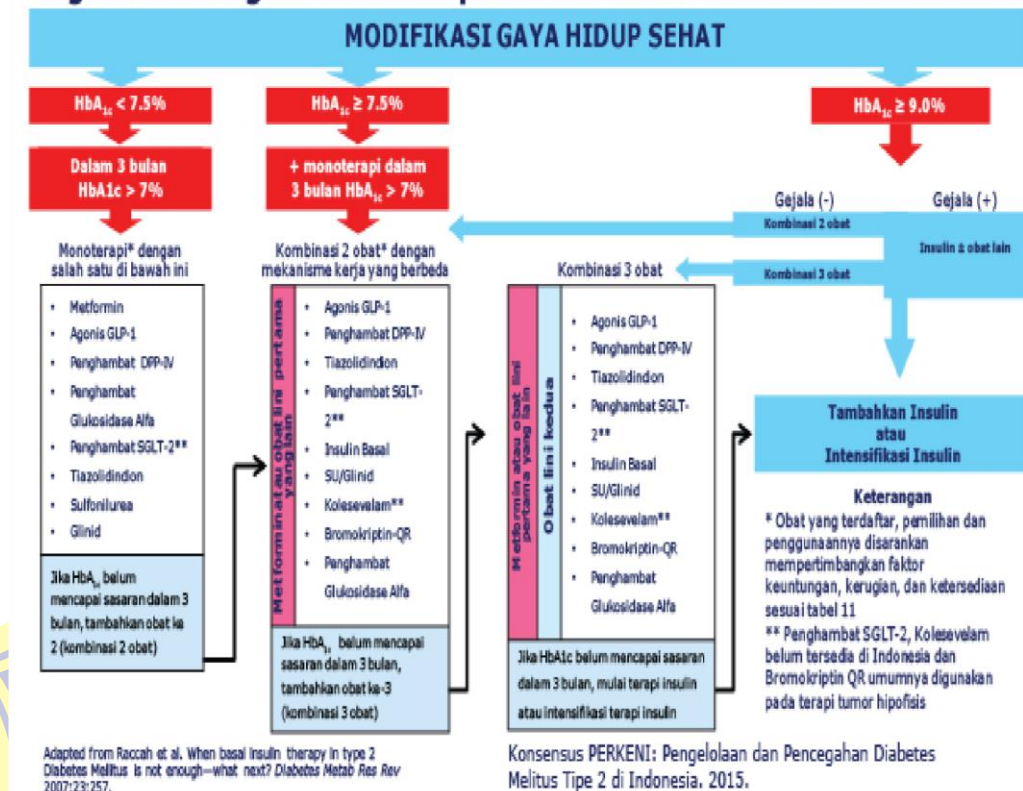
Kombinasi obat anti hiperglikemi oral terpisah ataupun dengan *fixed dose combination* dalam bentuk tablet tunggal, haruslah dua macam obat dengan mekanisme kerja yang berbeda.

Bila kombinasi tersebut belum bisa mengontrol kadar glukosa darah, maka dianjurkan menggunakan 3 kombinasi, yakni 2 jenis obat dengan mekanisme kerja berbeda bersama dengan pemberian insulin. Jika penderita diabetes memiliki suatu kondisi klinis tidak dapat menggunakan insulin, maka dianjurkan menggunakan terapi kombinasi 3 obat anti hiperglikemi oral.

Terapi kombinasi obat anti hiperglikemi oral dan insulin yang banyak dipergunakan adalah dengan menggunakan insulin basal (insulin kerja menengah atau panjang), biasanya diberikan pada penderita saat menjelang tidur. Dosis awal insulin kerja menengah adalah 6-10 unit, diberikan sekitar pukul 22.00, kemudian dievaluasi dosis tersebut dengan menilai kadar glukosa darah puasa keesokan harinya. Bila kadar glukosa darah sepanjang hari belum terkontrol walaupun sudah diberikan insulin basal, maka lebih baiknya diberikan terapi kombinasi, insulin basal, dan prandial, lalu obat anti hiperglikemi oral dihentikan. (PERKENI, 2015).



Konsensus PERKENI 2015: Algoritme Pengelolaan DM Tipe 2 di Indonesia



Gambar 2. 1. Algoritma Pengelolaan DM tipe 2 di Indonesia
(PERKENI, 2015)

2.1.9 Komplikasi Diabetes melitus

a. Komplikasi akut

1. Hipoglikemia
2. Krisis hiperglikemik Diabetes Ketoasidosis (DKA) Keadaan hiperosmolar hiperglikemik (HHS)

b. Komplikasi kronis

1. Komplikasi mikro vaskuler
 - 1) Retinopati diabetik
 - 2) Nefropati diabetik
 - 3) Neuropati diabetes
2. Komplikasi makrovaskular
 - 1) Gangguan pertumbuhan dan perkembangan
 - 2) Kondisi autoimun terkait

- a. Hipotiroidisme
 - b. Hipertiroidisme 3
 - c. Penyakit celiac
 - d. Vitiligo
 - e. Ketidakcukupan adrenal primer (penyakit Addison)
3. Lipodistrofi (lipoatrofi) dan lipohipertrofi
 4. Necrobiosis lipoidica diabetorum
 5. Penyakit hati berlemak non-alkohol
 6. Infeksi terlihat pada pasien dengan diabetes
 7. Mobilitas sendi terbatas
 8. Edema

2.2 Sambiloto (*Andrographis Paniculata*)

2.2.1 Klasifikasi (Rasuane dan Triana, 2018)

Kingdom : Plantae

Subkingdom : Tracheobionta

Super divisi : Spermatophyta

Divisi : Magnoliophyta

Kelas : Magnoliopsida

Sub kelas : Asteridae

Ordo : Scrophulariales

Family : Acanthaceae

Genus : *Andrographis*

Spesies : *Andrographis paniculata* Nees

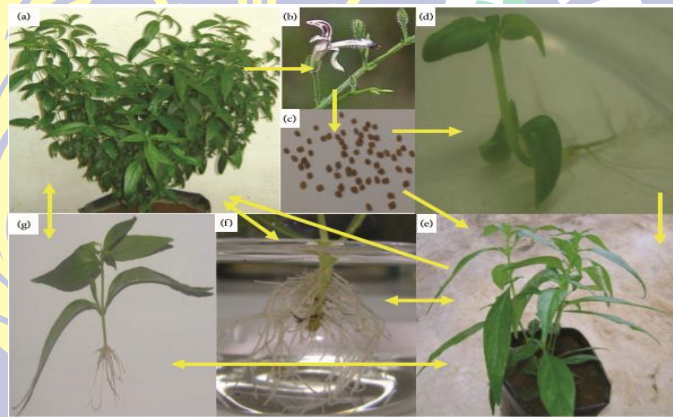
2.2.2 Nama Daerah dan Nama Asing

Pepaitan, sambilata (Melayu); ampadu tanah (Sumatera Barat); sambiloto, ki pait, bidara, andiloto (Jawa Tengah); ki peurat, ki oray, takilo (Sunda); pepaitan (Madura); sadilata, sambilata, takila (Jawa); chuan xin lian (China); bhuinimb

(Hindi); green chiretta, king of bitters (Inggris); androgurafizu paniikuraata (Jepang); hempedu Bumi (Malaysia); fa thalai chon (Thailand) (Abdul, 2014).

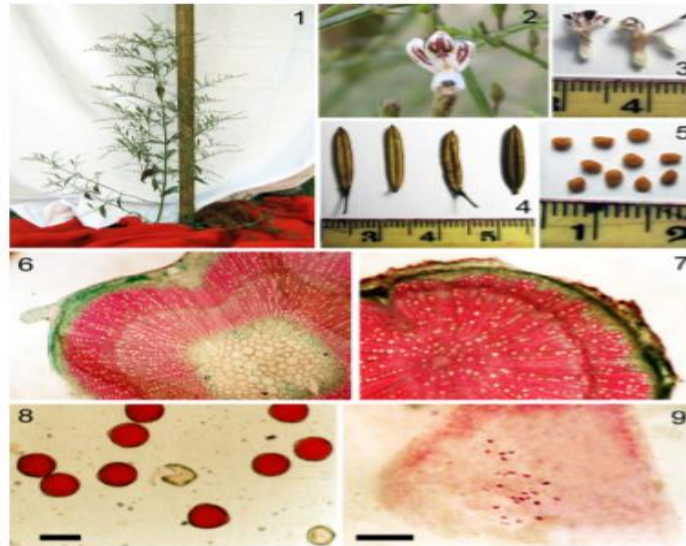
2.2.3 Morfologi dan Fisiologi

Sambiloto adalah tumbuhan yang memiliki postur tegak. Biasanya tumbuhan ini tumbuh alami di dataran rendah dengan ketinggian sekitar 1600 meter dpl. Tanaman bersemak semusin ini biasanya bercabang-cabang dengan ketinggian mencapai sekitar 90 cm. Tumbuhan Sambiloto memiliki daun seperti lanset dengan ujung dan pangkal daun meruncing, namun tepi daun merata. Panjang daun 3-12 cm dan lebar daun 1-3 cm. Bunga sambiloto majemuk dengan bentuk seperti tandan di ketiak daun dan ujung batang, kelopak lanset. Bentuk buah sambiloto berbentuk menjorong dengan pangkal dan ujungnya yang tajam. Jika buah sambiloto masih muda akan berwarna hijau dan menjadi hitam jika buahnya sudah tua, yang terdiri dari 11-12 biji. Jenis akar pada tumbuhan ini adalah akar tunggang. Rasa dari semua bagian tumbuhan ini adalah pahit (Abdul, 2014).



Gambar 2.2 Morfologi Tumbuhan Sambiloto (*Andrographis paniculata*) (Sanower *et al.*, 2014)

- (a) Mature *A. paniculata* dalam tahap polybag, (b) tahap berbunga, (c) biji dipanen, (d) invitroseedling, (e) *A.paniculata* muda di dalam polybag, (f)Akar adventif *A.paniculata*, (g)Bibit vegetative, Arah tunggal panah menunjukkan tahap pengembangan dan arah panah menunjukkan pengembangan propagasi vegetatif tanaman



Gambar 2.3 Morfologi Sambiloto (*Andrographis paniculata*)

(Ghosh *et al.*, 2012)

2.2.4 Kandungan Kimia

Tumbuhan Sambiloto (*Andrographis paniculata*) memiliki banyak kandungan bahan kimia. Bahan kimia tersebut diantaranya adalah diterpene, lactone, dan flavonoid. Di bagian akar tanaman kandungan utama bahan kimia biasanya adalah flavonoid, namun flavonoid juga biasanya bisa ditemukan di daun tanaman. Kandungan alkane, ketone dan aldehid terbanyak ditemukan di bagian batang tanaman. Senyawa lakton androgopholide awalnya diduga menjadi penyebab rasa pahit pada tumbuhan, namun lebih lanjut diketahui bahwa daun sambiloto mengandung dua senyawa yang menimbulkan rasa pahit yaitu androgopholide dan senyawa kalmeghin. Empat senyawa lakton yang ditemukan dalam daun sambiloto menurut Akbar (2011) adalah:

- a. Deoxyandrogopholide
- b. Androgopholide
- c. Neoandrogopholide
- d. 14-deoxy-11,12-didehydroandrogopholide

Penelitian oleh Solomon (2014) Sambiloto memiliki banyak senyawa kimia yang sangat bervariasi yang tersebar pada seluruh bagian tanaman diantaranya adalah Androgopholide furonoid diterpine; 2', 5-dihidroksi 7, 7,8 dim dimetoksiflavin 2 2'-o-β- Glukosida, 3β-hidroksi - 5-stigmasta -9 , 22-diene,

panicolin, diterpeneglucoside– neoandrographolide, flavone 5,5-dihydroxy-7,8,2',3'-tetramethoxyflavone, andrographin, 5-hydroxy-7,8-flavanone, apigenin, 7,4-dioxy-methylether, mono-oxy-methyl-ethin, deoxyandro-grapholide, -Glukosida, flavon glukosida A, B, C, 14-deoxy-12-methoxyandrographolide, 14-deoxyandrographolide, andrograpanin, 14-deoxy-11-oxoandrographolide, neoandrographolide, 5-hydroxypholide, 5-hydroxy-2-tolene, dan oxo-11,12-didehydro-andrographolide, 2',5-dihydroxy-7,8-dimethoxyflavone, 14-deoxyandrographoside.

2.2.5 Khasiat dan Kegunaan

Menurut Mulya (2016) pada uji Ekstrak etanol herba sambiloto (*Andrographis paniculata*) menyatakan karena kandungan bahan kimia tumbuhan ini yang variatif serta memiliki kandungan utama *andrographolide* maka tanaman ini berkhasiat dan memiliki efek farmakologis yang dapat menimbulkan aktivitas biologis diantaranya sebagai anti radang (antiinflamasi), merangsang daya tahan sel, antibakteri, anti infeksi, menghilangkan rasa nyeri, antihistamin serta dapat menurunkan kadar glukosa darah.

Kandungan utama *andrographolide* dari tumbuhan inilah yang mampu meningkatkan penggunaan glukosa otot pada tikus yang dibuat diabetes dengan streptozotocin (STZ) melalui stimulasi glucose transporter-4 (GLUT-4), sehingga menurunkan kadar glukosa darah tikus. Sambiloto juga biasanya digunakan untuk pengobatan penyakit hati. Aktivitas dari kandungan *andrographolide* akan menghasilkan *diterpen lakton* sehingga bahan tersebut dapat menghambat aktivitas karbon *tetrachloride* (bahan yang memicu penyakit hati). Selain itu, kandungan sambiloto (*Andrographis paniculata*) juga dapat berkhasiat untuk menekan radikal bebas atau sebagai antioksidan.

Daun sambiloto dapat mengagregasi platelet sehingga dapat mencegah terjadinya penggumpalan darah dan peradangan. Kadar kalium yang tinggi dapat membantu tubuh mengeluarkan air dan garam sehingga dapat menurunkan tekanan darah tinggi atau sebagai anti hipertensi. Manfaat lainnya dari tumbuhan sambiloto (*Andrographis paniculata*) sebagai obat batuk, demam akibat gigitan serangga,

keracunan, luka akibat gigitan serangga, prostat, radang usus buntu dan demam tifoid (Abdul, 2014).

2.3 Simplisia

2.3.1 Definisi

Menurut Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 007 Tahun 2012, simplisia merupakan bahan alam yang telah dikerigkan yang digunakan untuk pengobatan dan belum mengalami pengolahan apapun.

2.3.2 Klasifikasi (Al. U *et al.*, 2013)

Simplisia diklasifikasikan menjadi 3 jenis:

a. **Simplisia Nabati**

Terdiri dari tanaman yang utuh. Eksudat dari tanaman dipisahkan dari tanamannya dan bahan nabati dari tanaman tersebut belum menjadi zat kimia murni.

b. **Simplisia Hewani**

Simplisia yang utuh dari hewan, zat-zat dari hewan juga belum menjadi bahan kimia murni.

c. **Simplisia Pelikan atau Mineral**

Bahan pelikan yang secara sederhana belum diolah dan bahannya belum menjadi zat kimia murni.

2.4 Ekstraksi

Ekstraksi adalah suatu proses yang digunakan untuk memisahkan bahan dari campuran bahan tersebut dengan menggunakan suatu pelarut yang sesuai. Pemisahan dalam proses ekstraksi dilakukan dengan alat saring. Proses pemisahan bisa dihentikan bila konsentrasi senyawa dalam pelarut dan konsentrasi senyawa dari tanaman yang diekstrak telah sama atau seimbang. Terdapat banyak metode ekstraksi, namun jika kita ingin melakukan ekstraksi, maka metode ekstraksi tergantung pada sifat-sifat bahan yang akan diisolasi. Metode ekstraksi terdiri dari beberapa proses, diantaranya adalah: (Mukhriani, 2014)

- a. Mengelompokkan tanaman yang akan diekstraksi, khususnya bagian tumbuhan yang dipilih sebagai bahan ekstraksi
- b. Mengeringkan bahan tumbuhan yang akan diekstraksi dan menggiling bahan ekstraksi yang sudah kering.
- c. Memilih bahan pelarut
- d. Bahan pelarut polar terdiri dari : air, methanol dan etanol
- e. Bahan pelarut semipolar terdiri dari : diklorometan dan etil asetat
- f. Bahan pelarut non polar terdiri dari : petroleum eter, kloroform, dan n-heksan.

Terdapat beberapa jenis metode ekstraksi diantaranya adalah:

a. Maserasi

Metode maserasi adalah metode ekstraksi yang paling banyak digunakan dan merupakan metode ekstraksi yang sederhana. Metode maserasi dilakukan dengan cara serbuk dari tanaman dan bahan pelarut dimasukkan ke dalam wadah inert yang sudah diatur suhunya. Bila konsentrasi bahan senyawa pelarut dan tanaman telah seimbang, maka proses maserasi dihentikan, dan dilakukan pemisahan pelarut dari bahan dengan alat saring. Metode ini sederhana, namun membutuhkan banyak waktu dan membutuhkan banyak bahan pelarut, sehingga menyebabkan senyawa dari tanaman yang banyak hilang.

b. Ultrasound-Assisted Solvent Extraction

Metode ekstraksi maserasi yang menggunakan bantuan sinyal ultrasound (dengan frekuensi 20 kHz).

c. Perlokasi

Metode perlokasi dilakukan dengan cara membasahi bahan serbuk tanaman dengan pelan-pelan dalam wadah perlukator (wadah silinder dengan bagian bawah diberi kran). Pelarut diteteskan di bahan serbuk secara perlahan di bagian bawah. Metode perlokasi memiliki kelebihan yaitu bahan sampel serbuk tanaman akan dialiri bahan pelarut secara terus menerus. Namun kerugiannya adalah sampel dalam wadah sulit untuk menjadi homogen karena pelarut tidak mengalir semua area.

d. Soxhlet

Dalam metode ini, digunakan saring selulosa ataupun saring kertas lalu diletakkannya bahan serbuk di dalam saring tersebut. Saring tersebut diletakkan dalam klongsong diatas labu dan terdapat kondensor dibawahnya. Proses ekstraksi yang terjadi akan terus dan berlanjut, dan tidak membutuhkan banyak bahan pelarut.

2.5 Homeostasis Glukosa dalam Tubuh

Pemeliharaan homeostasis glukosa dalam tubuh merupakan fungsi penting yang dilakukan oleh organ pankreas. Keseimbangan konsentrasi glukosa dalam tubuh dipengaruhi oleh beberapa proses yakni penyerapan glukosa dari saluran cerna, pemindahan glukosa ke dalam sel, produksi sel oleh hati, dan secara abnormal ekresi glukosa di urine. Semua faktor tersebut hanya transport glukosa ke dalam sel dan produksi glukosa di hati yang dibawah control. Beberapa efek yang dihasilkan hormon insulin dalam menurunkan kadar glukosa darah dan membantu dalam penyimpanan karbohidrat:

- a. hormone insulin membantu transport glukosa ke dalam sebagian besar sel.
- b. Perangsangan proses glikogenesis oleh insulin, sehingga terjadi pembentukan glikogen dari glukosa, di otot rangka dan hati.
- c. Proses glikogenesis akan dihambat oleh hormone insulin.
- d. Proses gluconeogenesis dalam hati juga akan dihambat oleh insulin, oleh karena itu, perubahan asam amino menjadi glukosa di hati akan menurun.

Hormone insulin mampu mengontrol keseimbangan konsentrasi glukosa dalam darah dengan cara mendorong absorbs glukosa oleh sel dari dari darah yang selanjutnya akan digunakan sebagai energi maupun disimpan. Sementara itu bersamaan dengan proses tersebut, insulin juga akan melakuakn penghambatan terhadap (glikogenesis dan glukoneogenesi) atapun proses pembebasan glukosa oleh hati ke dalam darah. Hormone insulin merupakan satu-satunya hormone yang dapat mengontrol dan menurunkan glukosa darah (Sherwood, 2015).

2.5.1 Mekanisme Sintesis dan Sekresi Insulin

Insulin adalah salah satu hormone yang dihasilkan oleh sel beta kelenjar pancreas, yang terdiri dari rangkaian-rangkaian asam amino. Dalam keadaan fisiologis, sel beta pancreas jika diberi rangsangan, maka insulin akan segera

disintesis lalu diekresikan ke dalam darah sesuai dengan kebutuhan tubuh yang nantinya akan meregulasi glukosa darah. Awal mula sintesis insulin yakni dalam bentuk preproinsulin (*precursor hormone insulin*) pada retikulum endoplasma sel beta pancreas. Preproinsulin lalu akan dipecah menjadi proinsulin oleh bantuan enzim peptidase sehingga proinsulin akan dikumpulkan dalam gelembung-gelembung (*secretory vesicle*) dalam sel tersebut. Selain itu, proinsulin kemudian akan diuraikan menjadi insulin dan peptide-C (C-peptide) yang keduanya akan diekresikan bersama melalui membrane sel. Keadaan utama yang akan memberikan rangsangan terhadap sel beta pancreas untuk produksi insulin adalah saat meningkatnya kadar glukosa dalam darah. Selain itu, beberapa obat-obatan dan beberapa jenis asam amino dapat mempengaruhi sel beta pankreas juga. (Asman, 2015).

Sekresi insulin dirangsang oleh glukosa melalui proses penggabungan eksitasi-sekresi. Proses dimulai saat terjadi perubahan potensial membrane sel beta oleh glukosa sehingga akan menyebabkan sekresi insulin. Mekanisme sekresi insulin adalah sebagai berikut:

- a. Secara difusi terfasilitasi glukosa akan masuk sel beta pancreas dengan bantuan GLUT-2
- b. Glukosa difosforilasi menjadi glukosa-6-fosfat
- c. Oksidasi glukosa-6-fosfat oleh sel beta menjadi ATP
- d. ATP berikatan dengan saluran K^+ sehingga saluran akan menutup
- e. Permeabilitas K^+ menurun, menyebabkan depolarisasi membrane sel beta
- f. Akibat depolarisasi, menyebabkan terbukanya saluran Ca^{2+} berpintu listrik
- g. Ca^{2+} akhirnya memasuki sel beta pancreas
- h. Ca^{2+} yang masuk akan merangsang eksitosis vesicle sekretorik yang mengandung insulin
- i. Insulin diekresikan (Sherwood, 2015).

2.5.2 Uptake Glukosa oleh Sel dan Jaringan

Glukosa diangkut dari darah ke dalam sel oleh suatu pembawa membran plasma yang disebut *glucose transporter* (GLUT). Terdapat 14 macam GLUT dalam tubuh. Semua jenis GLUT akan melewati membrane plasma dengan proses

difusi terfasilitasi. Ketika GLUT mengangkut glukosa ke dalam sel, maka enzim dalam sel akan segera memforilisasi glukosa menjadi glukosa-6-fosfat, yang tidak memiliki cara keluar sel, tidak seperti glukosa “tawar” yang bisa keluar melalui dua arah dengan transporter glukosa. Glukosa akhirnya terjebak di dalam sel, selanjutnya fosforalisasi glukosa sewaktu memasuki sel menjaga konsentrasi intraseluler glukosa “tawar” tetap rendah sehingga gradient yang memperantarai difusi terfasilitasi glukosa ke dalam sel tetap dipertahankan.

Masing-masing GLUT memiliki fungsi yang berbeda. GLUT-1 berfungsi memindahkan glukosa yang mampu menembus sawar darah otak, GLUT-2 berfungsi memindahkan glukosa ke dalam sel ginjal dan usus ke aliran darah sekitar melalui kotransporter glukosa dan natrium, GLUT-3 sebagai pengangkut glukosa ke dalam sel neuron dan GLUT-4 adalah transporter glukosa yang mayoritas mengangkut glukosa ke dalam sel tubuh dan hanya bekerja bila berikatan dengan insulin. Tidak semua membrane sel dapat ditembus oleh molekul glukosa kecuali dengan bantuan insulin, sehingga mayoritas sel jaringan membutuhkan insulin untuk menyerap glukosa dan menggunakannya. GLUT-4 sangat banyak terdapat di jaringan yang paling banyak menyerap glukosa dari darah selama keadaan pasca absorptive, yaitu otot rangka dalam keadaan istirahat dan sel jaringan lemak.

GLUT-4 satu-satunya transporter yang berikatan dengan insulin dan GLUT-4 tidak selalu ada di membrane plasma jika tanpa insulin. Penyerapan glukosa didorong oleh insulin melalui proses rekrutmen transporter. Vesikel-vesikel intrasel yang mengandung GLUT-4 dipelihara oleh sel dependen-insulin. Ketika insulin berikatan dengan reseptornya (reseptor yang bekerja sebagai enzim tirosin kinase) di membrane permukaan sel sasaran, jalur sinyal selanjutnya memicu vesikel-vesikel bergerak bergerak ke membrane plasma dan menyatu dengannya sehingga GLUT-4 dapat disisipkan ke dalam membrane plasma. Dengan ini, meningkatnya sekresi insulin akan menyebabkan meningkatnya secara pesat absorbs glukosa hingga 30 kali lipat oleh sel dependen-insulin. Namun saat sekresi insulin menurun, GLUT akan mengalami proses endositosis untuk diambil kembali dari membrane plasma untuk dikembalikan ke dalam vesikel intraseluler.

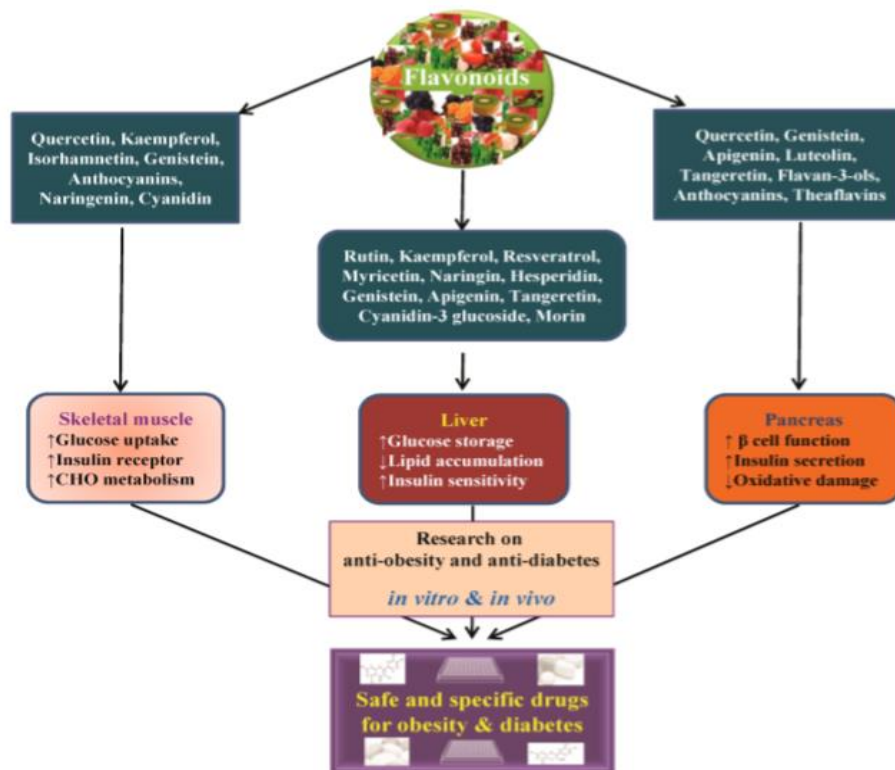
Adapun beberapa jaringan saat penyerapan glukosanya tidak bergantung pada insulin yaitu, otak, otot yang sedang aktif, dan hati. Otak yang energy

utamanya membutuhkan glukosa bersifat sangat permeable terhadap glukosa melalui GLUT-1 dan GLUT-3. Sel-sel otot rangka yang sedang dalam aktivitas fisik ataupun olahraga tidak bergantung pada insulin untuk absorpsi glukosa, meskipun saat istirahat mereka memerlukannya. Saat terjadi kontraksi otot, maka GLUT-4 akan disisipkan ke membrane plasma sel otot walaupun tidak ada insulin. Hal ini penting untuk terapi diabetes (defisiensi insulin). Organ lain yang tidak bergantung pada insulin dalam absorpsi glukosa adalah hati. Karena hati tidak menggunakan GLUT-4 sebagai transporter. Namun metabolisme glukosa di hati akan ditingkatkan oleh insulin dengan merangsang fosforilasi glukosa untuk membentuk glukosa-6-fosfat (Sherwood, 2015).

2.6 Ekstrak Daun Sambiloto (*Andrographis paniculata*) Sebagai Penurun Glukosa Darah atau Antidiabetik

Tanaman sambiloto (*Andrographis paniculata*) dari dulu hingga sekarang banyak digunakan sebagai pengobatan berbagai macam penyakit. Kandungan bermanfaat yang bervariasi yang menjadikan orang-orang mengkonsumsi tanaman ini. Salah satu kandungan unggul dari tanaman sambiloto adalah flavonoid yang banyak dilakukan uji penelitian dan dibuktikan bahwa zat tersebut mampu digunakan sebagai bahan antidiabetik. Pada suatu penelitian epidemiologi Alkhalidy *et al.* (2018) membuktikan bahwa konsumsi suatu bahan dengan kandungan flavonoid yang tinggi dapat membantu dalam menurunkan resiko terkena diabetes tipe 2. Menurut Hossain *et al.* (2016) flavonoid merupakan kelompok senyawa polifenol yang memiliki beragam jenis, senyawa ini biasanya yang bertanggung jawab terhadap pigmen pada tumbuhan, yang akan menghasilkan beragam warna pada bunga, daun dan buah pada tumbuhan. Mekanisme kerja lain dari flavonoid adalah bahan flavonoid mampu mengurangi glukosa darah postprandial dengan cara menghambat pencernaan glukosa dan transportasi di usus halus. Penelitian yang dilakukan Wibawa (2013) menyatakan kandungan kimia flavonoid sebanding dengan kandungan pada obat anti diabetes oral golongan glibenklamid yang dapat menurunkan glukosa darah. Sebagai antioksidan yang memiliki sifat protektif pada sel beta pancreas. Flavonoid mampu meningkatkan sensitivitas insulin. Antioksidan pada flavonoid juga mampu menekan apoptosis sel

beta tanpa mengubah proliferasi dari sel beta pancreas. Selain itu, antioksidan juga berperan untuk menekan radikal bebas sehingga rendah untuk terjadinya resistensi insulin. Bagian dari flavonoid adalah quercetin yang jika quercetin tertelan bersama glukosa, maka kadar glukosa yang awalnya tinggi akan secara signifikan menurun, quercetin yang mampu menghambat GLUT-2 dalam mukosa usus, jika GLUT-2 dalam mukosa usus dihambat, maka absorbs glukosa dan fruktosa akan menurun, sehingga kadar glukosa dalam darah pun akhirnya menurun. Hal ini membuktikan bahwa glukosa dapat menghambat GLUT-2 untuk penyerapan glukosa. Kinerja lain dari flavonoid adalah flavonoid mampu menghambat enzim fofodiesterase sehingga akan meningkatkan cAMP pada sel beta pankreas. Jika cAMP meningkat, hal ini akan menstimulasi keluarnya protein kinase A (PKA) yang akan merangsang sekresi hormone insulin semakin meningkat (Puspati *et al.*, 2013).



Gambar 2.4 Mekanisme Efek Anti Obesitas dan Anti Diabetic oleh Flavonoid pada Otot Rangka, Pankreas dan Hati (Hossain *et al.*, 2016).

Selain flavonoid, terdapat struktur kimia lain yang banyak ditemukan di dalam bagian tanaman sambiloto (*Andrographis paniculata*) yaitu andrographolide.

Andrographolide adalah fitokonstituen bioaktif utama yang ditemukan di berbagai bagian sambiloto (*Andrographis paniculata*) tetapi khususnya pada daun. Pada penelitian Jayakumar *et al.* (2013) menyatakan bahwa induksi dengan glukosa oral pada kelinci nondiabetik dapat dicegah dengan (*Andrographis paniculata*). Bubuk kering dari ekstrak tanaman ini dapat menurunkan kadar glukosa darah 61% pada dosis rendah 6,25 mg / kg berat badan. Dan pada dosis oral 400mg / kg BB dapat menurunkan konsentrasi glukosa plasma pada hewan coba yang diinduksi dengan streptozotocin. Pada percobaan *in vitro* didapatkan kesimpulan bahwa tanaman sambiloto (*Andrographis paniculata*) memiliki efek hipoglikemik dikarenakan tanaman ini mampu menstimulasi pelepasan insulin melalui saluran kalium ATP-sensitif oleh sel-sel beta pankreas dan efek ini mirip dengan efek agen antidiabetik insulinotropik. Pada penelitian Nugroho *et al.* (2013) juga menyatakan bahwa senyawa andrographolide mampu menstimulasi absorpsi glukosa dalam otot oleh tikus yang diinduksi streptozotocin dengan mekanisme senyawa andrographolide ini akan meningkatkan protein otot atau transpoter glukosa GLUT-4. Andrographolide juga mampu menekan kadar glukosa darah dan menurunkan kadar lipid pada tikus yang diinduksi dengan fruktosa tinggi lemak.

2.7 Mencit (Mus Musculus) Sebagai Bahan Uji Klinis

Penelitian bahan uji (obat) merupakan penelitian yang ditujukam untuk manusia, namun secara etis sample manusia hanya boleh diujikan bahan yang sudah lolos uji laboratorium secara tuntas. Hewan percobaan merupakan setiap hewan yang digunakan sebagai uji penelitian biologis dan biomedis yang telah ditentukan syarat dan standart dasar yang digunakan dalam penelitian tersebut. Alasan menggunakan hewan coba sebagai sample penelitian khususnya dibidang kesehatan, pangan dan gizi adalah : (Ridwan, 2013)

- a. Meminimalisasi keragaman yang ada pada subjek penelitian
- b. Pengontrolan variable penelitian menjadi lebih mudah
- c. Penelitian bersifat multigenerasi karena daur hidup yang lebih pendek.
- d. Biaya yang digunakan untuk penelitian relative lebih murah
- e. Mendapat informasi dan data yang maksimum dari penelitian simulasi karena kita juga bisa membuat sediaan biologi dari hewan coba tersebut.

f. Dapat digunakan untuk uji keamanan diagnostic dan toksisitas.

Menurut Budhi (2010) Mencit (*Mus musculus*) merupakan hewan jenis mamalia rodensia (pengerat) yang cukup baik dalam berkembang biak, pemeliharaannya juga mudah walaupun dalam jumlah yang banyak, memiliki banyak jenis genetik yang cukup luas dengan karakteristik anatomis dan fisiologis yang baik pula. Mencit yang biasa dipakai penelitian merupakan hasil dari perkawinan oleh tikus putih “*inbreed*” atau “*outbreed*”. Perkawinan mencit akan dilakukan sampai ke generasi 20 sehingga akan dihasilkan starin dengan mutu yang murni oleh mencit. Klasifikasi mencit (*Mus musculus*) adalah:

Phylum : Chordata

Sub phylum : Vertebrata

Class : Mammalia

Ordo : Rodenta

Family : Muridae

Genus : Mus

Species : *Mus musculus*

Ciri-ciri dari mencit (*Mus musculus*) adalah tubuhnya berukuran kecil, dengan warna putih. Siklus estrus dari mencit teratur yakni berkisar antara 4-5 hari. Saat dilakukan pemeriharaan mencit (*Mus musculus*) ruang digunakan pemeliharaan harus selalu bersih, kering dan tidak ada kebisingan. Suhu dalam ruangan pemeliharaan juga harus diatur sedemikian rupa dengan kisaran suhu 18-19 derajat celcius, dan menjaga kelembapan udara di ruangan sekitar 30-70%.

Rata-rata umur pada mencit (*Mus musculus*) jenis kelamin betina dewasa dengan usia sekitar 35-60 hari biasanya dengan berat badan 28-35 g. Mencit dewasa betina dapat hidup hingga 1,5 tahun. Rata-rata usia kawin mencit dewasa betina dan jantan adalah 8 minggu. Kehamilan mencit berkisar antara 19-20 hari. Dan akan menghasilkan anak dengan jumlah rata-rata 6-15 ekor dengan berat lahir 0,5-1,5.

Alasan mencit (*Mus musculus*) digunakan sebagai hewan penelitian adalah

karena mencit memiliki siklus estrus yang cukup teratur dan dapat dideteksi, waktu kehamilan mencit (*Mus musculus*) juga tidak lama dengan jumlah anak yang lahir banyak, serta terdapat kesamaan fisiologis pertumbuhan mencit (*Mus musculus*) dengan manusia. Menurut Hendra (2016) genetik mencit 99% sama dengan manusia. Mencit (*Mus musculus*) dapat dengan mudah untuk direkayasa genetiknya, sehingga dapat dibuat berbagai model sesuai dengan penyakit-penyakit manusia. Dengan harga yang relatif murah, penanganan dan tempat penyimpanan untuk mencit juga mudah.



Gambar.2.5 Mencit (*Mus musculus*) (Budhi Akbar, 2010).

2.8 Streptozotocin Sebagai Diabetagon

Streptozotocin merupakan suatu zat atau obat yang biasa digunakan sebagai agen diabetagon pada *animal experiment*, karena strukturnya yang sama dengan glukosa. Zat ini mampu memicu diabetes secara permanen. Streptozotocin [2-deoksi-2-(3-(metil-3-nitrosoareido)-Dglucopyranose), disintesis oleh strain mikroba tanah *Streptomyces achromogenes* (bakteri gram positif). Streptozotocin merupakan aminoglikosida yang di dalamnya terdapat kelompok-kelompok nitrosoamino, dan nitrosoamino menyebabkan metabolit bertindak sebagai pemacu nitrat oksida (NO). NO merupakan zat yang banyak berperan dalam proses fisiologis maupun patologis dalam tubuh. Induksi streptozotocin pada tikus ataupun mencit biasanya akan terjadi proses penghambatan pada beta-cell O-GlcNAcase. Sifat biologis yang biasanya muncul pada streptozotocin adalah streptozotocin menjadi cytotoxic pada sel beta pancreas. Sifat toksis pada STZ yang biasanya mampu membuat hewan percobaan rentan menjadi diabetes. Melalui bantuan GLUT-2, STZ ke sel- β pancreas menurunkan ekspresi dari GLUT-2 itu sendiri, sehingga sensitivitas reseptor insulin perifer akan menurun dan hal ini akan

mengakibatkan terjadinya resistensi insulin. Ketika resistensi insulin telah terjadi, selanjutnya tidak ada yang mengontrol kadar glukosa darah, sehingga akan terjadi hiperglikemi (Eleazu *et al.*, 2013).

Menurut Hendra (2016) pemberian STZ secara i.p atau i.v akan menyebabkan terjadinya akilasi dari DNA ketika obat STZ masuk melalui sel beta pancreas dengan bantuan GLUT-2. Setelah terjadi akilasi DNA, selanjutnya akan terjadi pengaktifan PARP dan hal ini menyebabkan deplesi NAD⁺, berkurangnya ATP seluler dan produksi insulin akan terhambat. Pemberian dosis STZ pada mencit untuk menjadi hiperglikemi tergolong menjadi 2 dosis, yaitu dosis tinggi dan dosis rendah. Dosis tinggi untuk mencit adalah sekitar 35-65 mg/kg BB mencit, sedangkan dosis rendah sekitar 20-40 mg/kg BB mencit dengan lama pemberian yaitu 5 hari. Setelah hewan coba diberikan STZ, pankreas mencit (*Mus musculus*) dapat terjadi perbaikan sehingga ketika melakukan penelitian, harus menggunakan control yang cukup untuk memastikan bahwa perbaikan tersebut bukan karena perbaikan dari sel beta atau regenerasi sel beta secara spontan.

Pada penelitian Rosyadi *et al.* (2018) dosis tunggal induksi streptozotocin 40mg/kg BB tikus secara intraperitoneal mampu meningkatkan kadar glukosa dalam darah mencit (*Mus musculus*) dalam 24 jam. Penelitian juga dilakukan oleh Firdaus *et al.* (2016) menunjukkan hasil bahwa injeksi STZ pada mencit (*Mus musculus*) sejak hari pertama dengan dosis 40mg/kg BB lalu dilakukan pengukuran kadar glukosa darah menunjukkan hasil kadar glukosa darah puasa 124,36±8.78 mg/dL yang masih pada rentang hiperglikemia. Untuk lama induksi streptozotocin sehingga bisa membuat mencit (*Mus musculus*) menjadi Dm adalah menurut Li *et al.* (2015) selama 7 hari.

Penggunaan streptozotocin sebagai agen diabetagonik eksperimental dikarenakan streptozotocin keunggulannya yaitu efek samping yang lebih minimal dibandingkan agen diabetagonik aloksan. Aloksan adalah senyawa hidrofilik yang kurang stabil dan dapat menyebabkan toksis selektif pada hati dan ginjal. Aloksan juga mampu menyebabkan kerusakan selektif pada sel beta pankreas dalam dosis tertentu. Waktu paruh yang lama dan tidak mudah teroksidasi dimiliki oleh streptozotocin (Tegar *et al.*, 2018).

2.9 Metode Pemeriksaan Kadar Glukosa Darah *Point of Care Testing (POCT)*

Menurut Baharuddin *et al.* (2015) pemeriksaan glukosa darah yang dapat dilakukan sendiri baik untuk pasien sedang dalam rawat inap maupun rawat jalan tanpa harus diruang laboratorium yang dapat dilakukan oleh petugas kesehatan ataupun keluarga pasien dengan menggunakan bahan darah kapiler. Metode pemeriksaan glukosa darah ini merupakan metode yang termudah dan sangat sederhana. Metode ini menggunakan alat yang disebut dengan glucometer. Metode ini biasanya dianjurkan bagi penderita DM yang mendapatkan terapi OAD maupun insulin untuk memeriksa glukosa darahnya secara berkala dan memantau perjalanan penyakit. Cara pemeriksaannya cukup dengan lanset, alcohol swab, stick glukosa, glucometer. Darah diambil dari jari pasien menggunakan lanset, namun sebelumnya bersihkan jari pasien dengan alcohol swab terlebih dahulu, kemudian darah yang menetes dimasukkan ke stick glukosa. Prinsip dari pemeriksaan ini adalah ketika darah sudah mengalir di stick glukosa dan telah bercampur dengan reagen untuk dimulainya proses pengukuran, konversi glukosa yang ada pada sample darah akan dirubah menjadi glukonolakton oleh enzim *glucose dehydrogenase*. Selanjutnya dari reaksi ini, akan didapatkan hasil listrik DC yang tidak membahayakan, lalu glucometer akan mengukur glukosa darah dan ditampilkan di layar glucometer.