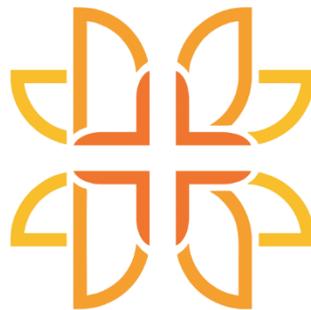


**UJI AKTIVITAS KOMBINASI JUS BUAH PARE (*Momordica charantia* L.) DAN
JUS TOMAT (*Solanum lycopersicum* L.) DALAM MENURUNKAN KADAR
GLUKOSA DARAH PADA MENCIT JANTAN YANG DIINDUKSI ALOKSAN**

SKRIPSI

Ellin Putri Permatasari

191FF04017



Universitas Bhakti Kencana

Fakultas Farmasi

Program Strata I Farmasi

Bandung

2021

LEMBAR PENGESAHAN

UJI AKTIVITAS KOMBINASI JUS BUAH PARE (*Momordica charantia* L.) DAN JUS TOMAT (*Solanum lycopersicum* L.) DALAM MENURUNKAN KADAR GLUKOSA DARAH PADA MENCIT JANTAN YANG DIINDUKSI ALOKSAN

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi persyaratan kelulusan Sarjana Farmasi

Ellin Putri Permatasari

191FF04017

Bandung, 04 Agustus 2021

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

Pembimbing Serta,



(Widhya Aligita, M.Si., Apt)
NIDN. 0401018603



(Apt. Ika Kurnia Sukmawati, M.Si)
NIDN. 0423098102

ABSTRAK**UJI AKTIVITAS KOMBINASI JUS BUAH PARE (*Momordica charantia* L.) DAN JUS TOMAT (*Solanum lycopersicum* L.) DALAM MENURUNKAN KADAR GLUKOSA DARAH PADA MENCIT JANTAN YANG DIINDUKSI ALOKSAN**

Oleh :

Ellin Putri Permatasari**191FF04017**

Diabetes melitus (DM) merupakan sekelompok kelainan metabolik yang semuanya ditandai dengan peningkatan gula darah kronis. Buah pare (*Momordica charantia* L.) dan buah tomat (*Solanum lycopersicum* L.) merupakan tumbuhan yang mempunyai aktifitas sebagai antihiperqlikemia karena adanya kandungan senyawa alkaloid, saponin, triterpenoid, dan flavonoid. Tujuan dari penelitian ini yaitu mengetahui efek antihiperqlikemia dari kombinasi jus pare dan jus tomat pada mencit jantan yang telah diinduksi aloksan. Hewan uji terbagi ke dalam 7 kelompok. Parameter yang diukur yaitu pengukuran kadar glukosa darah yang dilakukan pada hari ke 0, 3, 7, dan 14 dengan metode enzimatik menggunakan glukometer dan rata-rata sel beta pankreas yang mengalami nekrosis. Perolehan data selanjutnya akan dianalisis secara statistik menggunakan ANOVA dan dilanjutkan menggunakan metode Duncan dan LSD. Data uji *LSD* didapatkan hasil bahwa terdapat perbedaan yang bermakna terhadap semua kelompok perlakuan jika dibandingkan dengan kontrol negatif ($P < 0,05$). Berdasarkan uji *LSD* JK1 dan JK2 memiliki perbedaan bermakna terhadap JT1 (jus tunggal pare) dan JT2 (jus tunggal tomat) ($P < 0,05$). penurunan kadar gula darah yang paling baik yaitu kelompok uji kombinasi jus pare dan jus tomat (JK2) dengan dosis secara berturut-turut 17,4 gr/KgBB dan 16,8 gr/KgBB jika dibandingkan jus tunggalnya.

Kata Kunci: diabetes, jus, *Momordica charantia* L, *Solanum lycopersicum* L, sel β pankreas.

ABSTRACT**THE TEST COMBINATION OF BITTER GOURD JUICE (*Momordica charantia* L.) AND TOMATO JUICE (*Solanum lycopersicum* L.) TO REDUCE BLOOD GLUCOSE LEVELS IN MALE MICE INDUCED BY ALLOXAN****By :****Ellin Putri Permatasari****191FF04017**

Diabetes mellitus (DM) is a category of metabolic diseases, characterized by chronically blood glucose level. Bitter gourd (*Momordica charantia* L.) and tomato (*Solanum lycopersicum* L.) are plants that have antihyperglycemic activity because they contain alkaloids, saponins, triterpenoids, and flavonoids. This research intend to discover the antihyperglycemic effect of the combination between bitter gourd juice and tomato juice on male mice that have been induced by alloxan. The test animals were divided into 7 groups. The parameters measured were the measurement of blood glucose levels on days 0, 3, 7, and 14 with the enzymatic method using a glucometer and the average number of pancreatic cells that have necrosis. The data obtained were analyzed statistically by ANOVA and continued with Duncan's multiple range test and LSD. The results of the LSD test showed that there were significant differences in all handled groups when compared to the negative control ($P < 0.05$). Based on the LSD test, JK1 and JK2 had significant differences in JT1 (single juice of bitter gourd) and JT2 (juice of single tomato) ($P < 0.05$). The best reduction in blood glucose levels was found in the combination test group of bitter gourd juice and tomato juice (JK2) with a dose of 17.4 g/KgBW and 16.8 g/KgBW respectively when compared to only one.

Keywords: diabetes, juice, *Momordica charantia* L, *Solanum lycopersicum* L, pancreatic cells.

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kehadirat Allah SWT yang telah melimpahkan segala karunia dan rahmat-Nya sehingga penyusunan laporan tugas akhir yang berjudul : “Uji aktivitas kombinasi jus buah pare (*Momordica charantia* L.) dan jus tomat (*Solanum lycopersicum* L.) dalam menurunkan kadar glukosa darah pada mencit jantan yang diinduksi aloksan” dapat selesai tepat pada waktunya.

Penyusunan laporan tugas akhir ini diajukan sebagai syarat menyelesaikan pendidikan Strata I Farmasi Bhakti Kencana University Bandung, dalam penyusunan laporan tugas akhir ini penulis banyak mendapat bimbingan dan petunjuk dari berbagai pihak. Oleh karena itu, mengucapkan terimakasih kepada :

1. Ibu Widhya Aligita, M.Si., Apt selaku Pembimbing utama dalam penyusunan laporan tugas akhir.
2. Ibu Apt. Ika Kurnia Sukmawati, M.Si selaku Pembimbing serta dalam penyusunan laporan tugas akhir.
3. Seluruh Staff Dosen dan Pihak Akademik Bhakti Kencana University Bandung.
4. Kedua orang tua tercinta ayah H. Akhmad Azhari, S.Pd dan ibu Hj. Ilahiyah, S.Pd.I atas doa, dukungan, motivasi, biaya dan segalanya yang telah diberikan kepada penulis.
5. Kakak-kakakku Eliza dan Elfahmi yang selalu memberikan doa, dukungan, motivasi dan semangat yang luar biasa.
6. Untuk keluarga besar RusdiSquad, Sahabat Ranting Pohonku (Ijah, Nuraini, Merlin, dan Rezva), Sahabat seperjuangan S.Farm (Miftahul Jannah, Febby Dwi C, Desi Nopita S, Utari Citra V), Keluarga Holiday dan teman-teman seperjuangan S1 Matrikulasi angkatan 2019 yang selalu memberikan doa, semangat, motivasi, serta dukungan selama ini.

Penulis juga menyadari bahwa laporan tugas akhir ini jauh dari sempurna, sehingga dengan segala kerendahan hati, penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun untuk memperbaiki laporan tugas akhir ini.

Bandung, Juni 2021

Penulis

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN	iii
ABSTRAK	ii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	v
DAFTAR GAMBAR DAN ILUSTRASI	viii
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR LAMPIRAN	x
DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG	xi
BAB I. PENDAHULUAN	1
I.1. Latar belakang	1
I.2. Rumusan masalah.....	3
I.3. Tujuan dan manfaat penelitian	3
I.4. Hipotesis penelitian	4
I.5. Tempat dan waktu penelitian	4
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	5
II.1. Diabetes Militus.....	5
II.1.1. Definisi Diabetes Militus.....	5
II.1.2. Jenis-Jenis Diabetes Militus	5
II.1.2.1. Diabetes Tipe-1	6
II.1.2.2. Diabetes Tipe-2.....	6
II.1.2.3. Diabetes Kehamilan (Gestational Diabetes)	7
II.1.2.4. Diabetes Tipe Lain	7
II.1.3. Etiologi Dan Patofisiologi Diabetes Militus.....	7
II.1.4. Terapi Farmakologis	8
II.1.4.1. Pemacu Sekresi Insulin (Insulin Secretagogue).....	8
II.1.4.2. Biguanida	9
II.1.4.3. Tiazolidinedion (TZD).....	9
II.1.4.4. Penghambat α -Glukosidase.....	9

II.1.4.5. Penghambat Enzim Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4 inhibitor)	10
II.1.4.6. Penghambat Enzim Sodium Glucose Co-Transporter 2 (SGLT-2 Inhibitor)	10
II.2. Tanaman Pare (<i>Momordica Charantia</i> L.)	11
II.2.1. Taksonomi Dan Deskripsi Pare (<i>Momordica Charantia</i> L.).....	11
II.2.2. Kadungan Tanaman Pare (<i>Momordica Charantia</i> L.).....	12
II.3. Tanaman Tomat (<i>Solanum Lycopersicum</i> L)	13
II.3.1. Taksonomi Dan Deskripsi Tomat (<i>Solanum Lycopersicum</i> L)	13
II.3.2. Kadungan Tanaman Tomat (<i>Solanum Lycopersicum</i> L.).....	14
II.4. Pankreas.....	15
II.5. Aloksan.....	17
BAB III. METODOLOGI PENELITIAN.....	19
BAB IV. PROSEDUR PENELITIAN.....	20
IV.1. Alat Dan Bahan.....	20
IV.1.1. Alat.....	20
IV.1.2. Bahan.....	20
IV.1.3. Hewan Uji	20
IV.2. Prosedur	20
IV.2.1. Pengumpulan Sampel.....	20
IV.2.2. Pengujian Skrinning Fitokimia	20
IV.2.2.1. Uji Alkaloid	21
IV.2.2.2. Uji Flavonoid.....	21
IV.2.2.3. Uji Tanin.....	21
IV.2.2.4. Uji Saponin.....	21
IV.2.2.5. Uji Terpenoid/Steroid.....	21
IV.2.2.6. Uji Fenolik.....	21
IV.2.3. Pembuatan Jus dan Perhitungan Bj Jus.....	22
IV.2.4. Penyiapan Hewan Uji.....	22

IV.2.5. Pembuatan Larutan Aloksan	24
IV.2.6. Pembuatan Suspensi Glibenklamid.....	24
IV.2.7. Pengkondisian mencit DM yang diinduksi Aloksan.....	24
IV.2.8. Terapi Hewan Uji.....	24
IV.2.9. Pengukuran Kadar Glukosa.....	25
IV.2.10. Pengambilan Organ Pankreas	25
IV.2.11. Pembuatan Preparat Histologi Pankreas	25
IV.2.12. Analisis Data	26
BAB V. HASIL DAN PEMBAHASAN	27
V.1. Hasil Penelitian	27
V.1.1. Hasil Skrinning Fitokimia	29
V.1.2. Rata-Rata Penurunan Kadar Glikosa Darah Pada Mencit Sebelum dan Sesudah Perlakuan	27
V.1.3. Grafik Rata-Rata Penurunan Kadar Glukosa Darah pada Mencit Sebelum dan Sesudah Perlakuan	28
V.1.4. Rata-Rata Jumlah Sel B dan Sel Nekrosis Setelah Perlakuan	29
V.1.5. Gambar Hispatologi Sayatan Melintang Pankreas Mencit Model Diabetes Setelah Perlakuan	30
V.2. Pembahasan.....	31
BAB VI. KESIMPULAN DAN SARAN	38
VI.1. Kesimpulan	38
VI.2. Saran	38
DAFTAR PUSTAKA	41
LAMPIRAN	42

DAFTAR GAMBAR DAN ILUSTRASI

Gambar 2.1. <i>Momordica charantia</i> L.....	12
Gambar 2.2. <i>Solanum lycopersicum</i> L	13
Gambar 5.3. Grafik rata-rata penurunan kadar glukosa darah pada mencit sebelum dan sesudah perlakuan.....	29
Gambar 5.5. Sayatan melintang pankreas mencit model diabetes setelah perlakuan..	30

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Hormon-hormon yang diproduksi oleh pulau langerhan.....	16
Tabel 3.1 Komposisi kombinasi jus buah pare dan tomat.....	22
Tabel 3.2 Pengelompokkan hewan berdasarkan perlakuan	23
Tabel 5.1 Hasil skrinning fitokimia jus pare dan jus tomat.....	27
Tabel 5.2 Rata-rata penurunan kadar glukosa darah pada mencit sebelum dan sesudah perlakuan.....	28
Tabel V.3 Rata-rata jumlah sel β dan sel nekrosis setelah perlakuan.....	30

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Pembuatan jus pare dan tomat	42
Lampiran 2. Uji aktivitas kombinasi juice buah pare (<i>momordica charantia</i> L.) Dan tomat (<i>solanum lycopersicum</i> L.) Dalam menurunkan kadar glukosa darah pada mencit jantan yang diinduksi aloksan	43
Lampiran 3. Buah pare (<i>momordica charantia</i> L.)	44
Lampiran 4. Buah tomat (<i>solanum lycopersicum</i> L.)	45
Lampiran 5. Suspensi glibenklamid, juice buah pare (<i>momordica charantia</i> L.) Dan juice buah tomat (<i>solanum lycopersicum</i> L.).....	46
Lampiran 6. Proses uji antidiabetik	47
Lampiran 7. Kadar glukosa darah normal dan diabetes pada mencit	48
Lampiran 8. Pembuatan dan perhitungan dosis aloksan.....	49
Lampiran 8.1. Pembuatan aloksan	49
Lampiran 8.2. Perhitungan dosis aloksan	49
Lampiran 9. Perhitungan dosis glibenklamid	49
Lampiran 10. Perhitungan dosis pemberian terapi	50
L.10.1. Perhitungan dosis jus pare (<i>momordica charantia</i> L.).....	50
L.10.2. Perhitungan dosis jus tomat (<i>solanum lycopersicum</i> L.)	50
Lampiran 11. Selisih rata-rata kadar glukosa darah (mg/dl) (δ)	51
Lampiran 12. Skrinning fitokimia jus pare dan jus tomat	52
Lampiran 13. Lembar identifikasi tumbuhan buah pare	55
Lampiran 14. Lembar identifikasi tumbuhan buah tomat	56
Lampiran 15. Lembar persetujuan etik.....	57
Lampiran 16. Format surat pernyataan bebas plagiasi	58
Lampiran 17. Format surat persetujuan untuk dipublikasi dimedia online	59

DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG

SINGKATAN	NAMA
α	Alfa
β	Beta
BMI	Body Mass Index
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
DKA	Diabetes Ketoasidosis
DM	Diabetes Militus
DPPH	1,1-diphenyl-2-picrylhidrazil
DPP-4	Dipeptidyl peptidase-4
FeCl ₃	Ferric chloride/besi (III) klorida
GFR	Glomerulo filtration rate
GLP-1	Glucagon like peptide 1
HCL	Asam klorida
HHS	Hiperosmolar Hiperglikemia State
H ₂ SO ₄	Asam sulfat
IDDM	Insulin Dependent Diabetes Mellitus
JP	Jus Pare
JT	Jus Tomat
JK1	Jus Kombinasi Pare dan Tomat (1)
JK2	Jus Kombinasi Pare dan Tomat (2)
KN	Kontrol Negatif
KP	Kontrol Positif
MODY	Maturity onset diabetes of youth
Mg	Magnesium
Nacl	Natrium klorida
PG	Pembanding Glibenklamid
PTM	Penyakit Tidak Menular
PM	Penyakit menular/metabolic
PPAR- γ	Reseptor pengaktifan proliferasi peroksisom gamma
SGLT-2	Sodium Glucose co-Transporter 2

BAB I. PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang

Indonesia pada saat ini tengah menghadapi masalah kesehatan masyarakat yang cukup besar salah satunya penyakit tidak menular (PTM). Secara epidemiologi hal ini ditandai dengan adanya perubahan pola penyakit yang cenderung dari penyakit menular menurun ke penyakit tidak menular yang secara global meningkat di dunia, penyakit diabetes melitus (DM) dan penyakit metabolik (PM) merupakan kasus terbanyak di Indonesia yang menduduki sepuluh besar penyakit penyebab kematian secara nasional (Toharin et al., 2015).

Penyakit diabetes merupakan penyakit kronis serius dimana tubuh tidak dapat secara efektif menggunakan insulin yang dihasilkannya. Hal ini disebabkan karena pankreas tidak dapat menghasilkan cukup insulin atau hormon yang mengatur glukosa darah. Penyakit diabetes ini menjadi salah satu dari keempat penyakit tidak menular yang menjadi target prioritas untuk di tindak lanjuti dan menjadi masalah kesehatan yang penting bagi masyarakat. Selama beberapa dekade terakhir terjadinya peningkatan jumlah kasus dan prevalensi diabetes (PUSDATIN, 2018).

Menurut data WHO bahwa pada tahun 2004 angka kejadian PTM sebesar 48,30%, sedikit lebih besar jika dibandingkan dengan angka kejadian PM yaitu berkisar 47,50%. sehingga, sebesar 63,50% penyakit tidak menular (PTM) menjadi penyebab nomor satu kematian didunia. Diperkirakan pada tahun 2014 secara global, sekitar 422 juta jiwa mengalami penyakit diabetes, jika dibandingkan pada tahun 1980 dengan jumlah 108 juta jiwa. Artinya, sejak tahun 1980 prevalensi diabetes di dunia dengan usia yang telah distandarisasi meningkat hampir dua kali lipat dari 4,7% menjadi 8,5% pada populasi orang dewasa. Kelebihan berat badan (obesitas) merupakan salah satu penyebab meningkatnya faktor risiko terkena penyakit DM. WHO juga memprediksi, dalam kurun waktu 30 tahun penyakit diabetes di Indonesia akan mengalami peningkatan sebanyak tiga kali lipat dengan jumlah kenaikan prevalensi DM ditahun 2000 dari 8,4 juta diabetisi meningkat menjadi 14 juta diabetisi pada tahun 2006, dan akan terus meningkat menjadi sekitar 21,3 juta diabetisi pada tahun 2030. Hal ini akan menjadikan Indonesia menduduki urutan keempat di dunia setelah Amerika Serikat, China, dan India dalam masalah penyakit DM. Dalam 10 tahun terakhir, peningkatan prevalensi diabetes terjadi lebih cepat di negara yang berpenghasilan rendah dan menengah jika dibandingkan dengan negara yang mempunyai penghasilan tinggi (PUSDATIN, 2018)

Terapi pengobatan penyakit diabetes umumnya menggunakan obat antidiabetes sintetik selain harganya yang mahal, obat sintetik juga dapat menyebabkan munculnya efek samping yang tidak di inginkan. Oleh sebab itu, digunakanlah tumbuhan herbal sebagai pilihan pengobatan alternatif. Banyak tumbuhan di Indonesia yang telah terbukti dapat dimanfaatkan sebagai bahan baku antidiabetik sebab tumbuhan tersebut mempunyai senyawa yang berkhasiat menurunkan kadar glukosa darah dalam tubuh diantaranya buah pare (*Momordica charantia* L.) dan buah tomat (*Solanum lycopersicum* L.).

Buah pare (*Momordica charantia* L.) mengandung nutrisi kompleks seperti antioksidan, vitamin, dan mineral. Kandungan utama dari buah pare (*Momordica charantia* L.) berupa, steroid, alkaloid, phenol, triterpenoid, lipid, dan protein, yang berguna sebagai antidiabetik, serta memiliki kandungan senyawa lain berupa insulin mimetik yang berefek sebagai antidiabetik. Berdasarkan hasil analisis fitokimia yang ditemukan pada buah pare (*Momordica charantia* L.) terkandung senyawa kimia seperti saponin, flavonoid, tanin, steroid, dan terpenoid yang memiliki aktivitas antioksidan lebih tinggi dalam penangkapan radikal *1,1-diphenyl-2-picrylhydrazil* (DPPH) dibandingkan dengan aktivitas antioksidan pada vitamin E dalam pelarut air maupun etanol. Selain itu, buah pare (*Momordica charantia* L.) memiliki kandungan β -karoten lima kali lebih besar dibanding dengan kandungan β -karoten pada wortel. Dengan berbagai kandungan senyawa tersebut buah pare dipercaya mampu menurunkan kadar gula darah melalui beberapa mekanisme diantaranya melalui penghambatan pengambilan glukosa di usus serta menstimulasi penggunaan glukosa di otot skelet, menghambat diferensiasi adiposa, dan supresi terhadap enzim yang berperan dalam proses glukoneogenesis (Parawansah et al., 2019).

Selain buah pare, buah tomat (*Solanum lycopersicum* L.) juga memiliki khasiat sebagai antihiperlikemia karena mengandung senyawa likopen. Menurut hasil penelitian sebelumnya, pada mencit yang diabetes pasta tomat dengan berat 62 mg yang mengandung 40 mg likopen bisa menurunkan kadar glukosa darah hingga 75,60%. Ada juga penelitian lain yang menyebutkan bahwa pemberian jus tomat dalam dosis 12 gr/KgBB mampu menurunkan kadar gula darah pada mencit jantan yang diinduksi aloksan (Wulandari, 2016)

Konsumsi jus pare pada masyarakat kurang diminati dan kurang disukai karena rasanya yang pahit sehingga dapat menimbulkan rasa yang tidak nyaman di mulut ketika dikonsumsi. Strategi yang dapat dilakukan untuk mengurangi rasa pahit dari pare dan untuk meningkatkan kenyamanan saat dikonsumsi dibuatlah kombinasi jus antara buah pare dan buah tomat yang sama-sama mempunyai aktivitas sebagai antihiperlikemia, kombinasi dari kedua jus ini

diharapkan dapat memberikan efek antihiperglikemia yang efektif dalam waktu singkat dan dapat langsung diterapkan kepada pasien yang menderita diabetes, dikarenakan jus sayuran memiliki kadar glukosa yang rendah sehingga aman untuk pengidap diabetes melitus (Wulandari, 2016).

Berdasarkan latar belakang di atas, maka penulis tertarik untuk melakukan penelitian tentang uji aktivitas kombinasi jus buah pare (*Momordica charantia* L.) dan tomat (*Solanum lycopersicum* L.) dalam menurunkan kadar glukosa darah pada mencit jantan yang diinduksi aloksan. Penelitian ini perlu dilakukan agar mendapatkan data ilmiah yang dapat digunakan untuk keperluan klinis dan perkembangan pengobatan terutama dalam bidang keilmuan penyakit diabetes melitus.

1.2. Rumusan masalah

1. Apakah pengaruh uji aktivitas kombinasi jus buah pare (*Momordica charantia* L.) dan jus tomat (*Solanum lycopersicum* L.) dalam menurunkan kadar glukosa darah pada mencit jantan yang diinduksi aloksan ?
2. Berapakah dosis yang paling optimum pada kombinasi jus buah pare (*Momordica charantia* L.) dan jus tomat (*Solanum lycopersicum* L.) dalam menurunkan kadar glukosa darah pada mencit jantan yang diinduksi aloksan ?

1.3. Tujuan dan manfaat penelitian

1.3.1. Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui pengaruh uji aktivitas kombinasi jus buah pare (*Momordica charantia* L.) dan jus tomat (*Solanum lycopersicum* L.) dalam menurunkan kadar glukosa darah pada mencit jantan yang diinduksi aloksan.
2. Untuk mengetahui dosis yang paling optimum pada kombinasi jus buah pare (*Momordica charantia* L.) dan jus tomat (*Solanum lycopersicum* L.) dalam menurunkan kadar glukosa darah pada mencit jantan yang diinduksi aloksan.

1.3.2. Manfaat Penelitian

Setelah dilakukannya penelitian ini, diharapkan dapat memberikan informasi kepada masyarakat bahwa kombinasi jus buah pare (*Momordica charantia* L.) dan jus tomat (*Solanum lycopersicum* L.) dapat menurunkan kadar glukosa darah atau hiperglikemia dan aman untuk dikonsumsi.

1.4. Hipotesis penelitian

Berdasarkan uraian latar belakang diatas, maka dapat diambil dugaan sementara bahwa :

1. Adanya pengaruh uji aktivitas kombinasi jus buah pare (*Momordica charantia* L.) dan jus tomat (*Solanum lycopersicum* L.) dalam menurunkan kadar glukosa darah pada mencit jantan yang diinduksi aloksan.
2. Adanya dosis yang paling optimum pada kombinasi jus buah pare (*Momordica charantia* L.) dan jus tomat (*Solanum lycopersicum* L.) dalam menurunkan kadar glukosa darah pada mencit jantan yang diinduksi aloksan.

1.5. Tempat dan waktu Penelitian

Penelitian ini telah dilakukan di Laboratorium Farmakologi Fakultas Farmasi Universitas Bhakti Kencana Bandung pada bulan Februari - April tahun 2021.

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

II.1. Diabetes Militus

II.1.1. Definisi Diabetes Militus

Diabetes melitus (DM) adalah sekelompok kelainan metabolik yang kesemuanya ditandai dengan peningkatan gula darah kronis. Selain hiperglikemia, DM juga terkait dengan metabolisme lemak dan protein yang tidak normal. Tanpa pengobatan yang efektif, diabetes dapat menyebabkan komplikasi akut, seperti diabetes ketoasidosis (DKA) dan sindrom hiperglikemia hiperosmolar (HHS). Hiperglikemia kronis dapat menyebabkan kerusakan pembuluh darah dan saraf, yang menyebabkan komplikasi neurologis, mikrovaskular, dan makrovaskular (DiPiro et al., 2020).

Diabetes merupakan salah satu masalah dunia yang mempengaruhi sistem perawatan kesehatan di negara berpenghasilan rendah, menengah dan tinggi. Saat ini, lebih dari 442 juta orang dewasa di seluruh dunia yang menderita DM, dalam 30 tahun terakhir prevalensinya hampir dua kali lipat. Menurut Pusat Pengendalian dan Pencegahan Penyakit, setidaknya lebih dari 30 juta orang Amerika menderita diabetes, termasuk lebih dari 12% orang dewasa. Meskipun 1,5 juta kasus baru DM didiagnosis di Amerika Serikat setiap tahunnya, seperempat orang Amerika tidak tahu bahwa mereka menderita DM. Meskipun demikian, jumlah orang dewasa dengan pradiabetes jauh lebih tinggi. Pradiabetes adalah kondisi gula darah yang meningkat secara tidak normal atau telah mencapai ambang batas normal, tetapi dapat berkembang menjadi diabetes militus. di Amerika Serikat DM adalah penyebab kematian ketujuh dan penyebab utama penyakit ginjal stadium akhir, amputasi tungkai bawah, sampai menyebabkan kebutaan. Penderita diabetes memiliki risiko penyakit kardiovaskular yang jauh lebih tinggi (misalnya, infark miokard, stroke iskemik). Penatalaksanaan DM yang optimal secara signifikan dapat mengurangi risiko komplikasi, memperpanjang usia harapan hidup dan meningkatkan kualitas hidup (DiPiro et al., 2020).

II.1.2. Jenis-jenis Diabetes Militus

Klasifikasi dari jenis-jenis diabetes sangat penting untuk menentukan prognosis dan pengobatannya. BMI (Body Mass Index) dapat digunakan sebagai pedoman untuk klasifikasi dari jenis diabetes yang paling sering terjadi pada penderita hiperglikemia

selain dilihat dari riwayat keluarga. Sehingga diabetes militus dapat diklasifikan sebagai berikut :

II.1.2.1. Diabetes Tipe-1

Diabetes Tipe-1 banyak diderita pada usia dibawah 30 tahun, biasanya dimulai pada usia 10-13 tahun. Dalam 20-30 tahun terakhir, Insidensinya di negara barat mengalami kenaikan yang berlipat ganda. Penderita DM tipe-1 ini sangat membutuhkan insulin, sehingga DM tipe-1 disebut juga sebagai insulin dependent diabetes mellitus (IDDM). Penyebabnya belum diketahui dengan jelas, tetapi terdapat indikasi kuat bahwa jenis ini disebabkan oleh suatu infeksi virus yang berlebihan dalam menanggulangi virus sehingga menimbulkan autoimun. Sehingga menyebabkan sel-sel imunitas dalam tubuh tidak hanya membasmi virus, melainkan juga membasmi sel-sel langerhans. Faktor keturunan juga memegang peranan penting sebagai pemicu penyebab terjadinya DM tipe-1 (Tjay & Rahardja, 2015). sedangkan, Menurut (Of & Care diabetes, 2018), Diabetes tipe-1 diakibatkan adanya kerusakan sel- β autoimun, biasanya mengarah ke absolut defisiensi insulin atau yang menyebabkan pankreas sama sekali tidak bisa memproduksi insulin.

II.1.2.2. Diabetes Tipe-2

Diabetes tipe ini biasanya timbul pada usia diatas 40 tahun dengan insidensi lebih besar terjadi pada orang yang memiliki berat badan yang berlebih (overweight) dan pada usia lanjut. Penyebabnya karena kombinasi dua faktor. Faktor pertama terjadinya resistensi insulin yaitu keadaan dimana berkurangnya reseptor di jaringan hati, otot, dan lemak bagi insulin, sehingga insulin yang dibutuhkan lebih banyak untuk mencapai tujuan yang sama. Resistensi insulin dengan kelebihan berat badan ($BM > 27 \text{ Kg/m}^2$) memiliki kaitan yang erat. Berat badan yang berlebih memicu timbulnya hiperlipidemia, terutama hipertriglisieridemia dan kadar HDL-kolesterol rendah, serta hipertensi. *Sindrom metabolik, sindrom X*, atau *sindrom resistensi insulin* merupakan kombinasi dari penyakit-penyakit seperti hiperglikemia, hiperlipidemia, dan hipertensi yang cenderung menimbulkan peningkatan risiko penyakit jantung dan pembuluh darah. Sedangkan, Faktor kedua yaitu penurunan progresif dari produksi hormon insulin di sel-sel yang progresif, serta penumpukan amiloid di sekitarnya. Sel-sel beta (β) yang tersisa pada umumnya masih aktif, tetapi sekresi insulinya semakin berkurang (Tjay & Rahardja, 2015).

II.1.2.3. Diabetes Kehamilan (Gestational Diabetes)

Diabetes tipe ini muncul pada trisemester kedua pada kehamilan dan akan hilang umumnya setelah persalinan. Pada usia lanjut wanita dengan gestational diabetes cenderung mengalami penyakit diabetes tipe-2. Untuk menurunkan resiko cacat pada bayi, keguguran yang spontan, dan kelebihan berat badan bayi atau kematian perinatal, regulasi glukosa yang ketat penting sekali dilakukan pada wanita hamil dengan penyakit diabetes, sehingga pengobatan yang diberikan harus dialihkan dengan insulin karena pemberian antidiabetika oral tidak dianjurkan (Tjay & Rahardja, 2015).

II.1.2.4. Diabetes Tipe Lain

Menurut (Of & Care diabetes, 2018), sindrom diabetes monogenic merupakan jenis diabetes tipe ini, seperti diabetes neonatal dan diabetes usia muda (MODY), penyakit pankreas eksokrin seperti pankreatitis dan fibrosis kistik, ada juga diabetes yang disebabkan akibat penginduksian obat atau bahan kimia misalnya penggunaan glukokortikoid untuk pengobatan HIV/AIDS, dan pasca transplantasi organ.

Maturity onset diabetes of youth (MODY) atau diabetes usia muda ditandai dengan gangguan sekresi insulin sebagai respons terhadap stimulus glukosa dengan resistensi insulin minimal atau tidak sama sekali. Pasien biasanya menunjukkan hiperglikemia ringan pada usia dini dan diagnosis sering tertunda (DiPiro et al., 2020).

II.1.3. Etiologi dan Fisiologi Diabetes Militus

Diabetes disebabkan oleh gangguan sekresi insulin, glukagon, dan hormon lainnya. Hal ini disebabkan karena metabolisme karbohidrat dan lemak yang tidak normal, biasanya disertai dengan resistensi insulin, terutama pada penderita diabetes tipe-2. Menurut beberapa kasus, etiologi penyakit ini kompleks dan kurang dipahami. Setelah mengonsumsi makanan, asupan karbohidrat akan meningkatkan konsentrasi glukosa plasma, serta merangsang pelepasan incretin dan pelepasan insulin dari sel beta pankreas (DiPiro et al., 2020).

Hiperinsulinemia yang dihasilkan dapat menekan produksi glukosa di hati, menekan pelepasan glukagon, serta memicu pengambilan glukosa oleh jaringan perifer. Lebih dari 75% terhadap total pembuangan glukosa dalam tubuh terjadi di jaringan, termasuk otak dan saraf tepi, yang tidak memerlukan insulin. Pengambilan glukosa otak terjadi pada tingkat yang sama selama periode makan dan pada saat puasa. Sedangkan, 25% sisa metabolisme glukosa terjadi di hati dan otot, jaringan yang membutuhkan insulin untuk meningkatkan pengambilan glukosa ke dalam sel. Pada saat puasa, sekitar 85% glukosa di produksi oleh hati dan sisanya

oleh ginjal. Meskipun jaringan lemak hanya bertanggung jawab untuk sebagian kecil terhadap total pembuangan glukosa tubuh, tetapi jaringan lemak ini memainkan peran penting dalam homeostasis glukosa. Insulin memberikan efek antilipolitik yang kuat, mengurangi kadar asam lemak bebas dalam plasma. Kadar asam lemak bebas yang meningkat dalam plasma dapat merangsang glukoneogenesis di hati dan menghambat penyerapan glukosa pada otot. Konsentrasi asam lemak bebas dalam plasma yang lebih rendah dapat menghasilkan peningkatan pengambilan glukosa di otot dan secara tidak langsung mengurangi produksi glukosa hati. Glukagon di produksi oleh sel α pankreas dan di sekresikan dalam keadaan puasa. Glukagon merangsang produksi glukosa hati dan glikogenolisis. Glukagon dan sekresi insulin terkait erat karena sekresi yang tepat dari kedua hormon diperlukan untuk menjaga konsentrasi glukosa plasma dalam kisaran normal (DiPiro et al., 2020).

II.1.4. Terapi Farmakologis

Terapi farmakologis biasanya diberikan bersamaan dengan pengaturan pola makan dan gaya hidup sehat (olahraga). Menurut PERKENI, 2019 (Soelistijo et al., 2019) Berdasarkan cara kerjanya, obat antihiperqlikemia oral dibagi menjadi 6 golongan yaitu :

II.1.4.1. Pemacu Sekresi Insulin (Insulin Secretagogue)

a. Sulfonilurea

Obat golongan ini memiliki efek utama meningkatkan sekresi insulin oleh sel beta (β) pankreas. Menurut (Tjay & Rahardja, 2015) sulfonilurea juga memiliki kepekaan terhadap sel-sel beta ketika kadar glukosa darah meningkat akibat efek dari protein transfor glukosa. Penggunaan golongan sulfonilurea hanya efektif terhadap pasien diabetes tipe-2 yang tidak terlalu berat atau parah, dengan kata lain, sel-sel betanya masih bekerja dengan cukup baik. Indikasi lain mengatakan bahwa golongan sulfonilurea dapat menurunkan absorpsi insulin di hati. Obat golongan ini kurang efektif bagi penderita yang mengalami resistensi insulin.

Obat golongan ini memiliki efek samping utama yaitu hipoglikemia dan dapat meningkatkan berat badan. Penderita yang beresiko tinggi hipoglikemia (lansia, gangguan fungsi hati dan ginjal) penggunaan sulfonilurea harus digunakan dengan hati-hati. Contoh golongan obat ini diantaranya, glimepirida, tolbutamida, dll.

b. Glinide

Glinide merupakan obat yang memiliki mekanisme kerja yang hampir sama dengan sulfonilurea, tetapi memiliki lokasi reseptor yang berbeda, hasil akhirnya berupa penekanan terhadap peningkatan sekresi insulin pada fase pertama. Golongan obat ini ada

2 jenis yaitu Nateglinide (derivat fenilalanin) dan Repaglinide (derivat asam benzoat). Golongan glinide memiliki efek obat yang lebih singkat karena penyerapan obat terjadi secara cepat pasca pemberian secara oral kemudian di ekskresikan dengan cepat oleh hati. Obat ini juga dapat mengatasi hiperglikemia post prandial. Kemungkinan efek samping yang terjadi yaitu hipoglikemia. Di Indonesia golongan obat glinide sudah tidak tersedia lagi.

II.1.4.2. Biguanida (Peningkat Sensitivitas terhadap Insulin)

Metformin merupakan salah satu contoh dari golongan obat ini. Efek utama dari metformin yaitu mengurangi produksi glukosa di hati (glukoneogenesis) dan meningkatkan pengambilan glukosa di jaringan sekitarnya. Metformin adalah obat pilihan pertama untuk kebanyakan penderita diabetes tipe-2. Penderita dengan insufisiensi hati yang parah dan kecenderungan hipoksemia (seperti penyakit serebrovaskular, sepsis, syok, COPD, gagal jantung fungsional) Metformin tidak boleh diberikan. Kemungkinan efek samping yang disebabkan adalah penyakit gastrointestinal, seperti gangguan pencernaan, diare, dll. Efek samping ini sangat berisiko terutama pada lansia dengan gangguan fungsi ginjal.

II.1.4.3. Tiazolidinedion (TZD)

Tiazolidinedion (TZD) adalah agonis dari reseptor pengaktifan proliferasi peroksisom gamma (PPAR- γ), merupakan reseptor inti yang ditemukan di sel otot, lipid, serta dihati. Efek dari golongan obat ini yaitu mampu menurunkan resistensi insulin dengan cara peningkatan jumlah pada transporter glukosa, akibatnya terjadi peningkatan pengambilan glukosa pada jaringan perifer dan sekitarnya. TZD dikontraindikasikan pada pasien gagal jantung (NYHA fungsional kelas III-IV) karena dapat memperburuk edema/retensi cairan dengan cara meningkatkan retensi cairan dalam tubuh. Waspadaai gangguan fungsi hati, bila ada gangguan fungsi hati harus dipantau secara rutin. Contoh dari golongan ini yaitu pioglitazone.

II.1.4.4. Penghambat α -Glukosidase

Golongan obat penghambat α -glukosidase memiliki mekanisme kerja yaitu menghambat aksi enzim α -glukosidase pada saluran pencernaan, sehingga golongan obat ini dapat menghambat penyerapan glukosa diusus halus. Penghambat α -glukosidase tidak dapat digunakan pada keadaan LFG ≤ 30 ml/min/1,73 m², seperti irritable bowel syndrome, dan gangguan fungsi hati yang berat. Obat golongan ini memiliki efek samping berupa kembung (penumpukan gas di usus), atau sering menyebabkan perut kembung. Awalnya obat ini di minum dalam dosis kecil untuk mengurangi efek sampingnya. Contoh dari jenis obat ini adalah acarbose.

II.1.4.5. Penghambat enzim Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4 inhibitor)

Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) merupakan protease serin yang di distribusikan meluas di dalam tubuh. Golongan obat ini berkhasiat untuk menghambat hidrolisis inkretin. Inkretin merupakan hormon intestinal yang memiliki mekanisme kerja terhadap pengaturan glukosa dipankreas. Hormon ini dapat menstimulasi sekresi insulin pada kadar glukosa yang tinggi, bersamaan dengan penghambatan sekresi glukagon oleh sel β . Sehingga golongan DPP-4 ini dengan sendirinya dapat meningkatkan kemampuan tubuh untuk menurunkan kadar gula darah yang tinggi dengan cara memblokir enzim DPP-4, sehingga hidrolisis dari hormon inkretin dapat dihindari dan terjadinya peningkatan kadar plasma dari peptida GLP-1 serta peptida insulinotropik, yang menyebabkan peningkatan pada kadar inkretin sehingga terjadinya peningkatan pelepasan insulin, menurunkan sekresi glukagon serta menurunkan kadar gula darah puasa maupun post prandial (Tjay & Rahardja, 2015). Contoh obat golongan penghambat DPP-4 yaitu obat oral yang meliputi vildagliptin, sitagliptin, linagliptin, allogliptin dan saxagliptin.

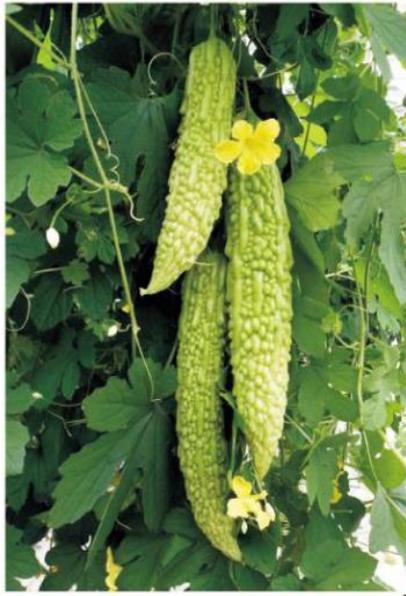
II.1.4.6. Penghambat Enzim Sodium Glucose co-Transporter 2 (SGLT-2 inhibitor)

Golongan SGLT-2 inhibitor berperan sebagai penghambat SGLT-2 untuk mengurangi glukosa plasma dengan cara mencegah ginjal menyerap kembali glukosa ke aliran darah, yang menyebabkan peningkatan ekskresi glukosa dalam urin. Dengan menghambat SGLT-2, ambang tubulus ginjal untuk reabsorpsi glukosa diturunkan dan glukosuria terjadi pada kadar glukosa plasma yang lebih rendah (DiPiro et al., 2020). Golongan obat ini dapat menyebabkan penurunan tekanan darah dan penurunan berat badan. Kemungkinan efek samping dari mengkonsumsi obat ini adalah infeksi saluran kemih dan genital. Untuk pasien diabetes militus (DM) dengan gangguan fungsi ginjal, dosis yang diberikan harus disesuaikan, dan jika GFR lebih rendah dari 45 ml/menit maka penggunaan obat ini tidak diperbolehkan. Hati-hati dalam penggunaan golongan obat ini karena bisa menyebabkan ketoasidosis.

II.2. Tanaman Pare (*Momordica charantia* L.)

II.2.1. Taksonomi dan Deskripsi Pare (*Momordica charantia* L.)

Klasifikasi tanaman Pare (*Momordica charantia* L.) (GBIF, 2019a)



Gambar 2.1. *Momordica charantia* L. (Bahagia et al., 2018)

Kingdom	: Plantae
Phylum	: Tracheophyta
Class	: Magnoliopsida
Order	: Cucurbitales
Family	: Cucurbitaceae
Genus	: <i>Momordica</i> L.
Spesies	: <i>Momordica charantia</i> L.

Pare (*Momordica charantia* L.) atau bitter gourd merupakan sayuran yang dibudidaya dan memiliki nilai ekonomis yang cukup penting di negara-negara seperti India, Cina, Malaysia, Amerika Selatan, dan Afrika. Pare diduga berasal dari India yang juga kemudian memiliki beragam jenis di China (Saxena et al., 2015).

Tanaman Pare banyak ditemukan pada daerah tropis, pertumbuhannya baik di dataran rendah, banyak di jumpai tumbuh liar ditanah terlantar, tegalan, serta di budidayakan atau di tanam di pekarangan dengan cara dirambatkan di pagar agar bisa diambil buahnya. Tumbuhan ini dapat tumbuh subur di tempat yang agak terlindung karena tidak banyak membutuhkan sinar matahari. Tumbuhan ini merupakan tanaman setahun, merambat dan sulur berbentuk spiral, memiliki cabang yang banyak, dan memiliki bau yang kurang sedap. Batangnya berusuk 5 dengan panjang 2-5 m, batang muda memiliki rambut yang rapat. Daunnya tunggal memiliki

tangkai yang panjang berkisar 1,5-5,3 cm dengan letak daun berseling, daun berbentuk bulat memanjang berkisar 3,5-8,5 cm dan menjari yang terbagi 5-7, lebar daun 4 cm, pangkal daun berbentuk jantung, dan memiliki warna hijau tua. Bunganya tunggal, dalam satu pohon memiliki kelamin dua, memiliki tangkai yang panjang, dan berwarna kuning. Buah pare memiliki bentuk yang bulat memanjang, dengan rusuk memanjang berkisar 8-10, berbintil-bintil yang tidak beraturan, buah pare memiliki panjang 8-30 cm, dan memiliki rasa yang pahit. Buah pare memiliki warna yang hijau, ketika matang atau masak warnanya berubah menjadi kekuningan yang pecah dengan tiga katup. Memiliki biji yang banyak berwarna coklat kekuningan, bentuknya pipih memanjang, serta memiliki tekstur yang keras (Arisandi & Andriani, 2011).

II.2.2. Kandungan Tanaman Pare (*Momordica charantia* L.)

Buah pare (*Momordica charantia* L.) memiliki kandungan nutrisi kompleks diantaranya antioksidan, mineral, dan vitamin. Kandungan utama dari buah pare (*Momordica charantia* L.) yaitu steroid, alkaloid, phenol, triterpenoid, lipid, dan protein, yang berfungsi sebagai antidiabetik, ada juga senyawa lain berupa insulin mimetik yang berefek sebagai antidiabetik. Berdasarkan hasil analisis fitokimia ditemukan ternyata buah pare (*Momordica charantia* L.) mengandung saponin, tanin, flavonoid, terpenoid, dan steroid yang memiliki aktivitas antioksidan lebih tinggi dalam penangkapan radikal *1,1-diphenyl-2-picrylhydrazil* (DPPH) dibandingkan dengan aktivitas antioksidan pada vitamin E dalam pelarut air maupun etanol. Selain itu, buah pare (*Momordica charantia* L.) memiliki kandungan β -karoten lima kali lebih besar dibanding dengan kandungan β -karoten pada wortel. Dengan berbagai kandungan senyawa tersebut buah pare dipercaya mampu menurunkan kadar gula darah dengan beberapa mekanisme misalnya melalui penghambatan pengambilan glukosa di usus, serta dapat menstimulasi penggunaan glukosa pada otot skelet, menghambat diferensiasi adiposa, dan supresi terhadap enzim yang berperan dalam proses glukoneogenesis (Parawansah et al., 2019).

II.3. Tanaman Tomat (*Solanum lycopersicum* L.)

II.3.1. Taksonomi dan Deskripsi Tomat (*Solanum lycopersicum* L.)

Klasifikasi Tanaman Tomat (*Solanum lycopersicum* L.) (GBIF, 2019b)



Gambar 2.2. *Solanum lycopersicum* L.

Kingdom	: Plantae
Phylum	: Tracheophyta
Class	: Magnoliopsida
Order	: Solanales
Family	: Solanaceae
Genus	: Solanum
Spesies	: <i>Solanum lycopersicum</i> L.

Tomat (*Solanum lycopersicum* L.) adalah kelompok komoditas hortikultura yang mempunyai nilai ekonomis penting di Indonesia. Tomat merupakan salah satu tanaman dari family *sollanaceae* dan memiliki prospek yang baik dalam pengembangan agribisnis, karena nilai ekonominya tinggi (Fitriyati et al., 2014).

Berdasarkan klasifikasinya tanaman tomat termasuk tanaman dengan biji berkeping dua (dikotil). Umumnya pada berbagai varietas tanaman ini memiliki jumlah daun kelopak dan daun mahkotanya berjumlah lima helai. Mahkota bunga tomat berwarna kuning dengan ukuran berkisar 1 cm dan saling berlekatan. Sedangkan kelopak bunga memiliki warna hijau tua dan saling berlepasan. Benang sari berjumlah 5 dan saling berlekatan dan memiliki warna kuning cerah, serta memiliki 1 putik bunga (Fitriyati et al., 2014).

Tumbuhan tomat memiliki bentuk perdu/semak dan tingginya bisa mencapai dua meter, batangnya beruas-ruas berbentuk bulat yang berwarna hijau kecoklatan, disetiap buku ada sekitar 12-22 cabang dengan permukaannya yang kasar serta berbulu. Cabang pada tanaman tomat dapat bervariasi jumlahnya, hal ini disebabkan karena adanya sifat genetik yang dibawa. Dari hasil penelitian terdahulu didapatkan hasil bahwa, jika semakin tinggi batang, maka jumlah cabang yang dihasilkan lebih sedikit, sedangkan semakin rendah batang, jumlah cabang yang dihasilkan semakin banyak. Semakin sedikit cabang pada tanaman tomat maka, dapat meningkatkan mutu buah dan benih. Tumbuhan ini memiliki akar tunggang dan akar serabut. Sistem perakarannya tidak terlalu dalam dan menyebar kesegala arah dengan kedalaman sekitar 30-40 cm. Akar ini memiliki fungsi untuk menompang tegaknya tanaman dan berfungsi untuk menyerap air serta unsur hara yang ada didalam tanah (Fitriyati et al., 2014).

Tanaman tomat memiliki daun berwarna hijau tua, permukaan daunnya kasar dan berbulu, tepi daun yang berlekuk dengan bentuk daunnya yang memanjang, memiliki ujung daun yang runcing, dan pangkal daun yang tumpul. Setiap tumbuhan tomat banyak memproduksi daun yang tidak seragam, karena adanya pengaruh faktor genetik dan lingkungan pada setiap tanaman. Daun tanaman tomat merupakan daun majemuk menyirip dengan jumlah anak daun yang gasal (Fitriyati et al., 2014).

Buah tomat yang masih muda biasanya mempunyai rasa yang getir serta memiliki bau yang kurang sedap karena mengandung lycopersicin berupa lendir. Salah satu faktor yang penting dalam menentukan keseluruhan kualitas dari buah tomat yaitu dilihat dari warna buahnya. Perubahan yang terjadi ketika buah tomat berubah warna dari hijau menjadi kuning kemudian berubah warna ke merah terang ketika buahnya telah benar-benar matang. Perubahan warna ini disebabkan oleh adanya pigmen yang terkandung didalam buah tomat yaitu karotenoid, terutama β -karoten dan likopen yang merupakan komponen utama penentu warna pada buah tomat masak. Ukuran dari buah tomat sangat bervariasi tergantung pada varietasnya (Zebua et al., 2019).

II.3.2. Kadungan Tanaman Tomat (*Solanum lycopersicum* L.)

Tomat (*Solanum lycopersicum* L.) mempunyai komposisi zat yang cukup lengkap, vitamin A dan C merupakan komposisi yang realtif menonjol dari tanaman tersebut. Komposisi zat gizi buah tomat dalam 100 gr yaitu 4,2 gr karbohidrat, 1 gr protein, 0,5 mg zat besi, 5 mg kalsium, 27 mg fosfor, 0,3 gr lemak, 40 mg vitamin C, 1500 SI vitamin A (karoten), 60 ug vitamin B (Handrian et al., 2013).

Didalam buah tomat terkandung berbagai macam vitamin yang dibutuhkan oleh tubuh untuk menjaga kesehatan dan pertumbuhan. Misalnya, vitamin C yang berfungsi untuk mencegah sariawan, memelihara kesehatan gigi dan gusi, serta melindungi tubuh terhadap berbagai penyakit lain yang disebabkan karena defisiensi vitamin C. Penelitian yang dilakukan di Amerika Serikat membuktikan bahwa, buah tomat dapat digunakan sebagai pencegah kanker terutama kanker prostat, jika dikonsumsi secara teratur sebanyak lima buah setiap minggunya. Karena buah tomat mengandung serat, likopen, fosfor, kalium, dan betakaroten. (Handrian et al., 2013).

Kandungan senyawa kimia yang paling banyak didalam buah tomat salah satunya yaitu likopen. Didalam 100 gr buah tomat mengandung rata-rata 3-5 mg likopen. Selain itu, Buah tomat juga mengandung senyawa-senyawa lain seperti, solanin (0,007%), saponin, asam folat, asam malat, asam sitrat, bioflavonoid (termasuk likopen, α dan β -karoten), mineral dan histamine. Menurut beberapa penelitian menunjukkan bahwa tomat mempunyai manfaat sebagai antidiare, memulihkan fungsi liver, serangan empedu, serta gangguan pencernaan. Beberapa studi *in vitro* menyebutkan bahwa likopen mempunyai aktivitas sebagai antioksidan yang poten. likopen memiliki kemampuan dapat menghambat pertumbuhan kanker payudara, kanker paru, juga kanker endometrial pada kultur sel terhadap aktivitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan α dan β -karoten. senyawa ini ditemukan dapat menginaktifkan nitrogen peroksida dan hidrogen peroksida. Melalui adanya penghambatan senyawa radikal bebas tersebut maka kemungkinan terjadinya kanker dapat diturunkan (Febriansah et al., 2016). Selain itu, dengan adanya kandungan likopen, buah tomat (*Solanum lycopersicum* L.) memiliki khasiat sebagai antihiperqlikemia. Berdasarkan hasil penelitian sebelumnya, pada mencit yang diabetes pasta tomat dengan berat 62 mg yang mengandung 40 mg likopen dapat menurunkan kadar gula darah sebesar 75,60% (Wulandari, 2016).

II.4. Pankreas

Kelenjar pankreas terletak di retroperitoneal rongga abdomen atas dan terbentang horizontal dari cincin duodenal ke lien. Pankreas memiliki panjang berkisar 10-20 cm dengan lebar 2,5-5 cm. Pankreas mendapatkan asupan darah dari arteri mesenterika superior dan splenikus. Fungsi dari kelenjar pankreas yaitu sebagai endokrin dan eksokrin. kelenjar endokrin dalam pankreas ini merupakan pulau-pulau langerhans yang terbagi dalam tiga jenis sel yaitu 75 % sel beta (β), 20 % sel alfa (α) dan 5 % sel delta (δ) (Wahyuningsih & Kusmiyati, 2017).

Pulau langerhans menghasilkan sekresi hormon pankreas. Setiap pulau langerhans memiliki diameter berkisar 75-150 mikron. Hormon adalah zat organik yang memiliki sifat khusus yang berfungsi untuk pengaturan fisiologis terhadap kelangsungan hidup suatu organ atau sistem dalam tubuh (Tarwoto dkk, 2015). Sel-sel pada pulau langerhans terdiri dari sel α berfungsi sebagai sel penghasil hormon glukagon, sel β sebagai sumber insulin, sedangkan, pada sel δ berfungsi mengeluarkan somatostatin atau growth hormone, gastrin dan polipeptida pankreatik (Wahyuningsih & Kusmiyati, 2017).

Mukosa usus juga menghasilkan hormon glukagon, yang dapat menyebabkan produksi gula di hati dan melepaskan glukosa ke dalam darah. Fungsi utama insulin yaitu untuk memindahkan glukosa dan gula lainnya melalui membran sel ke jaringan utama, terutama sel otot, jaringan lipid, dan fibroblast. Jika glukosa tidak ada, insulin akan menggunakan lemak untuk metabolisme, yang dapat menyebabkan asidosis dan ketosis. Untuk meningkatkan kadar gula darah, glukagon merangsang penguraian glikogenolisis atau proses pemecahan glikogen menjadi glukosa, meningkatkan pengangkutan asam amino di otot, dan meningkatkan proses glukoneogenesis atau proses pembentukan glukosa dari non-karbohidrat. Pada saat yang sama, dalam proses metabolisme lipid, glukagon akan meningkatkan lipolisis atau pemecahan lipid (Wahyuningsih & Kusmiyati, 2017).

Hormon insulin memiliki efek anabolik sebagai berikut.

- a. Hepar memiliki efek, yaitu peningkatan sintesis dan penyimpanan glukosa, menghambat proses glikogenolisis, glukoneogenesis dan ketogenesis, serta dapat meningkatkan sintesis trigliserida dari asam lemak bebas yang terjadi dihepar.
- b. Otot memiliki efek, yaitu peningkatan sintesis protein, meningkatkan glikogenesis, dan meningkatkan transportasi asam amino.
- c. Jaringan lemak memiliki efek, yaitu sintesa trigliserida dari asam lemak bebas, dan penyimpanan trigliserida yang dapat meningkatkan dan menurunkan lipolisis.

Tabel 2.1. Hormon-hormon yang diproduksi oleh pulau langerhans (Tarwoto et al., 2015)

Sel	Hormon yang dihasilkan	Target utama	Efek hormon	Kontrol regulasi
Sel Alfa	Glukagon	Hati dan jaringan adiposa	Mobilitas cadangan lemak, meningkatkan pemecahan glikogen, dan meningkatkan sintesis glukosa, serta	Stimulasi akibat rendahnya konsentrasi glukosa darah, yang dihambat oleh inhibiting

Sel Beta	Insulin	Sebagian besar sel	dapat meningkatkan konsentrasi glukosa dalam darah. Stimulasi pembentukan dan penyimpanan lemak dan glikogen, serta memfasilitasi penggunaan glukosa oleh sel target.	hormone (GH-IH) dari sel delta Stimulasi karena tingginya kadar gula darah, stimulasi parasimpatik, serta tingginya beberapa asam amino yang dihambat oleh inhibiting hormone (GH-IH) dari sel delta dan aktivitas simpatik.
Sel Delta	inhibiting hormone (GH-IH) Polipeptida pankreatik	Sel-sel pulau langerhans lainnya, dan epitelium pencernaan Organ digestive	Menghambat sekresi insulin dan glukagon, serta menurunkan laju absorpsi nutrisi sekresi enzim sepanjang saluran pencernaan. Dapat menghambat kontraksi kandung empedu, dan pengaturan produksi enzim pankreas, serta mempengaruhi laju absorpsi nutrisi oleh saluran pencernaan.	Distimulasi oleh protein, dan mekanisme kerjanya tidak jelas. Stimulasi adanya protein dan stimulasi oleh parasimpatik.

II.5. Aloksan

Pengujian aktivitas antidiabetes dapat dilakukan dengan tiga cara diantaranya *in vivo*, *in vitro* dan *in silico*. Pengujian *in vivo* pada hewan percobaan terbagi atas beberapa metode uji seperti uji aloksan, uji streptozotocin, uji resistensi insulin, uji toleransi glukosa, dan aktivitas hipoglikemia. Pada pengujian *in vitro* terdiri dari, metode *α -amylase inhibition assay*, *RIN-5F cell lines method*, dan *α -glucosidase inhibitory assay*. Sedangkan, untuk pengujian secara *in silico* dilakukan dengan menggunakan *molecular docking* (Nugraha & Hasanah, 2018).

Pengujian secara *in vivo* dengan metode uji aloksan dapat digunakan untuk menginduksi diabetes. Aloksan tetrahidrat adalah senyawa diabetogenik yang secara selektif bekerja pada sel beta pankreas sebagai organ yang menghasilkan insulin (Nugraha & Hasanah, 2018). Menurut (Akrom et al., 2014) Aloksan adalah senyawa diabetogenik yang memiliki sifat sitotoksik terhadap sel islet pankreas dengan cara membentuk radikal bebas yang menimbulkan stress oksidatif. Paparan yang ditimbulkan dapat menyebabkan penurunan kadar insulin serta terganggunya homeostasis glukosa dalam darah.

Penginduksian dengan metode uji aloksan terhadap hewan uji dapat mengakibatkan kerusakan pada jaringan pankreas, akibatnya produksi insulin oleh sel islet di pankreas menjadi menurun. Organ limpa akan mengalami stress oksidatif dan terjadi aktivasi NFKB (nuclear factor-kappa B) oleh sel islet pankreas sehingga memicu reaksi radang setelah tiga puluh menit penginduksian aloksan (Akrom et al., 2014). Mekanisme kerja aloksan didalam darah yaitu aloksan akan berikatan dengan GLUT-2 (pengangkut glukosa) sebagai fasilitas agar aloksan dapat masuk kedalam sitoplasma sel beta (β) pankreas. Didalam sel beta (β), aloksan akan menyebabkan depolarisasi yang berlebihan pada mitokondria karena masuknya ion kalsium yang diikuti dengan penggunaan energi yang berlebih, sehingga mengakibatkan terjadinya kekurangan energi dalam sel. Kemudian, keluarnya ion kalsium (Ca^{2+}) dari mitokondria menyebabkan gangguan homeiostatis yang merupakan awal dari matinya sel. Kedua mekanisme ini menyebabkan kerusakan baik dalam jumlah sel maupun massa sel pankreas, akibatnya terjadi penurunan pengaktifan insulin yang menyebabkan hiperglikemia (Nugraha & Hasanah, 2018). Keadaan hiperglikemia pada tikus yang diinjeksi dengan aloksan, akan menyebabkan toksik dengan cepat sehingga keadaan hiperglikemia pada hewan uji akan stabil dalam jangka waktu 2-3 hari setelah penginduksian (Handini & Rohmah, 2018).

BAB III. METODOLOGI PENELITIAN

Metodologi yang digunakan dalam penelitian ini adalah eksperimental laboratorik. Rancangan penelitian ini yaitu untuk menguji aktivitas kombinasi juice buah pare (*Momordica charantia* L.) dan tomat (*Solanum lycopersicum* L.) dalam menurunkan kadar glukosa darah pada mencit jantan yang diinduksi aloksan. Penelitian akan dilakukan di laboratorium Farmakologi, Fakultas Farmasi, Universitas Bhakti Kencana pada bulan Februari tahun 2021. Tahapan kerja yang dilakukan meliputi pengumpulan bahan buah pare dan tomat, pengujian skrinning fitokimia jus buah pare dan jus tomat, pengujian aktivitas kombinasi jus pare dan jus tomat terhadap penurunan kadar glukosa darah pada mencit jantan yang diinduksi aloksan, serta pengambilan organ pankreas mencit jantan untuk mengetahui gambaran histologi. Data yang diperoleh nantinya akan diolah secara manual dan dianalisis menggunakan analisis *one way anova*.

Rancangan penelitian ini menggunakan 35 ekor mencit jantan yang terbagi kedalam 7 kelompok dan diberi perlakuan terapi yang berbeda-beda. Setiap kelompok perlakuan terdiri dari 5 ekor mencit jantan. Kelompok 1 Kontrol Negatif yang tidak diinduksi aloksan, dan diberikan larutan suspensi Na CMC 0,5%, Kelompok 2 Kontrol Positif yang diinduksi aloksan, dan diberikan aquadest ad libitum, kelompok 3 Kontrol Pembanding (glibenklamide) yang diinduksi dengan aloksan dan diberikan suspensi glibenklamide 0,9 mg/200 grBB, kelompok 4 kontrol jus tunggal pare yang diinduksi aloksan dan diberikan jus pare dengan dosis 8,7 gr/KgBB, kelompok 5 kontrol jus tomat yang diinduksi aloksan, dan diberikan jus tomat dengan dosis 8,4 gr/KgBB, kelompok 6 Kontrol jus kombinasi (JK1) yang diinduksi aloksan dan diberikan kombinasi jus pare dengan dosis 8,7 gr/KgBB dan jus tomat dengan dosis 8,4 gr/KgBB, dan kelompok 7 kontrol jus kombinasi (JK2) yang diinduksi aloksan dan diberikan kombinasi jus pare dengan dosis 17,4 gr/KgBB dan jus tomat dengan dosis 16,8 gr/KgBB. Mencit jantan sebagai hewan uji diinduksi dengan aloksan agar menjadikan mencit jantan terkena penyakit DM. Mencit yang dinyatakan telah terkena penyakit DM yaitu mencit jantan yang memiliki kadar glukosa darah lebih dari 200 mg/dL. Pemilihan variasi dosis terapi jus pare dan tomat diambil dari penelitian Wulandari (2016).