



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus

Diabetes melitus (DM) merupakan kelompok gangguan metabolik kronis yang ditandai oleh peningkatan kadar glukosa darah akibat gangguan sekresi insulin, kerja insulin, atau kombinasi keduanya. Insulin berperan penting dalam menjaga homeostasis glukosa melalui peningkatan pengambilan glukosa oleh jaringan perifer, terutama otot rangka dan jaringan adiposa, serta penghambatan produksi glukosa berlebih oleh hati. Apabila produksi insulin tidak mencukupi atau respons jaringan terhadap insulin menurun, glukosa tidak dapat dimanfaatkan secara optimal oleh sel sehingga terjadi hiperglikemia. Kondisi hiperglikemia yang berlangsung kronis dapat menyebabkan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein, serta meningkatkan risiko komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular (Harreiter and Roden, 2023).

Diabetes melitus secara umum diklasifikasikan menjadi diabetes melitus tipe 1, diabetes melitus tipe 2, diabetes gestasional, dan diabetes tipe lain yang disebabkan oleh kondisi tertentu. Diabetes melitus tipe 1 terutama terjadi akibat destruksi sel beta pankreas sehingga menyebabkan defisiensi insulin absolut. Diabetes melitus tipe 2 lebih sering berkaitan dengan resistensi insulin yang disertai gangguan sekresi insulin relatif. Diabetes gestasional merupakan hiperglikemia yang muncul atau pertama kali dikenali selama kehamilan. Selain itu, diabetes juga dapat terjadi akibat kelainan genetik, penyakit pankreas, gangguan endokrin, atau penggunaan obat tertentu (Harreiter and Roden, 2023).

Secara epidemiologis, DM merupakan masalah kesehatan global yang jumlah kasusnya terus meningkat. Prevalensi diabetes global pada kelompok usia 20–79 tahun mencapai 10,5% atau sekitar 536,6 juta orang pada tahun 2021, dan diproyeksikan meningkat menjadi 12,2% atau sekitar 783,2 juta orang pada tahun 2045 (Sun et al., 2022). Peningkatan prevalensi ini menunjukkan bahwa DM tidak hanya menjadi masalah metabolik individual, tetapi juga menjadi beban kesehatan masyarakat karena tingginya risiko komplikasi kronis yang dapat menyertai penyakit tersebut.

Pada diabetes melitus tipe 2, resistensi insulin dan gangguan fungsi sel beta pankreas merupakan dua mekanisme utama yang saling berhubungan. Resistensi insulin menyebabkan jaringan perifer kurang responsif terhadap kerja insulin, sehingga pengambilan glukosa oleh sel menurun. Pada tahap awal, sel beta pankreas berupaya mengompensasi kondisi tersebut dengan meningkatkan sekresi insulin. Namun, paparan hiperglikemia dan gangguan metabolik yang berlangsung lama dapat menyebabkan disfungsi sel beta, sehingga produksi insulin tidak lagi mampu memenuhi kebutuhan tubuh. Proses ini menyebabkan hiperglikemia semakin menetap dan berkontribusi terhadap progresivitas DM (Roden and Shulman, 2019). Hiperglikemia kronis pada DM dapat memicu berbagai mekanisme kerusakan jaringan, antara lain peningkatan stres oksidatif, pembentukan advanced glycation end-products (AGEs), disfungsi endotel, dan aktivasi jalur inflamasi. Mekanisme tersebut berperan dalam terjadinya komplikasi kronis DM, termasuk nefropati diabetik. Oleh karena itu, pemahaman mengenai DM sebagai penyakit metabolik sistemik penting dalam menjelaskan hubungan antara gangguan regulasi glukosa dengan berat badan.

2.1.1 Patofisiologi Diabetes Melitus

Patofisiologi diabetes melitus berkaitan erat dengan gangguan fungsi insulin, baik akibat penurunan sekresi insulin oleh sel beta pankreas maupun penurunan respons jaringan terhadap insulin. Pada diabetes melitus tipe 1, hiperglikemia terutama disebabkan oleh kerusakan sel beta pankreas yang menyebabkan defisiensi insulin absolut. Sementara itu, pada diabetes melitus tipe 2, mekanisme utama yang berperan adalah resistensi insulin yang disertai gangguan fungsi sel beta pankreas. Kedua mekanisme tersebut menyebabkan glukosa tidak dapat dimanfaatkan secara optimal oleh jaringan, sehingga kadar glukosa darah meningkat secara menetap (Roden and Shulman, 2019; Galicia-Garcia *et al.*, 2020).

Resistensi insulin terjadi ketika jaringan target, terutama otot rangka, jaringan adiposa, dan hati, mengalami penurunan sensitivitas terhadap kerja insulin. Pada otot rangka, resistensi insulin menyebabkan penurunan pengambilan glukosa oleh sel karena terganggunya translokasi glucose transporter 4 (GLUT4) ke membran sel. Pada jaringan adiposa, resistensi insulin meningkatkan lipolisis sehingga kadar asam lemak bebas dalam sirkulasi meningkat. Peningkatan asam lemak bebas dapat memperberat resistensi insulin dan mengganggu metabolisme glukosa. Pada hati, resistensi insulin menyebabkan peningkatan produksi glukosa melalui glukoneogenesis dan glikogenolisis, sehingga memperburuk kondisi hiperglikemia (Roden and Shulman, 2019; Lu *et al.*, 2024).

Pada tahap awal diabetes melitus tipe 2, sel beta pankreas berusaha mengompensasi resistensi insulin dengan meningkatkan sekresi insulin. Namun, kompensasi ini tidak dapat berlangsung terus-menerus. Paparan hiperglikemia kronis dapat menyebabkan glukotoksisitas, sedangkan peningkatan asam lemak

bebas dapat menyebabkan lipotoksisitas. Kedua kondisi tersebut dapat menimbulkan stres oksidatif, disfungsi mitokondria, stres retikulum endoplasma, dan inflamasi pada sel beta pankreas. Akibatnya, kemampuan sel beta dalam menghasilkan dan mensekresikan insulin akan menurun secara progresif (Galicia-Garcia *et al.*, 2020). Hiperglikemia kronis tidak hanya berdampak pada pankreas, tetapi juga menyebabkan kerusakan jaringan melalui berbagai jalur metabolik. Kadar glukosa darah yang tinggi dapat meningkatkan pembentukan reactive oxygen species (ROS), advanced glycation end-products (AGEs), aktivasi protein kinase C, serta jalur inflamasi. Aktivasi jalur tersebut dapat menyebabkan disfungsi endotel, kerusakan sel, peningkatan permeabilitas vaskular, dan perubahan matriks ekstraseluler. Mekanisme ini berperan dalam terjadinya komplikasi mikrovaskular diabetes melitus, termasuk nefropati diabetik.

2.1.2 Komplikasi Diabetes Melitus

Diabetes melitus yang tidak terkontrol dapat menimbulkan komplikasi akut dan kronis. Komplikasi akut berkaitan dengan perubahan cepat kadar glukosa darah, seperti hipoglikemia, ketoasidosis diabetik, dan hiperglikemia berat. Sementara itu, komplikasi kronis terjadi akibat hiperglikemia jangka panjang yang merusak pembuluh darah, saraf, dan organ target, serta dibedakan menjadi komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular (Khalid, Petroianu and Adem, 2022).

Komplikasi diabetes melitus terdiri atas komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular. Komplikasi mikrovaskular meliputi nefropati, retinopati, dan neuropati diabetik yang terjadi akibat kerusakan pembuluh darah kecil karena hiperglikemia kronis, stres oksidatif, disfungsi endotel, dan inflamasi. Kerusakan ini dapat mengenai ginjal, retina, maupun saraf perifer. Sementara itu, komplikasi

makrovaskular melibatkan pembuluh darah besar dan berkaitan dengan peningkatan risiko penyakit jantung koroner, stroke, serta penyakit arteri perifer. Namun, penelitian ini lebih difokuskan pada komplikasi mikrovaskular, khususnya kerusakan ginjal akibat diabetes melitus (Jin et al., 2023).

Secara molekuler, komplikasi kronis diabetes melitus berkaitan dengan peningkatan pembentukan *advanced glycation end-products* (AGEs), aktivasi *receptor for advanced glycation end-products* (RAGE), peningkatan *reactive oxygen species* (ROS), dan aktivasi jalur inflamasi seperti *nuclear factor-kappa B* (NF- κ B). Aktivasi jalur tersebut dapat meningkatkan produksi mediator proinflamasi, mengganggu fungsi endotel, merusak matriks ekstraseluler, dan mempercepat kerusakan jaringan. Proses ini menjelaskan mengapa hiperglikemia kronis dapat menimbulkan kerusakan organ secara progresif, termasuk pada jaringan ginjal (Khalid, Petroianu and Adem, 2022; Jin et al., 2023). Ginjal merupakan salah satu organ yang rentan mengalami kerusakan akibat diabetes melitus.

2.2 Nefropati Diabetik

Nefropati diabetik merupakan salah satu komplikasi mikrovaskular diabetes melitus yang ditandai oleh kerusakan struktur dan fungsi ginjal akibat paparan hiperglikemia kronis. Kondisi ini dapat berkembang secara progresif dan menjadi salah satu penyebab utama penyakit ginjal kronis serta gagal ginjal tahap akhir. Pada pasien diabetes melitus, gangguan metabolik yang berlangsung lama dapat menyebabkan perubahan pada glomerulus, tubulus, interstisium, dan pembuluh darah ginjal. Oleh karena itu, nefropati diabetik tidak hanya dipahami sebagai

gangguan filtrasi glomerulus, tetapi juga sebagai proses kerusakan ginjal yang melibatkan berbagai kompartemen jaringan (Agarwal, 2021).

Patogenesis nefropati diabetik melibatkan interaksi antara faktor metabolik, hemodinamik, proinflamasi, dan profibrotik. Hiperglikemia kronis menjadi faktor utama yang memicu berbagai jalur kerusakan jaringan, termasuk peningkatan pembentukan *reactive oxygen species* (ROS), *advanced glycation end-products* (AGEs), dan aktivasi mediator inflamasi. Proses tersebut dapat menyebabkan disfungsi endotel, cedera podosit, ekspansi mesangial, kerusakan tubulus, dan fibrosis jaringan ginjal. Dengan demikian, nefropati diabetik merupakan komplikasi yang kompleks karena melibatkan perubahan metabolik dan inflamasi secara bersamaan (Agarwal, 2021; Jin *et al.*, 2023).

2.2.1 Mekanisme Patofisiologis Nefropati Diabetik

Mekanisme patofisiologis nefropati diabetik diawali oleh paparan hiperglikemia kronis yang menyebabkan gangguan metabolik dan hemodinamik pada ginjal. Hiperglikemia yang berlangsung terus-menerus dapat meningkatkan produksi *reactive oxygen species* (ROS), pembentukan *advanced glycation end-products* (AGEs), aktivasi jalur inflamasi, serta perubahan matriks ekstraseluler. Proses tersebut menyebabkan kerusakan bertahap pada berbagai kompartemen ginjal, terutama glomerulus, tubulus, interstisium, dan pembuluh darah ginjal. Oleh karena itu, nefropati diabetik tidak hanya disebabkan oleh peningkatan kadar glukosa darah, tetapi juga oleh respons oksidatif dan inflamasi yang berlangsung kronis.

Stres oksidatif merupakan salah satu mekanisme utama dalam perkembangan nefropati diabetik. Pada kondisi hiperglikemia, peningkatan metabolisme glukosa

di dalam sel dapat memperbesar produksi ROS melalui jalur mitokondria dan enzim oksidatif lainnya. Jumlah ROS yang berlebihan dapat merusak lipid, protein, DNA, dan organel sel. Sel ginjal seperti podosit, sel endotel glomerulus, sel mesangial, dan sel epitel tubulus rentan mengalami kerusakan akibat stres oksidatif. Kerusakan pada sel-sel tersebut dapat mengganggu fungsi filtrasi glomerulus dan mempercepat perubahan struktural ginjal (Jin *et al.*, 2023; Ma *et al.*, 2023).

Selain stres oksidatif, pembentukan advanced glycation end-products (AGEs) turut berperan dalam terjadinya nefropati diabetik. AGEs terbentuk melalui reaksi non-enzimatik antara glukosa dengan protein, lipid, atau asam nukleat. Pada kondisi hiperglikemia kronis, peningkatan AGEs dapat mengaktifkan reseptor RAGE, sehingga memicu produksi ROS, memperkuat inflamasi, dan menyebabkan kerusakan jaringan ginjal (Wu *et al.*, 2021).

Proses inflamasi juga memperburuk kerusakan ginjal pada diabetes melitus, salah satunya melalui aktivasi nuclear factor-kappa B (NF- κ B). Aktivasi jalur ini meningkatkan mediator proinflamasi seperti IL-6, TNF- α , dan kemokin, yang dapat memicu infiltrasi sel radang, kerusakan sel ginjal, serta fibrosis. Kombinasi inflamasi kronis dan stres oksidatif menyebabkan kerusakan ginjal berlangsung secara progresif (Jin *et al.*, 2023).

2.3 Induksi DM dengan AM

Induksi diabetes melitus pada hewan coba merupakan metode eksperimental yang digunakan untuk membentuk kondisi hiperglikemia secara terkontrol. Model ini penting untuk mempelajari mekanisme diabetes, perubahan metabolik akibat hiperglikemia, serta komplikasi organ yang ditimbulkan. Salah satu agen

diabetogenik yang sering digunakan adalah Alloxan Monohydrate (AM), yaitu senyawa yang bersifat toksik terhadap sel beta pankreas sehingga dapat menurunkan produksi insulin dan menyebabkan hiperglikemia (Ighodaro, Adeosun and Akinloye, 2017a). Alloxan Monohydrate banyak digunakan dalam penelitian antidiabetik karena mampu membentuk model diabetes dalam waktu relatif singkat. Kerusakan sel beta pankreas akibat alloxan menyebabkan penurunan sekresi insulin, sehingga glukosa tidak dapat dimanfaatkan secara optimal oleh jaringan perifer dan kadar glukosa darah meningkat (Bukhari et al., 2024a).

Penggunaan Alloxan Monohydrate pada hewan coba perlu memperhatikan dosis, rute pemberian, kondisi hewan, dan waktu pemeriksaan kadar glukosa darah. Dosis yang terlalu rendah dapat menyebabkan hiperglikemia tidak stabil, sedangkan dosis yang terlalu tinggi berisiko menimbulkan toksisitas hingga kematian hewan coba. Pada tikus, alloxan umumnya digunakan dalam rentang dosis 120–180 mg/kgBB. Dosis 150 mg/kgBB dilaporkan mampu menginduksi diabetes dengan baik dan memiliki risiko komplikasi lebih rendah dibandingkan dosis yang lebih tinggi (Kim, 2024).

Pada penelitian ini, Alloxan Monohydrate digunakan sebagai agen induksi diabetes melitus pada tikus putih. Induksi dilakukan untuk membentuk model diabetes melitus sebelum pemberian ekstrak *Moringa oleifera* dan *Andrographis paniculata*. Tikus dinyatakan mengalami diabetes melitus apabila kadar gula darah acak lebih dari 200 mg/dL setelah induksi. Model ini digunakan untuk menilai perbandingan efek pemberian ekstrak *Moringa oleifera* dan *Andrographis paniculata* terhadap kadar gula darah acak dan berat badan.

2.3.1 Mekanisme Alloxan Monohydrate untuk Induksi DM

Mekanisme diabetogenik Alloxan Monohydrate (AM) terutama terjadi melalui kerusakan selektif sel beta pankreas. Alloxan memiliki struktur yang menyerupai glukosa, sehingga dapat masuk ke dalam sel beta melalui glucose transporter 2 (GLUT2). Tingginya ekspresi GLUT2 pada sel beta pankreas menyebabkan sel ini lebih rentan terhadap paparan alloxan. Setelah masuk ke dalam sel, alloxan memicu pembentukan reactive oxygen species (ROS), yang menimbulkan stres oksidatif dan kerusakan sel beta pankreas (Ighodaro, Adeosun and Akinloye, 2017a; Bukhari et al., 2024a).

Pembentukan reactive oxygen species (ROS) menjadi mekanisme utama kerusakan sel beta pankreas akibat alloxan. Melalui reaksi redoks, alloxan menghasilkan radikal bebas seperti radikal superoksida, hidrogen peroksida, dan radikal hidroksil. Peningkatan ROS dapat merusak membran sel, protein, DNA, serta organel intraseluler, termasuk mitokondria. Kerusakan mitokondria mengganggu produksi energi dan menurunkan fungsi sel beta pankreas. Selain itu, rendahnya kapasitas antioksidan pada sel beta membuat sel ini lebih rentan terhadap stres oksidatif (Lenzen, 2008; Ighodaro, Adeosun and Akinloye, 2017).

Kerusakan sel beta pankreas menyebabkan penurunan produksi dan sekresi insulin. Insulin merupakan hormon utama yang membantu pengambilan glukosa oleh jaringan perifer, terutama otot rangka dan jaringan adiposa. Ketika sekresi insulin menurun, glukosa tidak dapat digunakan secara optimal oleh sel tubuh sehingga tetap berada dalam sirkulasi darah. Kondisi tersebut menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah atau hiperglikemia. Hiperglikemia inilah yang

menjadi dasar terbentuknya model diabetes melitus pada hewan coba yang diinduksi Alloxan Monohydrate (Bukhari *et al.*, 2024a).

Kadar glukosa darah yang tinggi dapat meningkatkan pembentukan advanced glycation end-products (AGEs), aktivasi jalur inflamasi, serta peningkatan stres oksidatif pada jaringan ginjal. Proses tersebut dapat menyebabkan kerusakan pada glomerulus dan tubulus ginjal, seperti ekspansi mesangial, glomerulosklerosis, degenerasi epitel tubulus, dan nekrosis tubular. Oleh karena itu, model diabetes melitus yang diinduksi Alloxan Monohydrate relevan digunakan untuk mengevaluasi perubahan kadar gula darah (Ighodaro, Adeosun and Akinloye, 2017a; Jin *et al.*, 2023).

2.3.2 Pengaruh Berat Badan Setelah Induksi Alloxan Monohydrate

Induksi Alloxan Monohydrate dapat menyebabkan perubahan berat badan hewan coba sebagai akibat dari gangguan metabolisme yang terjadi setelah kerusakan sel beta pankreas. Alloxan memasuki sel beta pankreas melalui glucose transporter 2 (GLUT2), kemudian memicu pembentukan reactive oxygen species (ROS) dan kerusakan sel. Kerusakan tersebut menyebabkan penurunan produksi serta sekresi insulin sehingga glukosa tidak dapat dimanfaatkan secara optimal oleh jaringan tubuh (Lenzen, 2008; Ighodaro, Adeosun and Akinloye, 2017).

Defisiensi insulin menyebabkan tubuh berada dalam keadaan katabolik. Ketika glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel dalam jumlah yang memadai, tubuh menggunakan cadangan lemak dan protein sebagai sumber energi alternatif. Peningkatan lipolisis dapat mengurangi jaringan lemak, sedangkan peningkatan proteolisis dapat menyebabkan penurunan massa otot. Kombinasi kedua proses

tersebut dapat mengakibatkan penurunan berat badan pada hewan coba yang mengalami diabetes melitus setelah induksi Alloxan Monohydrate (Bukhari *et al.*, 2024a).

Hiperglikemia setelah induksi alloxan juga dapat menyebabkan glukosuria dan diuresis osmotik. Glukosa yang dikeluarkan melalui urine menarik cairan dalam jumlah lebih besar sehingga hewan mengalami peningkatan produksi urine, kehilangan cairan, dan dehidrasi. Kehilangan cairan tersebut dapat turut berkontribusi terhadap penurunan berat badan, terutama pada fase awal setelah induksi. Selain itu, kondisi hiperglikemia dapat menyebabkan gangguan keseimbangan energi karena sebagian glukosa dan kalori terbuang melalui urine.

Besarnya perubahan berat badan setelah induksi Alloxan Monohydrate dapat berbeda pada setiap hewan coba. Perbedaan tersebut dipengaruhi oleh dosis alloxan, derajat kerusakan sel beta pankreas, kadar glukosa darah, lama pengamatan, jumlah konsumsi pakan, kondisi awal hewan, dan respons individual terhadap induksi. Oleh karena itu, pengukuran berat badan secara berkala diperlukan sebagai salah satu parameter untuk menilai perubahan kondisi metabolik dan fisiologis hewan coba selama penelitian (Fajarwati *et al.*, 2023; Kim, 2024).

2.4 Ekstrak *Moringa Oleifera*

2.4.1 Definisi dan Kandungan MO

Moringa oleifera merupakan tanaman dari famili Moringaceae yang banyak tumbuh di wilayah tropis dan subtropis. Tanaman ini dikenal sebagai salah satu bahan alam yang memiliki nilai nutrisi dan farmakologis tinggi. Bagian daun *Moringa oleifera* sering digunakan dalam penelitian karena mengandung berbagai senyawa bioaktif yang berpotensi memberikan efek biologis, terutama sebagai

antioksidan, antiinflamasi, dan antihiperqlikemik. Selain daun, bagian lain seperti biji, bunga, kulit batang, dan akar juga diketahui memiliki kandungan fitokimia, tetapi daun merupakan bagian yang paling banyak dikaji dalam penelitian terkait diabetes melitus dan komplikasinya (Pareek *et al.*, 2023).

Daun *Moringa oleifera* mengandung berbagai kelompok senyawa aktif, antara lain flavonoid, fenol, alkaloid, saponin, tanin, glikosida, terpenoid, vitamin, dan mineral. Senyawa flavonoid yang banyak dikaitkan dengan aktivitas farmakologis *Moringa oleifera* meliputi quercetin, kaempferol, dan rutin. Senyawa-senyawa tersebut memiliki potensi antioksidan yang dapat membantu menurunkan pembentukan reactive oxygen species (ROS) dan melindungi jaringan dari kerusakan akibat stres oksidatif. Kandungan polifenol dan flavonoid pada *Moringa oleifera* juga berperan dalam menghambat proses inflamasi yang sering meningkat pada kondisi hiperglikemia kronis.

Selain memiliki kandungan antioksidan, *Moringa oleifera* juga mengandung nutrien penting seperti vitamin C, vitamin E, beta-karoten, kalsium, kalium, magnesium, dan zat besi. Kandungan vitamin dan mineral tersebut mendukung aktivitas biologis *Moringa oleifera* sebagai bahan alam yang potensial dalam menjaga keseimbangan metabolik. Pada kondisi diabetes melitus, senyawa bioaktif dalam *Moringa oleifera* diduga berperan dalam memperbaiki regulasi glukosa darah, menurunkan stres oksidatif, dan mengurangi respons inflamasi yang berkontribusi terhadap kerusakan jaringan. Kandungan bioaktif *Moringa oleifera* menjadi dasar pemanfaatannya dalam penelitian antidiabetik dan nefroprotektif. Pada model diabetes melitus, ekstrak *Moringa oleifera* dilaporkan dapat membantu mengontrol kadar glukosa darah, meningkatkan sensitivitas insulin, memperbaiki

profil lipid, serta melindungi organ dari kerusakan akibat hiperglikemia kronis. Efek tersebut terutama berkaitan dengan kemampuan ekstrak *Moringa oleifera* dalam menghambat stres oksidatif dan inflamasi, dua mekanisme utama yang berperan dalam komplikasi diabetes melitus, termasuk kerusakan ginjal (Mthiyane *et al.*, 2022).

2.4.2 Mekanisme Antihiperglikemik *Moringa oleifera*

Moringa oleifera memiliki potensi antihiperglikemik melalui beberapa mekanisme yang saling berkaitan. Efek tersebut terutama berhubungan dengan kandungan flavonoid, polifenol, quercetin, kaempferol, vitamin, dan senyawa antioksidan lainnya. Senyawa bioaktif tersebut dapat memengaruhi penyerapan glukosa, sekresi insulin, sensitivitas jaringan terhadap insulin, serta perlindungan sel beta pankreas dari kerusakan akibat stres oksidatif (Mthiyane *et al.*, 2022; Pareek *et al.*, 2023).

Salah satu mekanisme antihiperglikemik *Moringa oleifera* adalah penghambatan enzim pencernaan karbohidrat, terutama alfa-amilase dan alfa-glukosidase. Penghambatan kedua enzim tersebut dapat memperlambat pemecahan karbohidrat menjadi glukosa dan mengurangi kecepatan penyerapan glukosa di saluran pencernaan. Kondisi ini dapat membantu mencegah peningkatan kadar glukosa darah yang terlalu tinggi setelah pemberian makanan.

Moringa oleifera juga berpotensi meningkatkan sensitivitas insulin dan pengambilan glukosa oleh jaringan perifer. Perbaikan respons jaringan terhadap insulin memungkinkan glukosa lebih mudah masuk ke dalam sel otot dan jaringan adiposa untuk digunakan sebagai sumber energi. Selain itu, beberapa senyawa bioaktif dalam *Moringa oleifera* diduga dapat mendukung jalur pensinyalan insulin

dan translokasi GLUT4 ke membran sel sehingga penggunaan glukosa oleh jaringan menjadi lebih baik (Louisa, Patinting and Wardhani, 2022).

Aktivitas antioksidan *Moringa oleifera* berperan dalam melindungi sel beta pankreas dari kerusakan akibat ROS. Penurunan stres oksidatif dapat membantu mempertahankan fungsi sel beta pankreas dalam memproduksi dan mensekresikan insulin. Aktivitas antiinflamasi *Moringa oleifera* juga dapat menekan mediator proinflamasi yang berperan dalam resistensi insulin dan kerusakan jaringan. Dengan demikian, efek antihiperlikemik *Moringa oleifera* bersifat multifaktorial, yaitu melalui pengurangan penyerapan glukosa, peningkatan sensitivitas insulin, peningkatan penggunaan glukosa oleh jaringan, serta perlindungan sel beta pankreas dari stres oksidatif dan inflamasi (Tuorkey, 2016; Omodanisi, Aboua and Oguntibeju, 2017).

2.4.3 Mekanisme Perubahan Berat Badan *Moringa oleifera*

Perubahan berat badan setelah pemberian ekstrak *Moringa oleifera* pada kondisi diabetes melitus dapat terjadi secara tidak langsung melalui perbaikan metabolisme glukosa. Pada kondisi defisiensi atau resistensi insulin, glukosa tidak dapat digunakan secara optimal sebagai sumber energi sehingga tubuh meningkatkan pemecahan lemak dan protein. Keadaan tersebut dapat menyebabkan berkurangnya jaringan adiposa, massa otot, dan berat badan. Apabila pemberian *Moringa oleifera* mampu memperbaiki regulasi glukosa serta respons insulin, penggunaan glukosa oleh sel dapat meningkat dan proses katabolisme dapat berkurang.

Aktivitas antihiperlikemik dan antioksidan *Moringa oleifera* dapat membantu mengurangi stres metabolik yang terjadi akibat hiperlikemia.

Perlindungan terhadap sel beta pankreas dapat membantu mempertahankan produksi insulin, sedangkan peningkatan sensitivitas insulin dapat memperbaiki penggunaan zat gizi oleh jaringan. Perbaikan tersebut berpotensi mengurangi pemecahan protein dan lemak yang berlebihan sehingga berat badan hewan coba dapat menjadi lebih stabil (Tuorkey, 2016; Omodanisi, Aboua and Oguntibeju, 2017). Selain mengandung senyawa bioaktif, daun *Moringa oleifera* juga mengandung protein, vitamin, mineral, dan komponen nutrisi lainnya. Kandungan tersebut secara teoritis dapat mendukung pemeliharaan kondisi tubuh selama periode perlakuan. Namun, perubahan berat badan tidak hanya ditentukan oleh kandungan ekstrak, tetapi juga dipengaruhi oleh jumlah konsumsi pakan, tingkat keparahan hiperglikemia, dosis ekstrak, lama pemberian, serta kondisi awal hewan coba.

Efek *Moringa oleifera* terhadap berat badan tidak selalu berupa peningkatan berat badan secara langsung. Pada beberapa kondisi, pemberian ekstrak dapat lebih berperan dalam mempertahankan atau menstabilkan berat badan dengan mengurangi gangguan metabolik akibat diabetes melitus. Oleh karena itu, hasil perubahan berat badan perlu dianalisis bersama dengan kadar glukosa darah, konsumsi pakan, dan kondisi umum hewan coba agar efek pemberian ekstrak dapat diinterpretasikan secara tepat (Villarruel-López *et al.*, 2018; Mthiyane *et al.*, 2022).

2.5 Ekstrak *Andrographis paniculata*

2.5.1 Definisi dan Kandungan *Andrographis paniculata*

Andrographis paniculata merupakan tanaman herbal dari famili *Acanthaceae* yang banyak ditemukan di wilayah Asia, termasuk Asia Selatan dan Asia Tenggara. Tanaman ini dikenal di Indonesia sebagai sambiloto dan telah lama dimanfaatkan

sebagai bahan herbal tradisional. Dalam kajian farmakologi modern, *Andrographis paniculata* banyak diteliti karena memiliki berbagai aktivitas biologis, terutama sebagai antiinflamasi, antioksidan, imunomodulator, antimikroba, dan antidiabetik. Bagian tanaman yang paling sering digunakan dalam penelitian adalah daun dan bagian aerial karena mengandung konsentrasi senyawa bioaktif yang tinggi (Hossain *et al.*, 2014; Intharuksa *et al.*, 2022).

Senyawa aktif utama dalam *Andrographis paniculata* adalah andrographolide, yaitu senyawa diterpenoid lakton yang berperan dalam berbagai aktivitas farmakologis, terutama sebagai antiinflamasi dan antioksidan. Selain andrographolide, tanaman ini juga mengandung turunan diterpenoid lain, seperti neoandrographolide, andrographiside, 14-deoxyandrographolide, 14-deoxy-11,12-didehydroandrographolide, dan 14-deoxy-11-oxoandrographolide. Kandungan tersebut mendukung potensi *Andrographis paniculata* dalam menekan inflamasi dan stres oksidatif (Hossain *et al.*, 2014; Dai *et al.*, 2019).

2.5.2 Mekanisme Antihiperqlikemik *Andrographis paniculata*

Andrographis paniculata memiliki potensi antihiperqlikemik yang terutama dikaitkan dengan kandungan senyawa aktif andrographolide. Pada kondisi diabetes melitus, hiperqlikemia terjadi akibat gangguan sekresi insulin, resistensi insulin, atau kombinasi keduanya. Gangguan tersebut menyebabkan penurunan pengambilan glukosa oleh jaringan perifer dan peningkatan kadar glukosa darah. Senyawa bioaktif dalam *Andrographis paniculata* berpotensi membantu memperbaiki regulasi glukosa melalui peningkatan sensitivitas insulin, peningkatan pengambilan glukosa oleh sel, serta penurunan stres oksidatif dan inflamasi.

Salah satu mekanisme antihiperqlikemik *Andrographis paniculata* berkaitan dengan peningkatan pengambilan glukosa oleh jaringan perifer. Andrographolide dilaporkan dapat memengaruhi ekspresi dan translokasi glucose transporter 4 (GLUT4), terutama pada jaringan yang responsif terhadap insulin seperti otot rangka dan jaringan adiposa. GLUT4 berperan penting dalam proses masuknya glukosa ke dalam sel. Apabila ekspresi atau translokasi GLUT4 meningkat, pengambilan glukosa oleh sel dapat menjadi lebih baik sehingga kadar glukosa darah dapat menurun. Mekanisme ini relevan pada kondisi diabetes melitus yang disertai resistensi insulin.

Selain memengaruhi GLUT4, *Andrographis paniculata* juga berpotensi memperbaiki sensitivitas insulin. Resistensi insulin menyebabkan jaringan perifer kurang responsif terhadap kerja insulin sehingga glukosa sulit masuk ke dalam sel. Senyawa aktif dalam *Andrographis paniculata* diduga dapat membantu memperbaiki jalur pensinyalan insulin, sehingga respons jaringan terhadap insulin menjadi lebih baik. Perbaikan sensitivitas insulin ini dapat membantu menurunkan hiperglikemia dan memperbaiki homeostasis glukosa. Mekanisme lain yang berperan adalah aktivitas antioksidan *Andrographis paniculata*. Hiperglikemia kronis dapat meningkatkan pembentukan *reactive oxygen species* (ROS), yang kemudian merusak sel beta pankreas dan memperburuk gangguan sekresi insulin. Peningkatan ROS juga dapat mengganggu jalur pensinyalan insulin pada jaringan perifer. Senyawa andrographolide dan fitokimia lain dalam *Andrographis paniculata* berpotensi menekan stres oksidatif, sehingga dapat membantu melindungi sel beta pankreas dan memperbaiki respons jaringan terhadap insulin.

Andrographis paniculata juga memiliki aktivitas antiinflamasi yang berhubungan dengan efek antihiperqlikemiknya. Inflamasi kronis pada diabetes melitus dapat memperburuk resistensi insulin melalui peningkatan mediator proinflamasi seperti IL-6 dan TNF- α . Andrographolide diketahui berperan dalam menekan aktivasi jalur inflamasi, termasuk nuclear factor-kappa B (NF- κ B). Penurunan respons inflamasi dapat membantu memperbaiki sensitivitas insulin dan mengurangi kerusakan jaringan akibat hiperqlikemia kronis. Dengan demikian, efek antihiperqlikemik *Andrographis paniculata* bersifat multifaktorial. Mekanisme tersebut meliputi peningkatan pengambilan glukosa melalui GLUT4, perbaikan sensitivitas insulin, perlindungan sel beta pankreas dari stres oksidatif, serta penurunan inflamasi.

2.5.3 Mekanisme Perubahan Berat Badan *Andrographis paniculata*

Andrographis paniculata dapat memengaruhi berat badan pada kondisi diabetes melitus melalui perbaikan gangguan metabolisme. Hiperqlikemia dan defisiensi insulin menyebabkan glukosa tidak dapat digunakan secara optimal oleh jaringan, sehingga tubuh meningkatkan pemecahan lemak dan protein untuk memenuhi kebutuhan energi. Proses tersebut dapat menurunkan massa lemak, massa otot, dan berat badan. Kandungan andrographolide dalam *Andrographis paniculata* memiliki aktivitas antihiperqlikemik yang dapat membantu meningkatkan sensitivitas insulin dan penggunaan glukosa oleh jaringan perifer. Dengan demikian, pemecahan lemak dan protein sebagai sumber energi alternatif dapat berkurang sehingga berat badan berpotensi menjadi lebih stabil.

Aktivitas antioksidan dan antiinflamasi andrographolide dapat menekan pembentukan reactive oxygen species (ROS), melindungi sel beta pankreas, serta

menghambat aktivasi NF- κ B dan mediator proinflamasi yang berhubungan dengan resistensi insulin (Ji *et al.*, 2016; Hidayat and Wulandari, 2021). Meskipun demikian, perubahan berat badan setelah pemberian *Andrographis paniculata* tetap dipengaruhi oleh tingkat keparahan diabetes, dosis dan durasi pemberian ekstrak, konsumsi pakan, serta respons individual hewan coba. Oleh karena itu, pemberian ekstrak dalam waktu yang relatif singkat belum tentu menghasilkan perubahan berat badan yang bermakna (Suemanotham *et al.*, 2023).

