

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Diabetes Melitus**

##### **2.1.1 Definisi Diabetes Melitus**

Diabetes adalah penyakit kronis yang terjadi ketika pankreas tidak menghasilkan insulin dalam jumlah yang memadai atau ketika tubuh tidak dapat memanfaatkan insulin yang diproduksi secara efektif. Insulin adalah hormon yang berfungsi untuk mengatur kadar glukosa dalam darah. Hiperglikemia, yang juga dikenal sebagai peningkatan kadar glukosa atau gula darah, adalah akibat umum dari diabetes yang tidak terkontrol dan dapat menyebabkan kerusakan serius pada berbagai sistem tubuh, terutama saraf dan pembuluh darah, seiring berjalannya waktu (WHO, 2024). Diabetes melitus adalah penyakit yang berisiko tinggi karena dapat menyebabkan kerusakan pada jaringan dan organ tubuh dalam jangka panjang, serta mengganggu fungsi mata, ginjal, sistem saraf, dan pembuluh darah. Penderita diabetes juga memiliki risiko yang lebih besar untuk mengembangkan penyakit lain, seperti penyakit jantung, gangguan sistem kardiovaskular, obesitas, katarak, gangguan ereksi, penyakit hati, kanker, dan infeksi (Hardianto, 2021). Pradiabetes adalah kondisi gangguan metabolisme yang ditandai dengan kadar glukosa darah yang berada di antara tingkat normal dan diabetes. Ciri-ciri pradiabetes meliputi kadar glukosa puasa antara 6,1 – 6,9 mmol/L, kadar glukosa pada tes toleransi antara 7,8 – 11,0 mmol/L, serta kadar hemoglobin terglikasi (HbA1C), yaitu hemoglobin yang terikat dengan glukosa, yang berkisar antara 6,0 – 6,4% (Punthakee *et al* ., 2018). Diagnosis diabetes dapat ditegakkan melalui pemeriksaan kadar gula darah, dengan kriteria gula darah puasa > 126 mg/dl, gula darah 2 jam setelah makan > 200 mg/dl, dan gula darah acak > 200 mg/dl. Selain itu, diagnosis juga dapat dilakukan dengan mengukur kadar HbA1c yang melebihi 6,5%-6% (Zulkarnain *et al* ., 2021).

### **2.1.2 Klasifikasi dan Etiologi Diabetes Melitus**

Diabetes dapat disebabkan oleh berbagai faktor, dan penanganannya bergantung pada jenis diabetes yang dialami. Terdapat beberapa jenis diabetes, namun ada tiga jenis utama yang perlu diperhatikan (Ojo *et al* ., 2023).

#### **1. Diabetes Tipe 1**

Diabetes tipe 1, yang sebelumnya dikenal sebagai diabetes yang bergantung pada insulin dan umumnya terjadi pada anak-anak atau remaja, ditandai dengan produksi insulin yang terbatas, sehingga penderita memerlukan suntikan insulin setiap hari (WHO, 2024). Pada diabetes tipe 1, sel beta pankreas rusak akibat proses autoimun, yang mengakibatkan tubuh tidak dapat memproduksi insulin (Zulkarnain *et al* ., 2021). Diabetes tipe 1 memerlukan pemantauan yang cermat untuk mencegah terjadinya komplikasi serius, seperti penyakit jantung dan pembuluh darah, gangguan ginjal, kebutaan, serta stroke (Ojo *et al* ., 2023).

#### **2. Diabetes Tipe 2**

Diabetes tipe 2 adalah gangguan metabolisme yang sering terjadi, disebabkan oleh kombinasi dua faktor utama, yaitu produksi insulin yang tidak mencukupi oleh sel- $\beta$  pankreas dan ketidakmampuan jaringan tubuh untuk merespons insulin dengan baik. Faktor risiko yang dapat mempengaruhi kondisi ini antara lain kadar glukosa darah yang tinggi, obesitas, hipertrigliceridemia, pola makan yang tidak sehat, kurangnya aktivitas fisik, proses penuaan, riwayat keluarga, serta kondisi psikologis seperti stres, kecemasan, dan depresi (Ojo *et al* ., 2023). Jika tidak ditangani, diabetes tipe 2 dapat mengakibatkan kerusakan serius pada tubuh, khususnya pada saraf dan pembuluh darah (WHO, 2024).

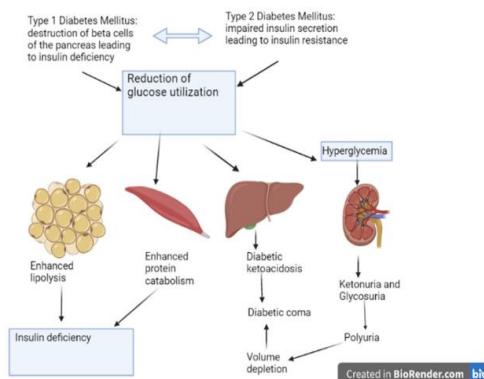
#### **3. Diabetes gestasional**

Diabetes gestasional adalah kondisi hiperglikemia dengan kadar glukosa darah yang melebihi batas normal, tetapi belum mencapai

tingkat yang cukup untuk didiagnosis sebagai diabetes. Kondisi ini terjadi selama kehamilan (WHO, 2024). Diabetes gestasional hanya terjadi selama kehamilan pada sebagian wanita dan dapat memengaruhi ibu maupun bayi. Beberapa faktor yang dapat memicu kondisi ini antara lain obesitas, riwayat keluarga dengan diabetes, dan usia ibu. Kondisi ini juga berhubungan dengan peningkatan risiko diabetes tipe 2 serta penyakit jantung iskemik. Umumnya, diabetes gestasional didiagnosis pada trimester kedua atau ketiga kehamilan pada wanita yang sebelumnya tidak memiliki riwayat diabetes (*Ojo et al.*, 2023).

### 2.1.3 Patofisiologi

Patofisiologi diabetes umumnya berkaitan dengan resistensi insulin, dan berbagai penelitian telah mengidentifikasi faktor-faktor lingkungan serta genetik yang dapat memicu terjadinya diabetes melitus tipe 2. Diabetes melitus tipe 2 sangat dipengaruhi oleh kadar insulin dalam tubuh serta kemampuannya untuk digunakan secara efektif, di mana pada kondisi ini, efek insulin terhambat oleh jaringan perifer. Sementara itu, pada diabetes melitus tipe 1, tubuh tidak memproduksi insulin sama sekali (*Ojo et al.*, 2023). Konsentrasi glukosa dalam plasma memberikan sinyal kepada sistem saraf pusat untuk melepaskan sumber energi yang diperlukan tubuh. Penurunan kadar glukosa darah akan merangsang peningkatan aktivitas sistem saraf otonom (*Moini*, 2019).



**Gambar 2. 1** Patofisiologi Diabetes Melitus (*Ojo et al.*, 2023)

Pada diabetes melitus tipe 2 (DMT2), terjadi gangguan dalam mekanisme sinyal yang mengatur sekresi insulin, seperti gangguan dalam proses translokasi dan pemrosesan proinsulin menjadi insulin, gangguan pada peningkatan rasio ATP/ADP yang menyebabkan penutupan saluran K<sup>+</sup> dan depolarisasi membran, serta gangguan dalam mobilisasi dan masuknya Ca<sup>2+</sup> yang merangsang eksositosis insulin. Kondisi patologis, seperti stres oksidatif, stres pada retikulum endoplasma, dan penumpukan amiloid, dapat menyebabkan disfungsi dan kerusakan pada sel beta. Insulin resisten terjadi pada organ-organ utama yang peka terhadap insulin, seperti hati, otot rangka, dan jaringan adiposa (Galicia-Garcia *et al.*, 2020).

Kondisi ini mengakibatkan peningkatan produksi glukosa oleh hati dan penurunan penyerapan glukosa oleh otot serta jaringan adiposa. Resistensi insulin memiliki hubungan erat dengan obesitas, dislipidemia, dan peradangan jangka panjang. Proses-proses ini saling berinteraksi dan memperburuk kondisi satu sama lain, yang mengarah pada peningkatan kadar glukosa darah. Pada tahap awal perkembangan DMT2, disfungsi sel beta umumnya lebih berat dibandingkan dengan resistensi insulin. Namun, ketika keduanya terjadi bersamaan, hiperglikemia semakin meningkat dan mempercepat perkembangan penyakit (Galicia-Garcia *et al.*, 2020).

Diabetes melitus gestasional merupakan kondisi di mana diabetes atau intoleransi glukosa terdiagnosis pada trimester kedua atau ketiga kehamilan. Pada awal kehamilan, kadar glukosa darah puasa dan acak umumnya lebih rendah dibandingkan dengan kadar normal. Namun, peningkatan yang signifikan pada kadar glukosa darah pada trimester ketiga menjadi indikator utama terjadinya diabetes melitus gestasional (Banday *et al.*, 2020).

#### **2.1.4 Faktor penyebab Diabetes Melitus**

Diabetes sering kali dipicu oleh faktor genetik serta perilaku atau pola hidup individu. Selain itu, faktor lingkungan sosial dan akses terhadap pelayanan kesehatan juga berperan dalam timbulnya penyakit diabetes beserta komplikasinya (Zulkarnain *et al.*, 2021). Faktor-faktor yang

memengaruhi dapat dikelompokkan ke dalam tiga kategori, yaitu sosiodemografi (seperti usia dan jenis kelamin), faktor perilaku (termasuk pola makan, kebiasaan merokok, konsumsi alkohol, dan tingkat aktivitas fisik), serta kondisi klinis (seperti obesitas, faktor genetik, dan stres) (Cahyoajibroto *et al.*, 2023).

### 1. Faktor Usia

Usia sangat berpengaruh terhadap kejadian diabetes mellitus, di mana semakin bertambahnya usia seseorang, semakin besar pula kemungkinan untuk mengembangkan diabetes mellitus tipe II (Sari, 2016). Seiring bertambahnya usia, terjadi perubahan dalam metabolisme karbohidrat dan mekanisme pelepasan insulin yang dipengaruhi oleh kadar glukosa dalam darah. Kondisi ini dapat mengganggu proses pengaliran glukosa ke dalam sel-sel tubuh akibat pengaruh insulin yang menurun (Dewantari & Sukraniti, 2020).

### 2. Jenis kelamin

Hormon insulin yang dihasilkan oleh sel beta pankreas berperan dalam mengatur metabolisme glukosa dalam tubuh. Ketika kadar lemak dalam darah meningkat akibat konsumsi makanan yang mengandung kolesterol, insulin akan lebih banyak digunakan untuk mengurai lemak tersebut. Akibatnya, jumlah insulin yang tersedia untuk mengatur metabolisme gula dalam darah menjadi tidak cukup (Amra, 2018). Baik pria maupun wanita memiliki risiko yang setara untuk menderita diabetes mellitus apabila pola makan yang diterapkan tidak sehat (Mulyani, 2020).

### 3. Faktor perilaku/gaya hidup

Baik pria maupun wanita memiliki risiko yang setara untuk menderita diabetes mellitus apabila pola makan yang diterapkan tidak sehat (Rani & Mulyani, 2021). Tingginya prevalensi penderita diabetes mellitus di Indonesia dipengaruhi oleh kebiasaan makan yang cenderung mengonsumsi karbohidrat berlebihan serta ketidakseimbangan antara asupan makanan dan kebutuhan energi. Jika

pola makan yang tidak teratur ini berlanjut, maka risiko terjadinya diabetes mellitus akan semakin meningkat (Nurjana & Veridiana, 2019). Kurangnya aktivitas fisik dapat menyebabkan peningkatan kadar insulin, yang pada gilirannya menurunkan kadar gula darah. Pada individu yang jarang berolahraga, nutrisi yang dikonsumsi tidak diubah menjadi energi, tetapi justru disimpan dalam tubuh sebagai lemak dan gula (Sari & Purnama, 2019).

#### 4. Merokok dan konsumsi alkohol

Merokok dapat meningkatkan risiko terkena diabetes mellitus sebesar 1,38 kali (95% CI 1,28-1,49) pada perokok aktif, dan 1,19 kali (95% CI 1,09-1,31) pada mantan perokok, jika dibandingkan dengan individu yang tidak merokok (Kartika Irnayanti dan Krisnawati Bantas, 2021). Paparan nikotin dan bahan kimia berbahaya lainnya dalam rokok dapat mengurangi sensitivitas insulin. Nikotin meningkatkan kadar hormon katekolamin dalam tubuh, seperti adrenalin dan noradrenalin. Efek yang muncul akibat pelepasan adrenalin tersebut meliputi peningkatan tekanan darah, detak jantung, kadar glukosa darah, serta frekuensi pernapasan (Kusnadi *et al* ., 2017).

Konsumsi alkohol (dalam bentuk etanol) dapat meningkatkan sintesis asam lemak di hati. Etanol mengganggu sistem regulasi yang diperlukan untuk meningkatkan oksidasi asam lemak dan merangsang aktivasi sistem yang mendorong sintesis asam lemak. Hal ini memicu respon stres pada retikulum endoplasma sel. Respon stres dari retikulum endoplasma tersebut juga dapat meningkatkan kemungkinan terjadinya apoptosis (kematian sel) pada sel hati (hepatosit). Akumulasi lemak di hati dan kematian sel hati dapat memicu pankreas untuk menghasilkan lebih banyak insulin, namun penurunan sensitivitas sel terhadap insulin akan terjadi, yang pada

akhirnya mengarah pada resistensi insulin. Kondisi ini menjadi faktor utama dalam perkembangan diabetes mellitus (Ayu *et al* ., 2017).

#### 5. Obesitas

Obesitas memiliki kaitan yang kuat dan signifikan dengan terjadinya diabetes mellitus tipe II (Rani & Mulyani, 2021). Obesitas merupakan faktor yang dapat meningkatkan risiko terjadinya resistensi insulin. Pada individu dengan kegemukan, peningkatan jumlah jaringan lemak menyebabkan tubuh dan otot menjadi lebih resisten terhadap insulin, terutama apabila lemak terakumulasi di area perut (obesitas sentral). Akumulasi lemak ini mengganggu fungsi insulin, sehingga glukosa tidak dapat memasuki sel dan malah menumpuk dalam darah. Tubuh yang cenderung gemuk akan menyimpan lebih banyak lemak yang tidak terbakar, mengakibatkan kekurangan insulin untuk mengatur metabolisme karbohidrat. Kondisi ini meningkatkan potensi terjadinya diabetes mellitus tipe II (Wu & Ballantyne, 2020).

#### 6. Genetik

Faktor keturunan memiliki pengaruh yang signifikan terhadap risiko terjadinya diabetes mellitus. Seseorang yang memiliki riwayat keluarga dengan penderita diabetes mellitus memiliki kemungkinan empat kali lebih besar untuk mengidap penyakit ini dibandingkan dengan mereka yang tidak memiliki riwayat keluarga tersebut (Rani & Mulyani, 2021). Individu yang memiliki keluarga dengan riwayat diabetes mellitus cenderung memiliki kemungkinan lebih besar untuk mengidap penyakit ini pada usia yang lebih tua. Para pakar berpendapat bahwa risiko seseorang untuk menderita diabetes mellitus akan meningkat jika salah satu atau kedua orangtuanya juga mengidap penyakit yang sama (Trisda & Bakri, 2021). Faktor genetik dan riwayat keluarga memiliki peran penting dalam menentukan kecenderungan seseorang untuk mengidap diabetes mellitus tipe 2. Melalui pengaruhnya terhadap sensitivitas insulin dan fungsi sel beta

pankreas, faktor genetik dapat berkontribusi pada munculnya resistensi insulin dan kekurangan produksi insulin (Ojo *et al* ., 2023).

#### 7. Hipertensi

Tekanan Tekanan darah yang tinggi dapat menghambat distribusi gula ke dalam sel, menyebabkan penumpukan gula dan kolesterol dalam aliran darah. Sebaliknya, jika tekanan darah berada dalam kisaran normal, kadar gula darah akan tetap terkontrol karena insulin berfungsi mengatur sistem renin-angiotensin. Jumlah insulin yang cukup dapat membantu mempertahankan tekanan darah dalam batas normal. Tekanan darah di atas 120/90 mmHg dapat menggandakan risiko diabetes dibandingkan dengan individu yang memiliki tekanan darah normal (Isnaini & Ratnasari, 2018). Hipertensi dapat mempengaruhi perkembangan diabetes melitus melalui penebalan dinding arteri yang menyebabkan penyempitan diameter pembuluh darah. Penebalan ini akan menghambat aliran glukosa dari darah ke sel-sel tubuh (Isnaini & Ratnasari, 2018).

#### 8. Dislipidemia

Dislipidemia adalah kondisi kelainan metabolisme lipid yang dapat menjelaskan mengapa penderita diabetes melitus tipe 2 (DM tipe 2) lebih berisiko terkena penyakit jantung koroner (PJK). Kondisi ini ditandai dengan peningkatan kadar kolesterol total, trigliserida, dan LDL (*Low Density Lipoprotein*), serta penurunan kadar HDL (*High Density Lipoprotein*). Dislipidemia dapat mempercepat pembentukan plak aterosklerosis, yang pada gilirannya meningkatkan risiko berbagai penyakit kardiovaskular (Gayatri *et al* ., 2020).

### 2.1.5 Gejala Diabetes Melitus

Gejala diabetes melitur antara lain sebagai berikut :

#### 1. Poliuri (sering buang air kecil )

Seringnya buang air kecil, terutama di malam hari (poliuria), dapat disebabkan oleh kadar gula darah yang melebihi ambang ginjal ( $>180$

mg/dl), yang mengakibatkan gula dikeluarkan melalui urin. Untuk mengurangi konsentrasi urin, tubuh berusaha menyerap air sebanyak mungkin, yang menyebabkan keluaran urin dalam jumlah besar dan sering buang air kecil. Pada kondisi normal, jumlah urin yang dikeluarkan sekitar 1,5 liter per hari, namun pada penderita diabetes mellitus (DM) yang tidak terkontrol, jumlah tersebut bisa meningkat hingga lima kali lipat. Selain itu, penderita sering merasakan haus yang berlebihan dan cenderung mengonsumsi banyak air (polidipsia). Proses ekskresi urin ini dapat menyebabkan dehidrasi, yang kemudian memicu tubuh untuk merangsang rasa haus, sehingga penderita merasa perlu minum lebih banyak, terutama air dingin, manis, dan segar (Zulkarnain *et al.*, 2021).

## 2. Polifagi (sering merasa lapar)

Peningkatan nafsu makan (polifagia) pada penderita diabetes mellitus (DM) terjadi karena gangguan pada insulin, yang menyebabkan gula tidak dapat diserap dengan baik ke dalam sel tubuh, mengakibatkan produksi energi berkurang. Kondisi ini membuat penderita merasa lemas dan kekurangan tenaga. Selain itu, kekurangan gula di dalam sel-sel tubuh menyebabkan otak mengira bahwa kekurangan energi disebabkan oleh kurangnya asupan makanan, sehingga tubuh merespons dengan memicu rasa lapar untuk meningkatkan konsumsi makanan (Zulkarnain *et al.*, 2021).

## 3. Berat badan menurun

Ketika tubuh tidak dapat memperoleh energi yang cukup dari gula karena kekurangan insulin, tubuh akan beralih untuk menggunakan lemak dan protein sebagai sumber energi. Pada penderita diabetes mellitus (DM) yang tidak terkontrol, proses pengeluaran urine dapat menyebabkan hilangnya sekitar 500 gram glukosa setiap 24 jam, yang setara dengan kehilangan sekitar 2000 kalori per hari. Gejala lain yang sering muncul, terutama sebagai akibat dari komplikasi, termasuk kaki kesemutan, rasa gatal, atau luka yang sulit sembuh. Pada wanita,

gejala ini bisa disertai dengan gatal pada area selangkangan (pruritus vulva), sementara pada pria, ujung penis dapat terasa nyeri (balanitis) (Simatupang, 2017).

### **2.1.6 Diagnosis Diabetes Melitus**

Menurut *American Diabetes Association* (ADA), terdapat beberapa metode untuk mendiagnosis diabetes, dan setiap metode biasanya perlu dilakukan pengulangan pada hari berikutnya untuk memastikan hasil diagnosis (ADA, 2024). Beberapa pemeriksaan yang dapat dilakukan untuk mendiagnosis diabetes mellitus antara lain pemeriksaan gula darah sewaktu (GDS), gula darah puasa (GDP), gula darah 2 jam setelah makan (GD2PP), HbA1c, dan tes toleransi glukosa oral (TTGO) (Zulkarnain *et al.*, 2021). Diagnosis yang ditegakkan oleh *American Diabetes Association* yaitu :

1. Gula darah sewaktu  $>200$  mg/dl. Tes ini merupakan pemeriksaan darah yang dilakukan kapan saja sepanjang hari, terutama saat Anda mengalami gejala diabetes yang berat.
2. Tingkat gula darah puasa yang lebih dari 126 mg/dl menunjukkan adanya kelainan. Puasa di sini berarti tidak mengonsumsi makanan atau minuman apapun (kecuali air) selama minimal 8 jam sebelum tes dilakukan. Pemeriksaan ini umumnya dilakukan pada pagi hari, sebelum waktu sarapan.
3. Tes Toleransi Glukosa Oral (OGTT) dengan hasil lebih dari 200 mg/dl menunjukkan kadar glukosa darah yang tinggi. Tes ini dilakukan selama dua jam untuk mengukur kadar glukosa, baik sebelum maupun dua jam setelah konsumsi minuman manis khusus. Hasil tes ini memberikan gambaran kepada dokter tentang bagaimana tubuh mengolah gula.
4. Tes HbA1c  $> 6,5\%$  mengukur rata-rata kadar glukosa darah selama dua hingga tiga bulan terakhir.
5. Pradiabetes merujuk pada kondisi di mana kadar glukosa darah puasa berada dalam kisaran 100 mg/dl hingga 125 mg/dl (IFG); atau kadar glukosa darah dua jam setelah makan berada dalam rentang 140 mg/dl

hingga 199 mg/dl (IGT); atau kadar HbA1c tercatat antara 5,7% hingga 6,4%.

### **2.1.7 Terapi Farmakologi**

Pengobatan menggunakan obat-obatan pada pasien diabetes memiliki peran yang sangat vital dalam mengatur kadar gula darah, sehingga kadar tersebut dapat tetap terkendali selama proses penyembuhan luka. Dengan pengendalian gula darah yang efektif, tahap dan proses penyembuhan luka pada pasien diabetes dapat berjalan dengan optimal (Marselin *et al* ., 2021). Terapi farmakologis terdiri dari obat oral dan bentuk suntikan (Kemenkes, 2020).

#### **1. Sulfonilurea**

Sulfonilurea bekerja dengan merangsang pelepasan insulin melalui penghambatan saluran kalium yang sensitif terhadap ATP pada membran sel  $\beta$  pankreas. Penghambatan ini menyebabkan depolarisasi membran sel, yang memungkinkan ion kalsium masuk, sehingga memicu translokasi butiran insulin ke permukaan sel. Proses ini meningkatkan sekresi insulin tanpa bergantung pada kadar glukosa. Insulin yang dihasilkan kemudian dialirkan melalui vena porta ke hati, di mana ia mengurangi produksi glukosa. Salah satu kelemahan terapi sulfonilurea adalah ketidakmampuannya merangsang pelepasan insulin pada kadar glukosa yang sangat tinggi, yang dikenal dengan istilah toksitas glukosa. Beberapa efek samping yang umum terjadi antara lain hipoglikemia dan peningkatan berat badan (Chisholm - Burns, 2022).

#### **2. Meglitinida**

Meglitinida memiliki onset aksi yang lebih cepat dan durasi yang lebih pendek dibandingkan sulfonilurea. Obat ini memberikan efek farmakologis dengan cara berinteraksi pada saluran kalium sensitif ATP pada sel  $\beta$ , meskipun pengikatan terjadi pada reseptor yang berbeda namun berdekatan dengan reseptor tempat sulfonilurea

berikatan. Keunggulan utama dari sekretagog nonsulfonilurea ini adalah kemampuannya menurunkan kadar glukosa darah setelah makan (Chisholm -Burns, 2022).

### 3. Metformin

Metformin bekerja menurunkan kadar glukosa darah dengan meningkatkan sensitivitas tubuh terhadap insulin, tanpa mempengaruhi produksi insulin itu sendiri. Cara kerjanya melibatkan pengurangan produksi glukosa oleh hati (glukoneogenesis) dan peningkatan penyerapan glukosa pada jaringan perifer. Metformin merupakan obat pertama yang sering diresepkan untuk sebagian besar pasien dengan diabetes melitus tipe 2. Penggunaan metformin dapat dilanjutkan atau dikombinasikan dengan obat hipoglikemik oral lain atau insulin, selama obat-obat tersebut dapat ditoleransi dan tidak terdapat kontraindikasi (Kemenkes RI, 2020).

### 4. Thiazolidinedion (TZD)

Thiazolidinedion (TZD) diketahui dapat meningkatkan sensitivitas insulin dengan cara merangsang reseptor gamma yang diaktifkan oleh proliferator peroksisom (PPAR- $\gamma$ ). Aktivasi reseptor ini pada akhirnya meningkatkan sensitivitas insulin dan mengurangi kadar asam lemak dalam plasma. Sebagai terapi tunggal, TZD dapat menurunkan kadar glukosa puasa darah (FPG) sekitar 60 hingga 70 mg/dL (3,3–3,9 mmol/L), sementara dampaknya terhadap HbA1c dapat mengurangi hingga 1,5% (0,015; 17 mmol/mol Hgb) (Chisholm -Burns, 2022).

## 2.1.8 Terapi Non-Farmakologi

### 1. Terapi Nutrisi

Terapi nutrisi dianggap sebagai bagian yang sangat penting dalam pengelolaan diabetes melitus (DM) serta pendidikan manajemen diri. Pada pasien diabetes tipe 1 dan tipe 2 yang mengonsumsi insulin saat makan, fokus utama terapi nutrisi adalah mencocokkan dosis insulin yang optimal dengan asupan karbohidrat, sambil memastikan

keseimbangan yang sehat. Pada pasien DM tipe 2, fokus utamanya adalah pengendalian porsi makanan serta pengelolaan kadar glukosa darah, tekanan darah, dan profil lipid melalui pembatasan asupan karbohidrat, lemak jenuh, natrium, dan kalori secara individual (Chisholm -Burns, 2022).

## 2. Diet

Penurunan berat badan yang moderat pada pasien dengan diabetes tipe 2 terbukti dapat mengurangi risiko kardiovaskular, serta menunda atau mencegah berkembangnya diabetes pada individu dengan pradiabetes. Dalam Program Pencegahan Diabetes, pendekatan ini dilakukan dengan memperkirakan jumlah kalori harian yang dibutuhkan untuk mempertahankan berat badan saat ini, kemudian mengurangi 500 hingga 1000 kalori per hari (sekitar 2100–4200 kJ/hari), tergantung pada berat badan awal pasien (Chisholm -Burns, 2022).

## 3. Aktivitas fisik

Aktivitas fisik yang teratur dapat meningkatkan pengendalian kadar glukosa darah dengan cara meningkatkan sensitivitas insulin. Bagi individu dengan riwayat gaya hidup yang kurang aktif, inisiasi aktivitas fisik harus dimulai dengan peningkatan kegiatan yang sederhana. Target aktivitas fisik yang direkomendasikan untuk pasien dengan diabetes tipe 2 mencakup 150 menit per minggu untuk latihan aerobik dengan intensitas sedang hingga berat, yang dilakukan minimal 3 hari dalam seminggu tanpa jeda lebih dari 2 hari berturut-turut antara sesi latihan. Selain itu, disarankan juga untuk melakukan latihan ketahanan dengan intensitas sedang hingga berat setidaknya 2 hingga 3 hari dalam seminggu (Chisholm -Burns, 2022).

## 4. Penilaian dan Perawatan psikologis

Kesehatan mental dapat mempengaruhi kemampuan pasien dalam menjalankan tugas-tugas perawatan untuk mengelola diabetes melitus (DM). Oleh karena itu, dokter perlu memasukkan penilaian dan perawatan psikologis sebagai bagian dari perawatan rutin. Asosiasi

Diabetes Amerika (ADA) merekomendasikan skrining psikologis yang berkelanjutan, yang mencakup penilaian sikap pasien terhadap DM, harapan terkait pengelolaan medis dan hasil pengobatan, kondisi mood dan afek, kualitas hidup secara umum maupun yang berkaitan dengan diabetes, serta sumber daya finansial, sosial, dan emosional pasien. Pasien yang menunjukkan manajemen diri yang kurang baik perlu menjalani skrining untuk mendeteksi adanya stres terkait diabetes, depresi, kecemasan, gangguan makan, dan/atau gangguan kognitif (Chisholm -Burns, 2022).

#### 5. Imunisasi

Vaksinasi influenza tahunan disarankan untuk semua pasien dengan diabetes melitus (DM) yang berusia 6 bulan atau lebih. Vaksin pneumokokus dengan vaksin konjugat 13-valen direkomendasikan untuk anak-anak sebelum usia 2 tahun. Vaksin polisakarida 23-valen disarankan sebagai vaksinasi sekali seumur hidup bagi pasien DM yang berusia antara 2 hingga 64 tahun. Untuk pasien yang berusia 65 tahun atau lebih, vaksin polisakarida pneumokokus harus diberikan, terlepas dari riwayat vaksinasi sebelumnya. Keputusan apakah pasien perlu menerima dosis vaksin konjugat 13-valen pneumokokus sebelum dosis polisakarida 23-valen ditentukan melalui diskusi klinis bersama penyedia layanan kesehatan. Vaksinasi hepatitis B sebanyak 2 atau 3 dosis dianjurkan untuk pasien berusia 18 hingga 59 tahun yang belum divaksinasi. Untuk pasien berusia lebih dari 60 tahun, vaksinasi hepatitis B juga dapat dipertimbangkan. Vaksinasi tambahan seperti zoster, human papilloma virus (HPV), serta vaksinasi tetanus, difteri, dan pertusis juga disarankan oleh Komite Penasihat Praktik Imunisasi untuk individu dengan diabetes, sama halnya dengan rekomendasi untuk orang tanpa diabetes (Chisholm - Burns, 2022).

## 2.2 Daun salam (*Syzygium polyanthum*)

Daun salam (*Syzygium polyanthum*) merupakan nama ilmiah dari tanaman ini. Di berbagai daerah di Indonesia, daun salam dikenal dengan sebutan yang berbeda, seperti Ubar Serai di Sumatera, Salam di Jawa, Sunda, dan Madura, serta Kastolam di Sumenep dan Kangean. Tanaman ini umumnya tumbuh secara alami di hutan dan daerah pegunungan, namun juga dapat ditemukan di wilayah dataran rendah hingga ketinggian mencapai 1400 mdpl. Saat ini, masyarakat mulai membudidayakan daun salam dengan menanamnya di sekitar rumah (Harismah, 2017). Secara umum, tanaman salam dimanfaatkan sebagai rempah dapur karena memiliki aroma khas yang dapat meningkatkan cita rasa masakan. Selain itu, tanaman ini sering digunakan oleh masyarakat sebagai obat alternatif. Secara tradisional, daun salam digunakan untuk mengatasi gangguan seperti asam urat, kolesterol tinggi, radang lambung, stroke, serta memperlancar peredaran darah. Penggunaan tanaman ini sebagai obat didasari oleh kandungan senyawa aktif yang terdapat dalam tanaman tersebut, yang termasuk dalam kategori metabolit sekunder hasil proses biogenesis metabolic primer (Erwan & Parbuntari, 2023). Senyawa organik yang diproduksi oleh tumbuhan dan berperan sebagai sumber senyawa obat dikenal sebagai metabolit sekunder. Tanaman salam memiliki berbagai bagian yang dapat dimanfaatkan, antara lain kulit batang, akar, daun, dan buah. Akar dan buahnya dapat digunakan untuk mengatasi efek mabuk akibat alkohol, sementara daun salam dapat dikonsumsi untuk mengobati berbagai penyakit, seperti infeksi, maag, diare, diabetes mellitus, hipertensi, dan kolesterol (smail & Wan Ahmad, 2019).

### 2.2.1 Klasifikasi daun salam (*Syzygium polyanthum*)



**Gambar 2.** 2 Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) (Anggraini et al ., 2020)

Berikut ini klasifikasi tanaman salam :

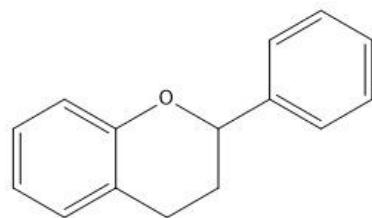
<i>Kingdom</i>	: <i>Plantae</i>
<i>Divisi</i>	: <i>Spermatophyta</i>
<i>Subdivisi</i>	: <i>Angiospermae</i>
<i>Class</i>	: <i>Dicotyledoneae</i>
<i>Ordo</i>	: <i>Myrales</i>
<i>Family</i>	: <i>Myrtaceae</i>
<i>Genus</i>	: <i>Syzygium</i>
<i>Species</i>	: <i>Syzygium polyanthum (Wight)</i>

### **2.2.2 Kandungan Daun Salam (*Syzygium polyanthum*)**

Tanaman salam mengandung sekitar 0,2% minyak atsiri yang umumnya memiliki sifat antimikroba, analgesik, serta dapat meningkatkan kemampuan fagositosis. Daun merupakan salah satu bagian dari tanaman salam yang diketahui memiliki aktivitas farmakologis. Ekstrak dari daun salam terbukti mengandung berbagai senyawa aktif seperti flavonoid (kuersetin, myrcetin), senyawa fenolik, saponin (jenis triterpenoid), terpenoid, alkaloid, glikosida, seskuiterpen, sitral, lakton, minyak atsiri (seperti salamol dan eugenol), karbohidrat, serta tanin (Mutia Rissa, 2022). Kandungan-kandungan tersebut berperan sebagai fitofarmaka karena memiliki berbagai efek biologis, antara lain sebagai antioksidan, antidiabetes, antimikroba, antihipertensi, antitumor, antidiare, penghambat enzim asetilkolinesterase, dan inhibitor lipase (Mutia Rissa, 2022). Daun salam juga kaya akan berbagai jenis vitamin, antara lain vitamin C, A, E, B6, thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B12, dan asam folat. Tidak hanya itu, daun salam juga mengandung sejumlah mineral penting seperti selenium, magnesium, kalsium, seng, besi, fosfor, natrium, dan kalium (Harismah, 2017).

### 2.2.3 Aktivitas Farmakologis

Daun salam memiliki berbagai manfaat, salah satunya sebagai penambah rasa pada masakan. Fungsi utama daun salam adalah sebagai bumbu dapur yang dapat digunakan pada makanan berkuah maupun tidak. Cukup dengan menambahkan dua hingga tiga helai daun salam, baik yang kering maupun segar, masakan akan menjadi lebih harum dan lezat. Perlu dicatat, daun salam segar lebih harum dibandingkan daun salam kering, karena sebagian minyak atsiri yang terkandung dalam daun kering sudah menguap (Meldawati, 2022). Selain sebagai bumbu masakan, daun salam juga memiliki berbagai manfaat untuk kesehatan. Daun salam dapat digunakan sebagai pengobatan alternatif untuk mengurangi dislipidemia dengan cara menghambat penyerapan lemak, menurunkan kadar LDL melalui efek antioksidan yang dimilikinya yang mampu mengurangi ekskresi apo B-100 ke dalam usus, serta menurunkan kadar asam urat berkat kandungan fluoretin. Selain itu, daun salam juga berperan dalam menurunkan kadar gula darah dengan cara menghambat penyerapan glukosa di usus dan meningkatkan pengambilan glukosa oleh otot (Anggraini *et al.*, 2020). Flavonoid memiliki kemampuan untuk mengatasi diabetes dengan berfungsi sebagai antioksidan, yang mampu menetralisir radikal bebas dan menghentikan reaksi yang disebabkan oleh radikal bebas tersebut. Selain itu, flavonoid juga berperan dalam menghambat aktivitas enzim alfa-glukosidase yang terlibat dalam metabolisme karbohidrat (Lolok *et al.*, 2020). Flavonoid adalah metabolit sekunder yang tergolong dalam senyawa polifenol dan secara alami ditemukan dalam tanaman. Struktur kimianya terdiri dari dua cincin aromatik (benzena) yang masing-masing memiliki enam atom karbon, yaitu cincin A dan cincin B, yang terhubung melalui rantai tiga atom karbon (C3) (Cahyana & Adiyanti, 2021).



**Gambar 2. 3** Struktur Kimia Flavonoid (Safe *et al.*, 2021)

Pada penelitian yang dilakukan oleh (Parisa *et al.*, 2019) hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak daun salam (*syzygium polyanthum*) efektif menurunkan kadar gula darah dan kadar insulin kepada tikus albino (*rattus norvegicus*) strain wistar yang diinduksi menggunakan Human Insulin (ip) sebanyak 1,8 IU/kgBB dan glukosa secara oral selama 14 hari. Sebesar 50 mg/kgBB dosis ekstrak daun salam (*syzygium polyanthum*) mampu menurunkan kadar gula darah hingga 8% dari kadar awal sebelum intervensi, sedangkan dosis tertinggi 200 mg/kgBB mampu menurunkan kadar gula darah hingga 22% dalam kurun waktu 14 hari. Selain itu, ekstrak daun salam pada dosis 50 mg, 100 mg, dan 200 mg juga terbukti efektif dalam menurunkan kadar insulin pada model tikus hiperglikemia. Dosis minimal 50 mg/kgBB dapat menurunkan kadar insulin hingga 7,9% dari kadar awal sebelum intervensi, sementara dosis tertinggi 200 mg/kgBB mampu menurunkan kadar insulin hingga 24% dalam 14 hari.

### 2.3 Ekstaksi

Metode yang sering digunakan untuk mengisolasi senyawa aktif antioksidan dari tanaman adalah ekstraksi pelarut. Teknik ini memanfaatkan pelarut untuk memisahkan komponen-komponen dari campuran dan mengeluarkan senyawa aktif dari sampel. Pemilihan pelarut didasarkan pada kemampuannya untuk melarutkan zat aktif dalam jumlah optimal, sehingga menghasilkan ekstrak yang kaya akan berbagai komponen kimia. Dasar prinsip metode ini adalah distribusi zat terlarut antara dua pelarut yang tidak saling larut, dengan perbandingan tertentu (Susanty *et al.*, 2016).

#### 1. Maserasi

Proses ekstraksi dengan teknik maserasi dilakukan melalui beberapa kali pengocokan atau pengadukan pada suhu ruang. Metode ini memiliki keuntungan karena sederhana dan tidak memerlukan pemanasan, sehingga mengurangi kemungkinan kerusakan atau penguraian bahan alam. Pemilihan pelarut didasarkan pada kelarutan dan polaritasnya, yang mempermudah pemisahan komponen bahan alam dalam sampel. Proses maserasi yang berlangsung lama dan dalam keadaan diam memungkinkan banyak senyawa terestraksi dengan efektif (Susanty *et al.*, 2016). Metode ini dimulai dengan memasukkan serbuk tanaman dan pelarut yang sesuai ke dalam wadah inert yang tertutup rapat pada suhu kamar. Proses ekstraksi dihentikan ketika tercapai kesetimbangan antara konsentrasi senyawa dalam pelarut dan dalam sel tanaman. Setelah proses ekstraksi selesai, pelarut dipisahkan dari sampel melalui penyaringan (Pagalla, 2024).

## 2. Perlakuan

Ekstraksi perkolasian dilakukan dengan cara mengalirkan cairan pelarut melalui serbuk simplisia yang telah dibasahi sebelumnya. Cairan pelarut mengalir dari atas ke bawah melalui serbuk, sehingga dapat melarutkan zat aktif dalam sel-sel hingga mencapai kondisi jenuh. Proses ekstraksi perkolasian dilakukan pada suhu ruang ( $30^{\circ}\text{C}$ ), yang bertujuan untuk meningkatkan efisiensi ekstraksi dengan mengurangi konsumsi energi dan mengontrol suhu selama proses tersebut (Pagalla, 2024).

## 3. Refluks

Metode refluks adalah teknik ekstraksi yang efektif, ekonomis, dan mudah diterapkan dalam skala industri. Dibandingkan dengan ekstraksi menggunakan maserasi atau soxhlet, metode ini menghasilkan rendemen yang lebih tinggi karena penggunaan panas yang membantu melarutkan senyawa aktif yang terdapat dalam simplisia (Pagalla, 2024).

## 4. Soxhlet

Metode ini dilakukan dengan meletakkan sampel di dalam kertas saring, kemudian ditempatkan di atas labu dan di bawah kondensor. Pelarut yang sesuai dimasukkan ke dalam labu, dan suhu penangas diatur di bawah suhu

reflux. Ekstraksi dengan metode soxhlet memiliki keuntungan, seperti proses ekstraksi yang bersifat kontinu, penggunaan pelarut yang efisien, dan waktu ekstraksi yang relatif singkat. Namun, metode ini juga memiliki kelemahan, yaitu senyawa yang bersifat termolabil dapat terdegradasi karena ekstrak yang diperoleh terus-menerus berada pada suhu titik didih (Pagalla, 2024).

#### 2.4 Nanoteknologi

Nanoteknologi mulai berkembang pada tahun 1980-an sebagai hasil dari konvergensi kemajuan eksperimen, seperti penemuan mikroskop pemindaian terowongan pada tahun 1981 dan penemuan fullerene pada tahun 1985 beserta penjelasannya. Nanoteknologi kemudian berkembang menjadi salah satu pencapaian utama dalam sains abad ke-21 (Altammar, 2023). Nanoteknologi adalah cabang ilmu yang mencakup sintesis, rekayasa, dan penggunaan material dengan ukuran antara 1 hingga 100 nm, yang dikenal sebagai nanomaterial. Nanomaterial memiliki sifat permukaan yang berbeda dibandingkan dengan mikromaterial atau material dalam bentuk massal, terutama karena dua alasan utama yaitu nanomaterial yang terdispersi memiliki luas permukaan yang sangat besar dan jumlah partikel per satuan massa yang tinggi, serta proporsi atom yang berada di permukaan nanomaterial lebih tinggi (Joudeh & Linke, 2022).

*Nano-Drug Delivery Systems* (NDDS) merupakan teknologi sistem penghantaran obat yang relatif baru, namun berkembang dengan sangat pesat. Dalam sistem ini, material berukuran nano digunakan untuk mengantarkan obat yang memiliki efek terapeutik aktif ke lokasi yang ditargetkan (Tan *et al.*, 2021). Nanopartikel dan material berstruktur nano merupakan elemen kunci dalam sistem penghantaran obat ini, yang berperan penting dalam pengobatan yang dipersonalisasi dengan meningkatkan formulasi, penargetan, dan pelepasan obat yang terkontrol (Joudeh & Linke, 2022). Sistem ini memungkinkan penghantaran obat ke lokasi yang ditargetkan dengan dosis yang telah ditentukan sebelumnya dan dengan cara yang telah direncanakan. Sebagai hasilnya, bioavailabilitas obat akan meningkat, sementara efek

sampingnya dapat diminimalkan. Obat dapat diserap secara fisik atau kimiawi ke permukaan nanopartikel melalui berbagai metode, atau dapat dimuat ke dalam nanopartikel selama proses produksi (Chen *et al.*, 2014). Sifat obat dan pembawa, seperti kelarutan obat dalam pembawa, berat molekul, interaksi kimia antara obat dan pembawa, serta ukuran pembawa, akan mempengaruhi efektivitas pemuatan obat ke dalam atau pada pembawa (Yadav *et al.*, 2020). Laju pelepasan obat dari nanopartikel dipengaruhi oleh beberapa faktor, yaitu: (1) pelepasan obat yang teradsorpsi pada permukaan nanopartikel, (2) difusi obat dari nanopartikel, dan (3) erosi nanopartikel serta difusi obat darinya. Oleh karena itu, laju pelepasan obat akan dikendalikan oleh proses biodegradasi polimer dan difusi obat. Waktu dan lokasi pelepasan obat dapat disesuaikan melalui komposisi nanopartikel misalnya bahan yang sensitif terhadap suhu dan pH dan rekayasa seperti nanopartikel berlapis atau satu lapis, serta nanokapsul, serta pemahaman yang lebih mendalam mengenai faktor-faktor fisiologis yang terlibat dalam proses tersebut (Klymchenko *et al.*, 2021).

Beberapa penelitian telah menunjukkan keberhasilan sistem penghantaran obat dengan pendekatan nanoteknologi. Pada penelitian (Alfaraj *et al.*, 2024) Keberhasilan penerapan nanoteknologi dengan pengembangan sistem penghantaran obat berbasis *self-nanoemulsifying drug delivery system* (SNEDDS), yang secara signifikan meningkatkan kelarutan, disolusi, dan efektivitas antibakteri dari isotretinoin (ITN) sebagai obat yang memiliki sifat sukar larut. Hasil karakterisasi menunjukkan bahwa formula SNEDDS memiliki homogenitas yang baik serta stabilitas emulsi yang optimal, dengan ukuran droplet kecil, yaitu berkisar antara  $31,87 \pm 1,23$  nm hingga  $115,47 \pm 0,36$  nm. Formula ITN-SNEDDS menunjukkan tingkat pelepasan obat yang jauh lebih tinggi ( $>96\%$  dalam waktu 1 jam) dibandingkan isotretinoin mentah ( $<10\%$  dalam waktu 1 jam). Selain itu, formula ITN-SNEDDS juga menunjukkan kemampuan penghambatan yang signifikan terhadap pertumbuhan berbagai strain *Staphylococcus aureus*, termasuk MRSA (Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*) dan berbagai varian regulator gen aksesoris (Agr), jika dibandingkan dengan isotretinoin mentah. Kemudian

pada penelitian (Al-Samydai *et al.*, 2022) mengungkapkan bahwa formulasi nanofitosom yang terpegilasi dengan 6-gingerol memiliki aktivitas antikanker dan kemampuan mempercepat penyembuhan luka yang lebih baik dibandingkan dengan 6-gingerol dalam bentuk bebas. Ukuran partikel rata-rata nanofitosom tercatat sebesar  $150,16 \pm 1,65$  nm, dengan potensial zeta  $-13,36 \pm 1,266$  mV, dan indeks polidispersitas sebesar  $0,060 \pm 0,050$ . Hasil analisis menggunakan TEM (*Transmission Electron Microscope*) menunjukkan bahwa nanofitosom berisi 6-gingerol berbentuk sferis dengan ukuran yang seragam. Efisiensi enkapsulasi 6-gingerol ke dalam nanofitosom mencapai  $34,54\% \pm 0,035\%$ , dan tetap stabil setelah proses liofilisasi dengan efisiensi enkapsulasi sebesar 33,94% setelah penyimpanan selama satu bulan. Nanofitosom 6-gingerol menunjukkan aktivitas antiproliferasi yang selektif terhadap sel kanker paru-paru, pankreas, dan payudara, dengan tingkat sitotoksitas yang rendah terhadap fibroblas normal. Selain itu, nanofitosom 6-gingerol secara signifikan menurunkan ekspresi penanda inflamasi dan sitokin, serta mempercepat proses penyembuhan luka lebih baik dibandingkan dengan 6-gingerol bebas. Temuan ini mengindikasikan bahwa sistem pengantaran berbasis nanofitosom mampu meningkatkan efektivitas terapeutik dari senyawa 6-gingerol.

#### **2.4.1 Jenis-jenis Nanoteknologi**

Berikut merupakan beberapa jenis nanoteknologi berbasis *carrier* :

1. *Solid Lipid Nanoparticles* (SLN)

*Solid Lipid Nanoparticles* (SLN) adalah jenis nanocarrier berbasis lipid yang pertama kali dikembangkan, terbuat dari lipid padat pada suhu tubuh, dan distabilkan menggunakan pengemulsi. SLN memiliki ukuran submikron, yaitu kurang dari 1000 nm. Namun, SLN juga memiliki beberapa kelemahan, seperti struktur kristalnya yang sempurna, yang menyebabkan efisiensi pemuatkan obat rendah dan berisiko terjadinya pengusiran obat selama proses kristalisasi saat penyimpanan. Selain itu, formulasi ini sering kali menunjukkan pelepasan obat yang cepat pada fase awal (Doktorovová *et al.*, 2016).

2. *Nanostructured Lipid Carriers* (NLC)

*Nanostructured Lipid Carriers* (NLC) adalah tipe kedua dari nanocarrier berbasis lipid, yang terbuat dari kombinasi lipid padat dan cair, serta memiliki struktur matriks yang tidak teratur karena adanya perbedaan komponen penyusunnya. NLC memiliki kemampuan pemuatan obat yang lebih baik dibandingkan dengan *Solid Lipid Nanoparticles* (SLN), karena struktur kristalnya yang tidak sempurna, memungkinkan obat untuk tetap terkandung dengan mencegah proses kristalisasi lipid saat pembuatan dan penyimpanan (Beloqui *et al* ., 2016).

### 3. Nanosuspensi

Nanosuspensi adalah dispersi koloid yang terdiri dari partikel obat submikron, dan umumnya didefinisikan sebagai koloid bifasik yang terdispersi sangat halus, mengandung partikel obat padat dengan ukuran lebih kecil dari 1  $\mu\text{m}$  (Pinar *et al* ., 2023).

### 4. Nanoemulsi

Nanoemulsi adalah jenis emulsi dengan ukuran nano yang dirancang untuk meningkatkan penghantaran zat aktif farmasi. Sistem ini bersifat isotropik dan stabil secara termodinamika, di mana dua cairan yang tidak saling larut dapat dipadukan menjadi satu fase dengan bantuan bahan pengemulsi seperti surfaktan dan ko-surfaktan. Ukuran tetesan nanoemulsi biasanya berkisar antara 20 hingga 200 nm. Perbedaan utama antara emulsi dan nanoemulsi terletak pada ukuran serta bentuk partikel yang terdispersi dalam fase kontinu (Jaiswal *et al* ., 2015).

### 5. Liposom

Liposom adalah struktur yang dapat membentuk strukturnya secara mandiri, terdiri dari satu atau lebih lapisan ganda lipid yang tersusun secara konsentris, yang terdiri dari fosfolipid dan kolesterol, dan dikelilingi oleh air atau larutan penyangga berair. Baik lapisan ganda lipid maupun ruang berair di dalam liposom dapat mengandung

senyawa yang bersifat hidrofobik maupun hidrofilik (Majumdar *et al.*, 2024).

#### 6. Nanofitosom

Fitosom adalah jenis formulasi ekstrak herbal terbaru yang memiliki kemampuan penyerapan dan bioavailabilitas lebih baik dibandingkan ekstrak tanaman biasa. Proses pembentukan fitosom melibatkan pengikatan komponen ekstrak herbal dengan fosfolipid, yang merupakan interaksi utama dalam produksinya, dan dikenal sebagai kompleks fito-fosfolipid. Interaksi ini menghasilkan kompleks yang larut baik dalam air maupun lemak, yang menjadi salah satu keunggulan utama fitosom. Fitosom terbentuk melalui ikatan hidrogen antara polifenol dan fosfolipid. Dengan cara ini, senyawa bioaktif mengikatkan diri pada kepala polar fosfolipid, sehingga menjadi bagian yang terintegrasi dalam biomembran (B. Ghanbarzadeh *et al.*, 2016).

### 2.5 Nanofitosom

Teknologi nanofitosom adalah salah satu bentuk *nanocarrier* yang digunakan dalam mekanisme penghantaran obat untuk meningkatkan bioavailabilitas *nutraceutical* yang berasal dari fitokimia dalam sektor makanan dan farmasi. Sistem ini menggunakan penghantaran vesikular berbasis bahan herbal atau tanaman, yang memiliki kemampuan untuk diserap oleh sistem biologis dengan lebih efisien dibandingkan dengan ekstrak tradisional (Maryana *et al.*, 2016). Nanofitosom, yang merupakan kompleks fosfolipid atau pembawa lapis ganda yang dapat merakit dirinya sendiri dari fosfolipid, dirancang untuk membungkus ekstrak herbal dan fitokonstituen dengan kelarutan air yang rendah ke dalam nanocarrier, guna mengumpulkan kompleks lipofilik. Fitosom terdiri dari dua komponen, yaitu "fito" dan "som". "Fito" merujuk pada bagian bioaktif dari kompleks fitosom yang berasal dari tumbuhan, sementara "som" menggambarkan struktur akhir kompleks yang menyerupai membran sel. Kompleks fitosom ini telah terbukti kompatibel dengan media lipofilik dan hidrofilik (Gaikwad *et al.*, 2021). Dari segi struktur

kimia, fitosom memiliki kemiripan dengan membran sel dan dikenal sebagai mekanisme penghantaran fito-lipid. Pelarut nonpolar yang digunakan dalam produksi fitosom memungkinkan terjadinya interaksi yang optimal antara fosfolipid dan polifenol (S. K. Yadav, 2016). Pembentukan fitosom terjadi melalui ikatan hidrogen (ikatan H), yang merupakan interaksi utama antara bagian polar fosfolipid (yaitu, gugus fosfat) dan bahan bioaktif dalam struktur fitosomal. Secara umum, struktur fitosom memiliki kesamaan dengan liposom ketika terpapar air. Proses pencampuran bahan bioaktif dengan PC dalam rasio tertentu merupakan langkah penting dalam produksi fitosom dan liposom (Gaikwad *et al.*, 2021).



**Gambar 2. 4 Struktur Nanofitosom (Fathi *et al.*, 2023)**

### 2.5.1 Kelebihan Nanofitosom

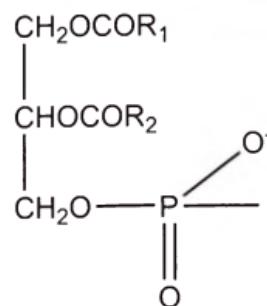
Berikut merupakan beberapa kelebihan dari nanofitosom (Karpuz *et al*., 2020) :

1. Sistem penghantaran nanofitosom dapat meningkatkan bioavailabilitas zat aktif karena memiliki sifat permeabel yang memungkinkan untuk menembus membran yang kaya akan lipid.
2. Senyawa aktif dapat dilindungi dari sekresi pencernaan dan bakteri usus.
3. Kompleks nanofitosom dapat terurai secara hayati.
4. Nanofitosom bekerja dengan durasi yang lebih lama jika dibandingkan dengan obat herbal tradisional.
5. Senyawa aktif dapat dihantarkan dengan efektif ke jaringan sasaran dan dilepaskan dengan baik.

6. Kapasitas penyerapan senyawa aktif lebih tinggi karena adanya konjugasi dengan fosfatidilkolin.
7. Dalam aplikasi topikal, penggunaan fosfatidilkolin dalam formulasi nanofitosom membantu penyembuhan kulit karena kemiripannya dengan struktur membran sel.
8. Nanofitosom dapat menargetkan hati dengan efektif karena kelarutannya yang tinggi dalam empedu.
9. Dosis fitokimia yang dibutuhkan menjadi lebih rendah berkat peningkatan penyerapan dan ketersediaan hayati.
10. Penggunaan fosfatidilkolin dalam formulasi hepatoprotektif memberikan efek sinergis berkat aktivitas hepatoprotektif yang dimiliki oleh fosfatidilkolin.
11. Nanofitosom dianggap aman dan telah disetujui untuk penggunaan farmasi karena memiliki profil toksisitas yang rendah.
12. Nanofitosom stabil dalam bentuk sediaan semipadat berkat sifat hidrofobisitasnya.
13. Kandungan gizi senyawa aktif meningkat karena adanya fosfolipid dalam formulasi nanofitosom.
14. Proses penyusunan formulasi nanofitosom tergolong sederhana.

### **2.5.2 Formula Nanofitosom**

1. Fosfolipid/Fosfatidilkolin



**Gambar 2. 5** Struktur Fosfatidilkolin (HOPE ed VIII, 2017)

Fosfolipid umumnya ditemukan dalam bentuk bubuk putih. Kadang-kadang, fosfolipid tersedia dalam bentuk larutan kloroform atau

metilen klorida yang bening dan hampir tidak berwarna. Fosfolipid tetap stabil dalam bentuk padat jika terlindungi dari paparan oksigen, panas, dan cahaya. Larutan kloroform atau diklorometana juga bersifat stabil. Baik dalam bentuk padat maupun larutan, fosfolipid harus disimpan pada suhu -20°C. Sebagai molekul amfifilik dan aktif permukaan, fosfolipid memiliki kecenderungan tinggi untuk membentuk agregat (fase), baik dalam kondisi kering maupun saat terhidrasi sepenuhnya. Suhu transisi dari keadaan kristal ke bentuk kristal cair (mesomorfik) dikenal sebagai suhu transisi (Tm) (HOPE ed VIII, 2017).

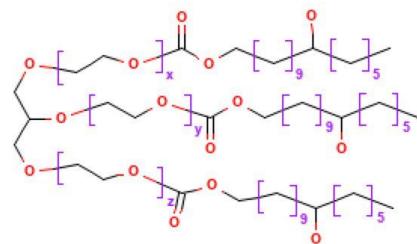
## 2. Diklorometan



**Gambar 2. 6 Struktur Diklorometan (PubChem)**

Diklorometana memiliki berat molekul 84,93 g/mol, merupakan cairan jernih yang memiliki bau manis dan tajam mirip eter. Senyawa ini tidak mudah terbakar, namun pada suhu tinggi dapat menghasilkan asap klorida yang bersifat beracun. Uap diklorometana dapat memiliki efek narkotik pada konsentrasi tinggi. Senyawa ini banyak digunakan sebagai pelarut dan penghilang cat. Jika tidak terpapar uap air pada suhu normal, diklorometana relatif lebih stabil dibandingkan dengan senyawa sejenisnya, seperti kloroform dan karbon tetraklorida (PubChem).

## 3. *Cremophor RH40*



**Gambar 2. 7 Struktur *Cremophor* (Pubchem)**

*Cremophor* RH40 memiliki bentuk pasta setengah padat berwarna putih hingga kekuningan pada suhu 20°C dan mencair pada suhu 30°C. *Cremophor* RH40 merupakan surfaktan yang efektif dalam meningkatkan kelarutan suatu zat. Surfaktan ini dapat larut dengan baik dalam minyak jarak, kloroform, etanol, asam lemak, alkohol lemak, minyak zaitun, serta air (HOPE ed VIII, 2017).

#### 4. n-Heksana



**Gambar 2. 8 Struktur n-Heksana (HOPE ed VIII, 2017)**

n-Heksana adalah cairan yang tidak berwarna, mudah terbakar, dan mudah menguap dengan aroma ringan mirip minyak bumi. Senyawa ini stabil pada suhu serta tekanan normal. Disarankan untuk menyimpan n-heksana dalam wadah yang kedap udara, ditempatkan di area yang sejuk dan memiliki ventilasi baik, serta dijauhkan dari sumber panas atau percikan api. n-Heksana termasuk dalam kelompok hidrokarbon alifatik jenuh dengan struktur rantai lurus, yang dikenal juga sebagai alkana. Versi murni dari bahan ini mengandung sekitar 95-99,5% n-Heksana, sementara sisanya merupakan campuran kecil isomer heksana lain yang bertindak sebagai pengotor. Dalam dunia farmasi, n-Heksana sering digunakan sebagai pelarut, misalnya untuk mengekstraksi

artemisinin dari bahan nabati guna pembuatan bahan aktif farmasi dan tablet oral. Selain itu, n-Heksana juga telah dipelajari untuk aplikasi dalam sediaan transdermal serta sebagai komponen dalam nanopartikel atau mikrosfer untuk sistem penghantaran obat secara terkendali (HOPE ed VIII, 2017).

### **2.5.3 Karakteriasi Nanofitosom**

#### **1. Ukuran Partikel**

Ukuran nanopartikel adalah antara 10-1000 nm (Jafar *et al.*, 2022). Ukuran partikel dan distribusinya dapat mempengaruhi efisiensi pengiriman obat, laju pelepasan obat, serta stabilitas nanopartikel (Purnamasari *et al.*, 2021).

#### **2. Zeta Potensial**

Zeta potensial merupakan parameter yang menggambarkan muatan permukaan partikel dalam suatu sistem koloid, serta digunakan untuk memprediksi kestabilan fisik sistem tersebut dalam jangka panjang. Jika nilai zeta potensial melebihi +30 mV atau -30 mV, sistem tersebut menunjukkan tingkat stabilitas yang tinggi (Rohmah *et al.*, 2019). Nilai zeta potensial semakin tinggi, maka gaya tolak-menolak antar partikel akan semakin besar. Namun, nilai potensial zeta yang mendekati 0 cenderung menghasilkan gaya tarik menarik antar partikel, yang berpotensi menyebabkan pembentukan agregat dan berdampak pada stabilitas yang buruk (Jafar *et al.*, 2024).

#### **3. Polidispersitas Indeks**

Indeks polidispersitas merupakan rasio antara simpangan baku dan rata-rata ukuran partikel atau globul, yang menunjukkan sejauh mana ukuran partikel dalam sediaan tersebut seragam. Semakin kecil nilai indeks polidispersitas, semakin seragam ukuran partikel atau globul yang terdapat dalam sediaan. Nilai indeks polidispersitas yang ideal adalah kurang dari 0,5 (Jafar *et al.*, 2024).

#### **4. Pengujian Morfologi**

Pengujian morfologi dilakukan dengan menggunakan *Transmission Electron Microscope* (TEM) untuk menilai bentuk nanofitosom, yang diharapkan memiliki bentuk bulat sferis (Jafar *et al.*, 2022). Bentuk yang dihasilkan oleh nanofitosom ini dapat mempengaruhi efisiensi enkapsulasi, pemuatan obat, penyerapan sel, pengikatan reseptor, serta potensi dalam penargetan (Huang *et al.*, 2017).