

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Tinjauan Diabetes Mellitus (DM)

2.1.1. Definisi Diabetes Mellitus (DM)

Diabetes mellitus adalah suatu sindrom penyakit metabolisme yang dicirikan oleh hiperglikemia, yang dapat disebabkan oleh kekurangan insulin atau resistensi insulin (Ozougwu *et al.*, 2013). Normalnya, kadar glukosa darah setelah makan atau minum yang mengandung gula biasanya kurang dari 120-140 mg/dl dalam waktu 2 jam. Diabetes mellitus ini sering disebut sebagai "*silent killer*", karena banyak orang tidak menyadari tanda atau gejala penyakit ini, penyakit sering kali baru terdeteksi setelah mengalami komplikasi (Hestiana, 2017).

2.1.2. Patofisiologi Diabetes Mellitus (DM)

Secara umum, diabetes mellitus terbagi menjadi tiga kategori, yaitu:

1. Diabetes tipe 1

Diabetes tipe 1 terjadi karena kerusakan pada sel β yang disebabkan oleh proses autoimun yang menimbulkan hiperglikemia, pemecahan lemak dan protein tubuh, serta pembentukan ketosis. Ketika sel β mengalami kerusakan, produksi insulin terhenti. Biasanya, insulin mengatur glikogenolisis dan glukoneogenesis. Namun pada DM tipe 1 terjadi resistensi insulin yang menyebabkan kedua proses tersebut berlangsung terus menerus dan menyebabkan hiperglikemia (Ernawati, 2013).

2. Diabetes tipe 2

Diabetes tipe 2 adalah kondisi hiperglikemia puasa meskipun insulin tersedia. Produksi insulin terpengaruh oleh resistensi insulin di

jaringan perifer. Produksi glukosa oleh hati menjadi berlebih, sehingga karbohidrat dalam makanan tidak dapat di metabolisme dengan efisien, yang mendorong pankreas untuk menghasilkan insulin kurang dari yang diperlukan. Resistensi insulin dapat dipicu oleh obesitas, aktivitas fisik yang jarang dilakukan, dan proses penuaan. Pada diabetes tipe 2, resistensi insulin juga diiringi oleh penurunan respons intraseluler, sehingga insulin menjadi kurang efektif dalam membantu jaringan menyerap glukosa. Dalam kondisi obesitas, efektivitas insulin dapat mempengaruhi penyerapan dan metabolisme glukosa oleh hati, otot rangka, dan jaringan adiposa berkurang (LeMone *et al*, 2016).

3. Diabetes gestasional

Diabetes gestasional adalah bentuk diabetes yang muncul selama trimester kedua dan ketiga kehamilan, disebabkan oleh penurunan fungsi insulin yang disebabkan oleh hormon yang dihasilkan oleh plasenta (Hardianto, 2021).

2.1.3. Klasifikasi Diabetes Mellitus (DM)

Diabetes melitus terbagi menjadi empat jenis, yaitu (Billous & Donnelly, 2015):

1. Diabetes tipe 1, dipicu oleh kerusakan autoimun pada sel β yang memproduksi insulin, umumnya merupakan penyakit autoimun di mana sistem kekebalan tubuh menyerang sel-sel pankreas yang bertugas memproduksi insulin. Akibatnya, produksi insulin terhenti menyebabkan peningkatan kadar gula darah. Gejala yang sering terjadi meliputi poliuria, haus yang berlebihan, dan penurunan berat badan yang drastis.
2. Diabetes tipe 2, disebabkan oleh masalah dalam sekresi insulin dan biasanya memengaruhi orang yang berusia 40 tahun ke atas. Pada diabetes ini, pankreas dapat memproduksi insulin dengan efektif, namun tubuh tidak merespons secara optimal, menyebabkan resistensi

insulin. Resistensi ini mengakibatkan produksi insulin yang berlebihan, yang pada bagiannya meningkatkan kadar glukosa dalam darah. Diabetes tipe 2 sering kali berhubungan dengan pola hidup yang tidak sehat, seperti minimnya aktivitas fisik dan konsumsi makanan yang berpotensi menyebabkan obesitas.

3. Diabetes tipe lain, dengan yang mencakup kelainan genetik pada sel beta, masalah pada pankreas eksokrin, infeksi seperti rubella kongenital atau sitomegalovirus, hingga gangguan fungsi insulin akibat genetika.
4. Diabetes gestasional, biasanya muncul pada trimester kedua atau ketiga kehamilan dan disebabkan oleh resistensi insulin selama masa kehamilan. Setelah melahirkan, fungsi insulin pun akan kembali seperti semula.

2.1.4. Penyebab Diabetes Mellitus (DM)

Diabetes mellitus seringkali disebabkan oleh gabungan faktor genetik dan perilaku atau gaya hidup individu. Faktor-faktor lingkungan sosial serta pemanfaatan layanan kesehatan juga dapat menjadi pemicu diabetes beserta berbagai komplikasinya. Penyakit ini mampu memberikan dampak pada berbagai sistem organ tubuh manusia dalam jangka waktu tertentu, yang dikenal sebagai komplikasi (Rosyada, 2013).

2.1.5. Komplikasi Diabetes Mellitus (DM)

Penderita diabetes mellitus yang tidak mendapatkan pengobatan dapat mengalami berbagai komplikasi, baik mikrovaskular maupun makrovaskular, termasuk gangguan pada sistem kardiovaskular yang jika tidak ditangani secara serius, dapat menyebabkan hipertensi dan infark jantung (Lestari *et al*, 2021). Diabetes mellitus dapat menyebabkan tiga jenis komplikasi, yakni:

1. Komplikasi akut

Gangguan metabolik jangka pendek, seperti hipoglikemia (kadar glukosa darah di bawah normal) yang menyebabkan tubuh kekurangan energi, ketoasidosis yang terjadi karena kekurangan insulin sehingga tubuh memproduksi asam darah (keton) secara berlebihan, dan hiperosmolar yang timbul karena peningkatan kadar gula darah yang berlebihan dalam tubuh (Saputri, 2021).

2. Komplikasi mikrovaskuler

Gangguan pada pembuluh darah kecil dapat mengakibatkan sejumlah masalah, seperti nefropati yang berdampak pada fungsi ginjal sehingga mengganggu proses filtrasi, retinopati mempengaruhi kondisi mata yang dapat menimbulkan masalah pada penglihatan dan neuropati yang merusak saraf, terutama pada bagian ekstremitas bawah yang mungkin mengakibatkan *hypoesthesia* serta potensi kerusakan jaringan hingga kematian (Saputri, 2021).

3. Komplikasi makrovaskuler

Komplikasi makrovaskular terjadi pada pembuluh darah besar dan dapat mengakibatkan kondisi seperti penyakit jantung koroner. Faktornya adalah tingginya kadar glukosa dalam darah dapat merusak pembuluh darah, memicu serangan jantung, serta menyebabkan penyakit arteri perifer akibat penyempitan dinding arteri yang disebabkan oleh penumpukan plak, serta mengakibatkan stroke karena tingginya kadar gula darah menyebabkan sumbatan dan penumpukan lemak yang menghambat aliran darah ke otak (Saputri, 2021).

2.1.6. Faktor Risiko Diabetes Mellitus (DM)

Beberapa faktor seperti aktivitas fisik, paparan asap, stres, gaya hidup, riwayat keluarga, kadar kolesterol HDL, tingkat trigliserida, diabetes mellitus selama kehamilan, tekanan darah, dan riwayat abnormalitas glukosa berkaitan dengan risiko terjadinya diabetes

mellitus tipe 2. Orang dengan berat badan tinggi dan tingkat obesitas memiliki risiko 7,14 kali lipat lebih tinggi terkena penyakit diabetes tipe 2 dibandingkan dengan mereka yang memiliki berat badan ideal atau normal (Trisnawati, 2012).

2.1.7. Tatalaksana

1. Terapi Non-farmakologi

Penatalaksanaan Non-farmakologis yang dapat dilakukan yaitu:

a. Edukasi

Pengetahuan memegang peran penting dalam penatalaksanaan diabetes mellitus. Perilaku seseorang akan mengalami perubahan melalui edukasi yang menyeluruh untuk meningkatkan motivasi. Edukasi ini merupakan bagian dari upaya pencegahan dan pengobatan secara holistik. Isi edukasi melibatkan pola makan sehat (termasuk jenis, jadwal, dan jumlah kalori makanan), peningkatan aktivitas fisik (seperti lari santai, jalan cepat, bersepeda santai, dan berenang), penggunaan obat, dan pemantauan kadar gula darah (Aini & Aridiana, 2016).

b. Terapi gizi/diet

Penderita diabetes diharapkan menjalani diet 3J (jumlah, jenis, dan jadwal) yang sejalan dengan indeks massa tubuh untuk penentuan status gizi (Aini & Aridiana, 2016).

c. Olahraga

Olahraga bermanfaat untuk memelihara kesehatan tubuh, mencegah obesitas, menurunkan berat badan, dan meningkatkan sensitivitas insulin agar kadar glukosa tetap terkendali. Olahraga harus disesuaikan dengan kemampuan fisik individu seperti senam, jalan cepat, lari, bersepeda, atau berenang (Aini & Aridiana, 2016).

2. Terapi Farmakologi

Penggunaan obat-obatan sesuai pedoman dalam pengelolaan suatu penyakit adalah bagian dari terapi farmakologi. Terdapat berbagai macam pengobatan yang dapat digunakan untuk mencegah keparahan dan komplikasi diabetes mellitus serta mengontrolnya.

a. Insulin

Insulin berfungsi sebagai hormon yang menurunkan kadar glukosa dalam darah setelah makan dengan memfasilitasi penyerapan dan penggunaan glukosa oleh sel-sel otot, lemak, dan hati. Pemberian insulin menjadi kebutuhan utama bagi penderita diabetes tipe 1 dan tipe 2. Secara umum, insulin diberikan melalui jalur intravena, dan kini terdapat juga insulin analog. Contoh insulin analog terbagi menjadi lima jenis (Hardianto, 2021; Patil *et al.*, 2017) :

- 1). Insulin analog yang cepat bekerja, seperti aspart (novorapid, fiasp), lispro (humalog, liprolog), dan glulisine (apidra), memiliki onset antara 4-20 menit dan mencapai puncak efek dalam waktu 20-30 menit.
- 2). Insulin analog dengan efek kerja pendek, seperti actrapid, humulin s, dan insuman rapid, memiliki onset sekitar 30 menit dan mencapai puncak efek dalam 2-4 jam.
- 3). Insulin analog dengan durasi menengah, seperti isophane (insulatard, insuman basal, novolin), memerlukan waktu onset 4-6 jam dan puncak efeknya terjadi dalam 14-16 jam.
- 4). Insulin analog yang memiliki durasi panjang, seperti glargine (lantus, abasaglar) dan detemir (levemir), memberikan efek yang berlangsung antara 24-36 jam.

- 5). Insulin analog dengan durasi sangat panjang, seperti degludec (tresiba), memiliki onset antara 30-90 menit dan efek yang dapat bertahan hingga 42 jam.

Pada penderita diabetes mellitus tipe 2, penggunaan insulin biasanya tidak diperlukan karena dapat diobati dengan obat oral dari golongan biguanide, sulfonilurea, sampai obat diabetes oral lainnya. Penggunaan insulin dalam penanganan diabetes tipe 2 berguna dalam menurunkan kadar glukosa darah untuk menghindari komplikasi. Insulin berperan dalam mengatur hemoglobin terglikasi ($HbA1C > 7,5\%$) serta kadar glukosa yang tinggi ($> 250 \text{ mg/dL}$), terutama pada pasien dengan hepatitis kronis, dan juga dapat mengurangi efek samping yang timbul akibat penggunaan obat oral. Secara umum, insulin diperlukan untuk mengembalikan kadar glukosa yang tinggi ke tingkat normal, sehingga dapat mencegah timbulnya komplikasi yang sering terjadi pada penderita diabetes (Patil *et al.*, 2017).

b. Golongan Sulfonilurea

Sulfonilurea adalah salah satu kategori obat antidiabetes oral yang dimanfaatkan untuk menurunkan kadar glukosa darah pada individu yang mengidap diabetes. Obat dari golongan sulfonilurea berperan dalam merangsang pankreas untuk meningkatkan produksi hormon insulin, serta membantu tubuh dalam memanfaatkan insulin dengan lebih efisien (Hardianto, 2021). Penggunaan golongan sulfonilurea mengalami perubahan seiring berjalannya waktu karena diperkirakan adanya efek samping yang dapat membahayakan penderita diabetes. Golongan sulfonilurea awalnya mencakup asetoheksimid, klorpropamid, tolbutamid, dan tolazamid. Kemudian, berkembang menjadi generasi kedua dengan obat seperti glipizid, glibenklamid, glikazid, gliklopiramid, dan

glikuidon. Generasi ketiga hanya mencakup glimepiride (Decroli, 2019).

Pada generasi pertama, kelompok sulfonilurea jarang atau bahkan tidak digunakan lagi karena efek samping hipoglikemik yang parah. Kejadian hipoglikemik tidak hanya memperburuk kondisi penderita diabetes dengan meningkatkan kadar glukosa yang sangat rendah, tetapi setiap obat dalam golongan ini juga memiliki efek yang berbeda, contohnya seperti glibenklamid yang memiliki ikatan yang lebih kuat dengan reseptor dibandingkan dengan glimepiride (Decroli, 2019).

Berdasarkan kejadian dan efek samping yang terjadi, kelompok sulfonilurea generasi dua dan tiga lebih disarankan. Selain itu, generasi ini memiliki waktu paruh yang relatif singkat, sekitar 3-5 jam, dan proses metabolisme yang lebih cepat. Efek penurunan kadar gula darah dari kedua generasi tersebut dapat berlangsung selama 12-24 jam, memungkinkan pemberian obat sekali sehari. Penggunaan golongan ini pada penderita diabetes mellitus tipe 2 yang usianya lebih lanjut perlu dilakukan dengan hati-hati terhadap efek samping hipoglikemik. Penurunan kadar gula darah (hipoglikemik) pada lansia mungkin terjadi akibat metabolisme sulfonilurea yang lebih lambat. Gejala hipoglikemik pada pasien usia lanjut seringkali sulit terdeteksi, yang berpotensi menimbulkan gangguan otak bahkan koma (Decroli, 2019).

c. Golongan Meglitinide

Golongan meglitinide merupakan jenis obat antihiperglikemik oral yang berperan dalam membantu pankreas untuk meningkatkan produksi insulin. Mekanisme kerja obat ini menghambat saluran kalium dan membuka saluran pada sel beta pankreas, yang dapat menyebabkan peningkatan sekresi insulin (Hardianto, 2021).

Contoh obat dalam golongan ini adalah repaglinid, yang memiliki kemampuan menurunkan glukosa darah *postprandial* meskipun memiliki waktu paruh yang singkat karena keterikatan repaglinid pada reseptor sulfonilurea yang memperpanjang efek obat. Nateglinid, yang juga termasuk dalam golongan meglitinide, memiliki waktu paruh yang lebih singkat daripada repaglinid dan tidak memiliki efek penurunan glukosa darah *postprandial*. Keduanya hanya menunjukkan efek samping hipoglikemik yang rendah. Penggunaan glinid pada pasien lansia dapat dipertimbangkan tetapi perlu pemantauan. Glinid mengalami metabolisme dan ekskresi melalui kandung empedu, sehingga aman untuk dikonsumsi oleh pasien lanjut usia yang mungkin mengalami gangguan ginjal ringan atau sedang (Decroli, 2019).

d. Golongan Biguanid

Biguanid merupakan kelas obat antidiabetes yang dirancang untuk menurunkan produksi glukosa yang berasal dari senyawa non-karbohidrat serta meningkatkan penyerapan glukosa. Metformin, fenformin, dan buformin adalah beberapa contoh obat yang termasuk dalam kategori biguanid. Metformin adalah obat yang sering dipilih dan digunakan untuk mengelola hiperglikemia, terutama pada pasien diabetes mellitus tipe 2, termasuk anak-anak, remaja, dan mereka yang mengalami obesitas. Obat ini tidak memicu sekresi insulin dan biasanya tidak menyebabkan hipoglikemia (Hardianto, 2021).

Pemakaian metformin pada pasien yang mengalami obesitas dapat membantu mengurangi berat badan. Metformin diserap melalui saluran pencernaan dan masuk ke dalam sirkulasi darah, di mana metformin tidak terikat pada protein plasma, dan diekskresikan melalui urin dalam bentuk yang utuh. Waktu paruh metformin sekitar 2 jam. Kontraindikasi

penggunaan metformin melibatkan pasien dengan gangguan fungsi ginjal ($LFG \leq 30 \text{ mL/min/1.73 m}$) (Decroli, 2019). Berbeda dengan metformin, fenformin ditarik dari peredaran karena efek sampingnya yang dapat menyebabkan asidosis laktat yang berbahaya bagi penderitanya. Seperti halnya dengan fenformin, buformin juga diketahui dapat menyebabkan asidosis laktat dan hipoglikemia yang parah, sehingga penggunaannya tidak disarankan dalam penanganan (Decroli, 2019).

e. Obat Hipoglikemik Oral (OHO)

Penggunaan obat hipoglikemik oral diterapkan apabila pendekatan terhadap diabetes mellitus tipe 2 yang dimulai dengan mengatur pola makan dan berolahraga tidak menghasilkan penurunan kadar glukosa yang diinginkan, maka terapi dapat dilanjutkan dengan obat hipoglikemik oral atau insulin. Sebelum memberikan obat hipoglikemik, perlu mempertimbangkan faktor-faktor seperti durasi diabetes pada pasien, riwayat pengobatan sebelumnya, pengalaman hipoglikemia sebelumnya dan kadar HbA1c. Dengan mempertimbangkan aspek-aspek tersebut, obat hipoglikemik oral dapat diberikan baik sebagai satu-satunya pilihan atau dalam kombinasi sesuai dengan kebutuhan pasien (Decroli, 2019).

Kombinasi obat hipoglikemik yang umum digunakan mencakup penggunaan insulin bersama dengan obat hipoglikemik oral. Salah satu kombinasi yang sering diterapkan dalam pengobatan diabetes mellitus tipe 2 adalah penggunaan insulin *short-acting* bersama dengan obat hipoglikemik oral dari golongan penghambat *gluconeogenesis*, seperti metformin (Inayah *et al.*, 2017).

2.2. Tinjauan Tanaman Girang (*Leea indica*)

2.2.1. Klasifikasi Tanaman Girang (*Leea indica*)

Tumbuhan girang (*Leea indica*) tergolong dalam taksonomi tumbuhan menurut Backer (1986) dengan ciri-ciri sebagai berikut:



Gambar 2.1. Tanaman Girang (*Leea indica*)

Kingdom	: Plantae
Divisio	: Magnoliophyta
Classis	: Magnoliopsida
Sub Classis	: Rosidae
Ordo	: Rhamnales
Familia	: Leeaceae
Genus	: <i>Leea</i>
Spesies	: <i>Leea indica</i>

2.2.2. Morfologi Tanaman Girang (*Leea indica*)

Leea indica memiliki akar berbentuk perakaran tinggang bulat, dengan banyak serabut berwarna coklat, akar utama tampak jelas dan lebih besar. Batang tumbuhan ini bersifat perdu dan memiliki tinggi 0,25-0,80 m serta diameter 1,6 cm pada *fase pra-reproduktif* tanpa adanya bunga atau buah. Pada fase reproduktif, tinggi batang mencapai 3-4 m dengan diameter 6,2 cm, dan bunga sudah ditemukan. Pada *fase post-reproduktif*, tinggi batang berkisar 3-5 mm dengan diameter 8 cm. Pertumbuhannya tegak lurus dengan cabang simpodial, berbentuk bulat, dan berwarna coklat (Amalia *et al.*, 2023).

Daun *Leea indica* memiliki karakteristik berwarna hijau, merupakan daun majemuk dengan tata letak berhadapan. Bentuk

daunnya jorong dengan tepi bergerigi, permukaan atas licin dan bawahnya kasar. Bagian pangkal daun runcing, sementara ujungnya meruncing. Tekstur daunnya mirip kertas dengan panjang 3,8-16 cm dan lebar 1,8-9 cm. Bunga tumbuhan ini merupakan bunga majemuk berbatas, membentuk malai rata, dan berwarna putih kekuningan. Bunga terletak pada bagian ketiak (*axila*), dengan kelopak sebanyak 5 berlekatan, mahkota bunga sebanyak 5 berlekatan, dan benang sari sebanyak 5 berlekatan, serta memiliki putik tunggal. Buah *Leea indica* termasuk buah sejati berdaging, dengan jumlah buah pada satu tangkai mencapai 40 buah, dan diameter buah berkisar 1,2-22 cm. Tipe buahnya adalah buah buni, berwarna hijau keunguan (Amalia *et al.*, 2023).



Gambar 2.2. Morfologi Tanaman Girang (*Leea indica*)

2.2.3. Kajian Farmakologi Tanaman Girang (*Leea indica*)

Bagian-bagian tanaman *Leea indica* yang dimanfaatkan secara farmakologis meliputi daun, buah, akar, dan kulit batang. Daunnya dapat digunakan untuk mengobati nyeri sendi, diabetes, perawatan luka, diare, disentri, rematik, eksim, gatal-gatal, dan keseleo (Khisa *et al.*, 2012; Mohammad *et al.*, 2012; Azliza *et al.*, 2012). Buahnya digunakan untuk pengobatan gatal-gatal dan dapat membantu menghilangkan mata ikan pada kulit (Amalia *et al.*, 2023). Akar *Leea indica* dimanfaatkan untuk mengatasi demam, patah tulang, maag, penyakit kulit, asma, tukak lambung, dan ambeien (Bose *et al.*, 2015; Deepa *et al.*, 2017; Anshari *et al.*, 2015). Sementara itu, kulit batang tanaman ini dimanfaatkan untuk pengobatan luka (Udayan *et al.*, 2005).

2.3. Penelitian Terdahulu

Penelitian sebelumnya menyatakan bahwa daun *Leea indica* mengandung berbagai senyawa bioaktif, termasuk alkaloid, glikosida, terpenoid, flavonoid, steroid, dan tanin (Dalu *et al.*, 2014; Rahman *et al.*, 2012, Harun *et al.*, 2016). Penggunaan ekstrak daun *Leea indica* secara signifikan menunjukkan penurunan kadar glukosa darah, menandakan adanya aktivitas hipoglikemik pada ekstrak daun girang (*Leea indica*) (Dalu *et al.*, 2014).

2.4. Tinjauan Ekstraksi

2.4.1. Ekstraksi

Proses ekstraksi merupakan metode untuk memisahkan zat aktif dari campuran dengan menggunakan pelarut tertentu. Proses ekstraksi dihentikan saat keseimbangan tercapai antara konsentrasi senyawa dalam pelarut dengan konsentrasi dalam sel tanaman (Prayudo *et al.*, 2015).

2.4.2. Metode Ekstraksi

1. Maserasi

Metode maserasi merupakan salah satu teknik ekstraksi di mana bahan direndam dalam pelarut tanpa pemanasan atau dengan pemanasan. Proses maserasi melibatkan perendaman simplisia tanaman dalam pelarut tertentu di wadah tertutup tanpa celah dan dibiarkan pada suhu ruangan. Waktu perendaman optimal adalah 24-48 jam untuk mendapatkan rendemen yang maksimal (Chairunnisa *et al.*, 2019; Mukhriani, 2014).

2. Perkolasi

Perkolasi merupakan metode ekstraksi di mana pelarut organik mengalir melalui bahan tanaman, membawa senyawa bersamanya. Proses perkolasi melibatkan pengaliran pelarut organik melalui simplisia tanaman yang ditempatkan dalam perkolator. Pelarut kemudian menetes dan dikumpulkan di wadah di bawahnya.

Perendaman pelarut perkolasi umumnya dilakukan selama sekitar 3 jam, dan hasil perendaman tersebut dialirkan melalui perkolator selama 2 hari hingga warna aliran menetes menjadi bening (Hasanah *et al.*, 2015; Hasrianti *et al.*, 2016).

3. Infusa

Metode infusa adalah teknik ekstraksi yang relatif sederhana, di mana bahan alami seperti tumbuhan direbus menggunakan air pada suhu tertentu. Proses infusa melibatkan pemanasan simplisia menggunakan pelarut air pada suhu 90°C selama 15 menit, dihitung sejak suhu mencapai 90°C sambil diaduk beberapa kali (Sutrisna *et al.*, 2010).

4. Sokletasi

Sokletasi merupakan teknik ekstraksi yang melibatkan penggunaan pelarut organik yang mengalir secara berulang pada suhu dan volume pelarut tertentu. Simplisia yang telah dibungkus dalam kertas saring ditempatkan dalam timbal di bawah kondensor, sementara pelarut spesifik ditambahkan ke dalam timbal. Proses perkolasi berulang dilakukan hingga pelarut tidak lagi menunjukkan warna, umumnya sekitar 2 jam, dengan melalui pemanasan pada suhu yang tidak melebihi 70°C, dan menghasilkan sekitar ± 5 siklus ekstraksi sampai warna pelarut tersebut memudar (Zain *et al.*, 2016).

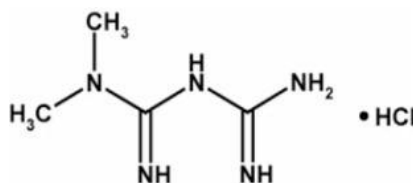
5. Refluks

Refluks memiliki prinsip yang mirip dengan sokletasi, dengan perbedaan bahwa Dalam metode refluks, pelarut dicampurkan langsung dengan sampel pada suhu dan waktu yang relatif konstan, sambil melakukan pendinginan balik melalui *water in* dan *water out* (Hasrianti *et al.*, 2016). Proses refluks dengan suhu sekitar 60°C selama 3 jam menghasilkan ekstrak cair, yang kemudian dipanaskan lagi di atas water bath untuk memperoleh ekstrak yang kental (Syamsul *et al.*, 2020). Secara prinsip, pelarut yang berada dalam tabung alas bulat akan menguap pada suhu tinggi. Namun, saat

melewati kondensor, pelarut tersebut akan mengalami pendinginan, berubah menjadi embun, dan kemudian kembali ke dalam tabung alas bulat. Dengan demikian, pelarut yang menguap tidak akan hilang selama proses refluks (Susanty & Bachmid, 2016).

2.5. Metformin

Metformin termasuk dalam golongan biguanid adalah salah satu obat antidiabetes oral yang sering digunakan sebagai terapi lini pertama untuk diabetes tipe 2 adalah ketika perubahan gaya hidup tidak berhasil mengendalikan peningkatan kadar glukosa darah (Magdarita *et al.*, 2015).



Gambar 2.3. Struktur Metfomin (Rahman & Octavia, 2019)

Berikut adalah beberapa sifat fisika dan kimia dari Metformin. (Nurfarida *et al.*, 2016)

Nama	: Metformin
Nama kimia	: 1,1-Dimethylbiguanide Hydrochloride
Rumus molekul	: C ₄ H ₁₁ N ₅ HCl
Sifat fisik	: serbuk hablur putih, tidak berbau, sedikit higroskopis
Bobot molekul	: 165,63
Titik lebur	: 222°C - 226°C
pKa	: 11,5
Kelarutan	: mudah larut dalam air, tidak larut dalam aseton atau eter

Penggunaan metformin sebagai obat antidiabetes oral bisa menimbulkan efek samping berupa gangguan gastrointestinal, seperti mual, muntah, perut kembung, atau diare. Faktor-faktor seperti usia, cara konsumsi obat, dan dosis metformin dapat mempengaruhi timbulnya

efek samping tersebut. ADA (*American Diabetes Association*) merekomendasikan pemeriksaan diabetes tipe 2 dapat dimulai pada usia 45 tahun. Efek samping seperti mual, muntah, dan diare seringkali dipengaruhi oleh penurunan fungsi ginjal, karena sebagian besar metformin diekskresikan melalui urin. Oleh karena itu, dosis metformin perlu disesuaikan berdasarkan usia pasien, dengan mempertimbangkan efek dan toleransi tanpa melebihi dosis maksimum yang direkomendasikan (2550 mg untuk dewasa dan 2000 mg untuk anak-anak > 10 tahun). Beberapa efek samping lain yang mungkin timbul setelah penggunaan metformin meliputi asidosis laktik, hipoglikemia, dan kekurangan vitamin B12. Namun, kejadian tersebut sangat jarang dan kemungkinan besar tidak akan dialami oleh pasien diabetes mellitus yang memiliki kondisi penyakit penyerta lainnya. Sebelum memilih metformin sebagai terapi lini pertama, penting untuk memantau kontraindikasi. Pada kasus metformin, kontraindikasi tersebut mencakup ketoasidosis, gagal jantung, gagal ginjal kronis, serta penyakit hati seperti sirosis (Stoica *et al.*, 2013).

2.6. Mencit

Mencit (*Mus musculus*) adalah mamalia dengan karakteristik fisiologi dan biokimia yang sangat mirip dengan manusia. Mencit juga memiliki kemampuan fisik yang khas, salah satunya adalah kemampuan melompat vertikal hingga mencapai 25 cm. Keunikan mencit menjadikannya pilihan umum sebagai hewan uji karena sistem reproduksi, pernapasan, dan peredaran darahnya mirip dengan manusia. Salah satu keunggulan mencit sebagai hewan uji adalah sistem reproduksinya yang singkat serta tingkat reproduksi yang tinggi, di mana mencit dapat menghasilkan keturunan dalam jumlah besar (Ngatidjan & Hakim, 2006).

Mencit dapat mencapai usia 1-3 tahun, menjadi salah satu mamalia terkecil dengan galur berwarna putih. Sebagai hewan pengerat

(*rodentia*), mencit memiliki kemampuan berkembang biak yang cepat. Mencit liar dan mencit laboratorium termasuk dalam satu famili. Pemeliharaan mencit, baik liar maupun laboratorium, tergolong efisien dan hemat dalam hal biaya dan ruang, mencit laboratorium memiliki berat badan yang hampir setara dengan mencit liar. Pada usia 4 minggu, beratnya sekitar 18-20 gram, dan pada usia 6 minggu atau lebih, mencapai 30-40 gram. Mencit memiliki berbagai variasi genetik yang luas, serta anatomi dan fisiologi yang telah terkarakterisasi dengan baik. (Malole & Pramono, 1989).

Klasifikasi mencit menurut Riskana (1999) adalah sebagai berikut

Kingdom	: Animalia
Filum	: Chordata
Class	: Mamalia
Ordo	: Rodentia
Famili	: Muridae
Genus	: Mus
Spesies	: <i>Mus musculus</i>



Gambar 2.4. Mencit

Mencit jantan lebih sering digunakan dalam penelitian karena memiliki tingkat aktivitas yang lebih tinggi (Oktiansyah, 2015). Selain itu, mencit jantan cenderung tidak dipengaruhi oleh hormon sebagaimana halnya mencit betina (Legorreta-Herrera *et al.*, 2018). Pemilihan mencit jantan didasarkan pada pertimbangan bahwa mencit jantan tidak

memiliki hormon estrogen, dan jika ada jumlahnya relatif sedikit. Selain itu, kondisi hormonal mencit jantan lebih stabil dibandingkan dengan mencit betina, yang mengalami fluktuasi hormonal pada masa tertentu seperti siklus estrus, kehamilan, dan menyusui, yang dapat mempengaruhi kondisi psikologis hewan uji. Tingkat stres pada mencit betina juga cenderung lebih tinggi, yang dapat mengganggu proses pengujian (Ariyanti *et al.*, 2007).

2.7. Uji Aktivitas Antidiabetes Model Resistensi Insulin

Pengujian dilakukan menggunakan metode resistensi insulin, di mana hewan uji dibuat mengalami penurunan sensitivitas insulin atau resistensi insulin melalui pemberian Lipomed 20% MCT/LCT dengan dosis 10 mL/kgBB. Secara preventif, pengujian dilakukan dengan memberikan induksi dan pengobatan secara bersamaan melalui pemberian peroral selama 21 hari, dengan tujuan agar pemberian obat dapat mencegah kenaikan glukosa darah akibat induksi. Parameter yang diamati nilai KTTI yang didapatkan berdasarkan tes toleransi insulin. Hewan yang telah diaklimatisasi dan dipuasakan selama 3 jam diukur kadar gula darah yang kemudian Insulin sebanyak 0,1 U/kg bb diberikan secara intraperitoneal untuk melakukan pengujian sensitivitas, diikuti dengan pengukuran kadar glukosa darah setiap 15 menit selama 1 jam. Pengukuran ini dilakukan menggunakan alat *Easy Touch* (Prameswari, 2014).