

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Diabetes Melitus

1. Pengertian Diabetes Melitus

Diabetes Mellitus (DM) adalah penyakit metabolik kronis yang ditandai dengan hiperglikemia akibat gangguan sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya. Menurut *American Diabetes Association (ADA)* dan *World Health Organization (WHO)*, diabetes mellitus terjadi ketika kadar glukosa dalam darah melebihi batas normal, yang dapat menyebabkan komplikasi serius pada berbagai organ tubuh. (ADA, 2021).

Diabetes mellitus merupakan salah satu penyakit tidak menular yang paling banyak dijumpai di seluruh dunia dan menjadi penyebab utama morbiditas serta mortalitas akibat komplikasi jangka panjangnya. Penyakit ini dapat menyebabkan gangguan pada berbagai sistem tubuh, termasuk kardiovaskular, saraf, ginjal, dan mata, yang berkontribusi pada penurunan kualitas hidup penderita serta meningkatnya beban ekonomi dalam perawatan Kesehatan (Atkinson,2018).

Faktor risiko utama diabetes mellitus meliputi gaya hidup tidak sehat seperti pola makan tinggi gula dan lemak, kurangnya aktivitas fisik, obesitas, serta faktor genetik. Selain itu, stres dan gangguan hormonal juga dapat mempengaruhi kadar glukosa dalam darah, meningkatkan kemungkinan seseorang terkena diabetes mellitus. Pencegahan dan pengelolaan dini melalui perubahan gaya hidup dan terapi medis yang tepat sangat penting untuk mengurangi dampak penyakit ini. (Defronzo, 2020).

Data dari Riskesdas 2023 menunjukkan bahwa prevalensi diabetes melitus di Indonesia pada penduduk berusia lebih dari 15 tahun mencapai 11,7%. Angka ini meningkat dibandingkan dengan Riskesdas 2018, yang mencatat prevalensi diabetes sebesar 10,9%. Hal ini menunjukkan bahwa semakin banyak masyarakat yang menderita diabetes, yang sebagian besar disebabkan oleh gaya hidup yang tidak sehat, termasuk pola makan yang tinggi gula dan kurangnya aktivitas fisik. Penurunan sensitivitas tubuh terhadap insulin atau produksi insulin yang tidak cukup menjadi penyebab utama gangguan metabolisme glukosa dalam tubuh yang menyebabkan diabetes melitus, terutama diabetes tipe 2.

2. Klasifikasi Diabetes Melitus

Menurut ADA dan WHO, diabetes mellitus dapat diklasifikasikan menjadi beberapa tipe utama, yaitu:

a. Diabetes Mellitus Tipe 1

Diabetes mellitus tipe 1 adalah penyakit autoimun yang menyebabkan destruksi sel beta pankreas, sehingga produksi insulin menurun secara drastis atau berhenti sama sekali. Penyakit ini sering terjadi pada anak-anak dan remaja, meskipun dapat juga muncul pada orang dewasa. Faktor utama yang berperan meliputi genetik dan lingkungan, termasuk infeksi virus

b. Diabetes Mellitus Tipe 2

Diabetes mellitus tipe 2 adalah bentuk diabetes yang paling umum dan disebabkan oleh resistensi insulin serta gangguan sekresi insulin oleh sel beta pancreas. Faktor risiko utama meliputi obesitas, kurang aktivitas fisik, pola makan tidak sehat, dan faktor genetic. Pada tahap awal, tubuh masih dapat memproduksi insulin, tetapi karena sel-sel tubuh tidak merespons insulin dengan baik, kadar glukosa darah tetap tinggi.

c. Diabetes Mellitus Gestasional

Diabetes mellitus gestasional (DMG) adalah jenis diabetes yang terjadi selama kehamilan dan biasanya menghilang setelah persalinan. Kondisi ini disebabkan oleh perubahan hormonal selama kehamilan yang mengganggu kerja insulin. Jika tidak dikelola dengan baik, DMG dapat meningkatkan risiko komplikasi bagi ibu dan bayi, serta meningkatkan kemungkinan ibu mengalami diabetes tipe 2 di kemudian hari.

d. Diabetes Mellitus Tipe Lain

Selain tipe utama di atas, terdapat jenis diabetes lain yang lebih jarang terjadi, seperti diabetes akibat defek genetik sel beta pankreas, defek genetik kerja insulin, penyakit pankreas eksokrin, dan diabetes yang disebabkan oleh obat atau bahan kimia tertentu. Beberapa kasus diabetes juga dapat terjadi akibat sindrom genetik tertentu.

3. Patofisiologi Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus (DM) adalah penyakit metabolik kronis yang ditandai dengan hiperglikemia akibat gangguan sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya. Secara umum, DM dibagi menjadi dua tipe utama: Diabetes Mellitus Tipe 1 (DMT1) yang disebabkan oleh destruksi sel beta pankreas sehingga menyebabkan defisiensi insulin absolut, dan Diabetes Mellitus Tipe 2 (DMT2) yang ditandai dengan resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin relatif. Pada DMT1, respons autoimun menyerang sel beta pankreas, menghambat produksi insulin. Akibatnya, glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel, menyebabkan hiperglikemia. Sedangkan pada DMT2, terjadi resistensi insulin di jaringan perifer, terutama otot dan hati, yang menyebabkan pankreas harus bekerja lebih keras untuk menghasilkan insulin. Lama-kelamaan, pankreas menjadi lelah dan produksi insulin menurun, menyebabkan hiperglikemia. Hiperglikemia kronis pada DM dapat memicu komplikasi makrovaskular (penyakit jantung koroner, stroke) dan mikrovaskular (nefropati, retinopati, neuropati). Regulasi glukosa yang buruk juga meningkatkan stres oksidatif dan peradangan, memperburuk komplikasi yang ada. (ADA, 2021).

4. Dampak Jangka Panjang Dari Diabetes

Diabetes melitus memiliki dampak signifikan terhadap kualitas hidup penderita, dengan meningkatnya biaya perawatan medis dan potensi kecacatan jangka panjang akibat komplikasi yang terkait dengan penyakit ini. Riskesdas 2023 juga mencatat bahwa diabetes menjadi penyebab disabilitas pada sekitar 10,5% dari populasi usia dewasa, yang menunjukkan bahwa dampak penyakit ini sangat besar dalam konteks kesehatan masyarakat.

Diabetes Mellitus (DM) dapat menyebabkan berbagai komplikasi jangka panjang yang berdampak pada kualitas hidup dan meningkatkan risiko kematian. Dampak ini dibagi menjadi komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular.

a. Komplikasi Makrovaskular

- 1) Penyakit Jantung Koroner (PJK): Peningkatan kadar glukosa darah yang berkepanjangan dapat menyebabkan aterosklerosis, meningkatkan risiko serangan jantung dan gagal jantung.

- 2) Stroke: Diabetes meningkatkan risiko stroke iskemik akibat penyempitan dan penyumbatan pembuluh darah di otak.
 - 3) Penyakit Arteri Perifer: Kerusakan pembuluh darah perifer dapat menyebabkan gangguan sirkulasi, meningkatkan risiko amputasi.
- b. Komplikasi Mikrovaskular
- 1) Nefropati Diabetik: Hiperglikemia kronis dapat merusak glomerulus ginjal, menyebabkan gagal ginjal stadium akhir yang memerlukan dialisis.
 - 2) Retinopati Diabetik: Kerusakan pembuluh darah retina dapat menyebabkan gangguan penglihatan hingga kebutaan.
 - 3) Neuropati Diabetik: Kerusakan saraf akibat diabetes dapat menyebabkan nyeri, kesemutan, atau mati rasa, terutama pada ekstremitas bawah.
- c. Komplikasi Lainnya
- 1) Disfungsi Ereksi: Diabetes dapat merusak saraf dan pembuluh darah yang berperan dalam fungsi ereksi.
 - 2) Infeksi Berulang: Penderita diabetes lebih rentan terhadap infeksi akibat gangguan sistem imun. (American Diabetes Association. (2024).

5. Klasifikasi Obat Antidiabetes

Obat-obatan antidiabetes dibagi menjadi beberapa kelompok berdasarkan mekanisme kerjanya. Beberapa kelompok obat utama antara lain:

- a. Insulin: Penggantian atau peningkatan kadar insulin untuk pasien dengan diabetes tipe 1 atau diabetes tipe 2 yang tidak dapat mengontrol glukosa darah dengan obat oral.
- b. Obat yang meningkatkan sekresi insulin: Seperti sulfonilurea dan meglitinid. Obat ini bekerja dengan merangsang sel β pankreas untuk menghasilkan lebih banyak insulin.
- c. Glibenklamid adalah obat hipoglikemik oral *derivate* sulfonilurea yang dapat menurunkan konsentrasi glukosa darah dengan merangsang sekresi insulin dari sel β pankreas
- d. Inhibitor DPP-4: Obat ini meningkatkan efek dari incretin, yang berfungsi meningkatkan sekresi insulin dan mengurangi produksi glukosa. GLP-1 receptor agonists: Obat ini meningkatkan sekresi insulin, mengurangi rasa lapar, dan memperlambat pengosongan lambung.

- e. SGLT-2 inhibitors: Obat ini mengurangi reabsorpsi glukosa di ginjal, sehingga meningkatkan ekskresi glukosa dalam urin. (Yang, W., & Li, S. 2023).

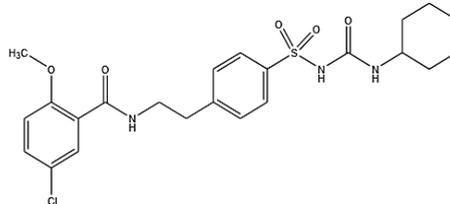
6. Glibenklamid

Glibenklamid adalah obat hipoglikemik oral *derivate* sulfonilurea yang dapat menurunkan konsentrasi glukosa darah dengan merangsang sekresi insulin dari sel β pankreas. Glibenklamid juga mengurangi *output* glukosa dari hati dan meningkatkan sensitivitas insulin di situs target perifer (Sinurat, 2018).

Sinonim : Glibenclamidum, Glibenklamida

Rumus Molekul : C₂₃H₂₈ClN₃O₅S

Rumus Bangun :



Gambar 1 Struktur Glibenklamid

(<https://www.researchgate.net/figure/Structure-of-glibenclamide>)

Berat Molekul : 494,004 g/mol

Pemerian : Serbuk hablur, putih atau hampir putih.

Kelarutan : Agak sukar larut dalam metilen klorida, sukar larut dalam etanol dan dalam metanol, praktis tidak larut dalam air (Yesa, 2021).

7. Mekanisme Kerja Obat Antidiabetes

- Metformin bekerja dengan menghambat produksi glukosa di hati dan meningkatkan sensitivitas sel terhadap insulin. Obat ini dianggap sebagai terapi lini pertama dalam pengelolaan diabetes tipe 2.
- Sulfonilurea dan Meglitinid merangsang sel β pankreas untuk meningkatkan produksi insulin, sehingga glukosa darah dapat lebih terkontrol.
- GLP-1 Receptor Agonists dan DPP-4 Inhibitors meningkatkan sekresi insulin dan menghambat pengeluaran glukosa dari hati. Selain itu, GLP-1

agonists juga mengurangi rasa lapar dan memperlambat pengosongan lambung, yang membantu menurunkan berat badan pasien.

- d. SGLT-2 inhibitors mengurangi reabsorpsi glukosa di ginjal, sehingga lebih banyak glukosa yang dibuang melalui urin. Hal ini juga membantu menurunkan kadar glukosa darah, serta mengurangi risiko penyakit jantung. (Patel, S., & Garg, A. 2022).

B. Ekstrak Buah Bidara

1. Deskripsi Botani Dan Penyebaran Tanaman

Buah bidara (*Ziziphus mauritiana* Lam.) adalah tanaman dari famili *Rhamnaceae* yang dikenal karena ketahanannya terhadap kondisi kering dan kemampuannya tumbuh di berbagai jenis tanah.

a. Deskripsi Botani

- 1) Akar: Memiliki akar tunggang yang kuat dan dalam, memungkinkan tanaman bertahan dalam kondisi kekeringan.
- 2) Batang: Berkayu, berduri, dan dapat tumbuh hingga ketinggian 5–15 meter dengan percabangan yang lebat.
- 3) Daun: Berbentuk oval hingga elips dengan permukaan atas mengkilap dan bagian bawah berbulu halus.
- 4) Bunga: Kecil, berwarna kekuningan, dan tumbuh dalam kelompok di ketiak daun, memiliki sifat hermafrodit.
- 5) Buah: Berbentuk bulat atau oval, berkulit halus atau sedikit kasar, berwarna hijau saat muda dan kuning hingga kemerahan saat matang, dengan daging buah yang manis dan sedikit asam.

b. Penyebaran

Buah bidara tersebar luas di daerah tropis dan subtropis, terutama di Asia Selatan, Asia Tenggara, Timur Tengah, dan Afrika. Penyebarannya terjadi secara alami melalui biji yang dikonsumsi dan dikeluarkan oleh burung dan hewan lainnya, serta melalui budidaya oleh manusia untuk berbagai keperluan, seperti konsumsi buah segar, obat herbal, dan penghijauan lahan kering. (Orwa, C Mutua, 2024).

2. Klasifikasi Buah Bidara

Tanaman *Ziziphus mauritiana* termasuk dalam klasifikasi berikut: (Palejkar *et al.*, 2012):

Kingdom : Plantae
Divisio :Spermatophyta
Classis :Dicotyledoneae
Ordo : Rosales
Familia : Rhamnaceae
Genus : *Ziziphus*
Spesies : *Ziziphus mauritiana* Lam.



Gambar 2 Buah Bidara
(Sumber: Diri sendiri)

3. Kandungan Buah Bidara

Buah bidara (*Ziziphus mauritiana* Lam.), atau dikenal juga dengan nama Indian jujube atau Chinese date, merupakan buah yang memiliki kandungan gizi yang beragam dan bermanfaat bagi kesehatan. Buah ini kaya akan karbohidrat, yang berfungsi sebagai sumber energi utama bagi tubuh, dengan gula alami seperti glukosa dan fruktosa yang mudah dicerna. Serat juga dapat menurunkan kadar kolesterol dan menjaga keseimbangan gula darah. Selain karbohidrat dan serat, buah ini juga mengandung vitamin C dalam jumlah yang signifikan, yang berfungsi sebagai antioksidan untuk melawan radikal bebas, meningkatkan sistem kekebalan tubuh, serta mendukung kesehatan kulit dan penyembuhan luka. Kandungan mineral dalam buah bidara, seperti kalium, magnesium, dan kalsium, juga bermanfaat untuk menjaga keseimbangan elektrolit tubuh, mendukung fungsi

jantung, serta memperkuat tulang dan otot. Selain itu, buah bidara mengandung flavonoid dan saponin, senyawa bioaktif yang memiliki sifat antioksidan, antiinflamasi, dan antimikroba, yang dapat membantu mencegah berbagai penyakit kronis, seperti kanker, diabetes, dan penyakit jantung. Buah ini juga mengandung berbagai asam amino yang penting untuk membangun protein dalam tubuh serta mendukung pertumbuhan dan perbaikan jaringan tubuh. Dengan berbagai kandungan gizi dan senyawa bioaktif tersebut, buah bidara tidak hanya menjadi sumber energi dan nutrisi yang baik, tetapi juga memiliki potensi besar untuk mendukung kesehatan tubuh secara keseluruhan. (Ahmad, N., & Rizwan, M. 2022).

4. Khasiat Tanaman

Buah bidara (*Ziziphus mauritiana* Lam.) diketahui memiliki khasiat sebagai antiglukosa yang bermanfaat untuk menurunkan kadar gula darah, terutama bagi penderita diabetes tipe 2. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa senyawa aktif yang terkandung dalam buah bidara, seperti flavonoid dan saponin, dapat meningkatkan sensitivitas insulin dan mengatur metabolisme glukosa dalam tubuh. Senyawa ini bekerja dengan cara memperlambat penyerapan glukosa di saluran pencernaan, sehingga dapat mencegah naiknya kadar gula darah setelah makan. Selain itu, buah bidara juga dapat membantu menurunkan resistensi insulin dan meningkatkan pengaturan kadar gula darah secara keseluruhan, menjadikannya sebagai pilihan alami untuk mendukung pengelolaan diabetes. (Sari, R., & Aminah, F. 2023).

Ekstrak buah bidara memiliki aktivitas antidiabetik dengan menghambat enzim pemecah karbohidrat di saluran cerna, yaitu α -Amilase dan α -Glukosidase. α -Amilase (dari saliva dan pankreas) memecah amilum dan glikogen, sementara α -Glukosidase (termasuk maltase, isomaltase, glukomaltase, dan sukrase) menghidrolisis oligosakarida di usus halus. Penghambatan kedua enzim ini memperlambat pencernaan dan penyerapan karbohidrat, sehingga mencegah lonjakan glukosa darah setelah makan. (M.Siregar, 2020)

C. Penelitian Sebelumnya Terkait Efek Buah Bidara Terhadap Diabetes

Penelitian mengenai efek buah bidara (*Ziziphus mauritiana* Lam.) terhadap diabetes telah dilakukan oleh beberapa peneliti terdahulu dengan hasil yang menjanjikan. Berikut adalah tabel beberapa penelitian terkait:

Table 1 Penelitian Terdahulu

No	Peneliti	Judul	Metode	Hasil
1.	Zata Amani Fahdina Putri, Maya Dian Rakhmawati, Yanuarita Tursinawati (2024)	Efektivitas Ekstrak Daun Bidara (<i>Ziziphus mauritiana</i> Lam.) Terhadap Kadar Gula Darah pada Tikus Wistar yang Diinduksi Aloksan (prosiding.unimus.ac.id)	Penelitian eksperimental dengan desain pre-post control group. Sampel terdiri dari 15 ekor tikus jantan galur Wistar yang dibagi menjadi tiga kelompok: (1) ekstrak daun bidara dosis 60 mg/200 g BB, (2) metformin 9 mg/200 g BB, dan (3) kombinasi keduanya. Kadar gula darah diukur sebelum dan sesudah perlakuan.	Ekstrak daun bidara dosis 60 mg/200 g BB, metformin, dan kombinasi keduanya menunjukkan penurunan kadar gula darah yang signifikan pada tikus yang diinduksi aloksan. Penurunan paling signifikan terjadi pada kelompok kombinasi ekstrak daun bidara dan metformin ($p=0,002$).
2.	UIN Jakarta (2022)	Pengaruh Ekstrak Daun Bidara terhadap Kadar Glukosa Darah pada Tikus Sprague Dawley Diabetes Melitus Tipe 2	Tikus diinduksi streptozotocin, diberi ekstrak daun bidara 450 mg/kgBB secara oral selama 28 hari	Penurunan signifikan kadar glukosa darah dibanding kelompok kontrol ($p<0,05$).

D. Aloksan Dan Model Mencit

1. Mekanisme Kerja Aloksan Sebagai Inducer Diabetes

Aloksan adalah senyawa kimia yang digunakan dalam penelitian untuk menginduksi diabetes tipe 1 pada hewan percobaan. Aloksan bekerja dengan merusak sel beta pankreas yang bertanggung jawab untuk memproduksi insulin. Dalam dosis tertentu, aloksan menyebabkan stres oksidatif yang mengarah pada kerusakan mitokondria dan akhirnya apoptosis (kematian sel) pada sel-sel beta pankreas. Sebagai hasilnya, produksi insulin terganggu, yang menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah dan menciptakan model hiperglikemia yang berguna untuk penelitian diabetes. Meskipun aloksan efektif dalam menciptakan model diabetes tipe 1, senyawa ini tidak digunakan dalam pengobatan klinis pada manusia karena sifat toksiknya yang dapat merusak pankreas dan memicu komplikasi lebih lanjut. Aloksan umumnya digunakan dalam penelitian untuk menguji potensi obat atau terapi baru untuk mengontrol atau menyembuhkan diabetes, baik dengan menurunkan kadar gula darah maupun dengan meningkatkan fungsi sel beta pankreas. Selain itu, meskipun aloksan memiliki efek berbahaya pada pankreas, beberapa studi menunjukkan bahwa pengobatan dengan senyawa antioksidan atau terapi lainnya dapat melindungi sel beta pankreas dari kerusakan yang diinduksi oleh aloksan. Oleh karena itu, aloksan memiliki peran yang sangat penting dalam pengembangan pengobatan diabetes, meskipun harus digunakan dengan hati-hati dan hanya dalam pengaturan penelitian. (Faisal, S., & Nugroho, S. (2023).

2. Penggunaan Mencit Sebagai Model Penelitian Diabetes

Mencit (*Mus musculus*) digunakan sebagai subjek uji untuk penelitian ini. Dibandingkan dengan tikus, mencit jauh lebih kecil dan bertubuh ringan. Penggunaan mencit dalam penelitian ini sudah hal biasa, dengan sekitar 40% mencit sebagai hewan laboratorium. Keuntungan menggunakan mencit sebagai hewan laboratorium antara lain siklus hidupnya yang pendek, angka kelahiran yang tinggi, keragaman sifat yang tinggi, kemudahan penanganan dan karakteristik reproduksi yang mirip dengan mamalia lain, seperti kambing, domba, dan sapi (Yusuf et al., 2022). Mencit dapat hidup antara satu dan tiga tahun. Hewan

ini paling kecil diantara sejenisnya dan galurnya berwarna putih. Mencit adalah hewan pengerat yang berkembang biak dengan cepat (rodentia). Meskipun hemat ruang dan uang, perawatannya sederhana dan murah, meskipun dilakukan dalam jumlah besar. Mencit sering digunakan sebagai subjek uji karena tingkat kemiripan yang tinggi antara sistem reproduksi, pernapasan dan kardiovaskular mirip dengan manusia. Banyaknya keturunan dan siklus reproduksi mencit yang sangat singkat menjadikannya subjek percobaan yang berguna (Yusuf et al., 2022).

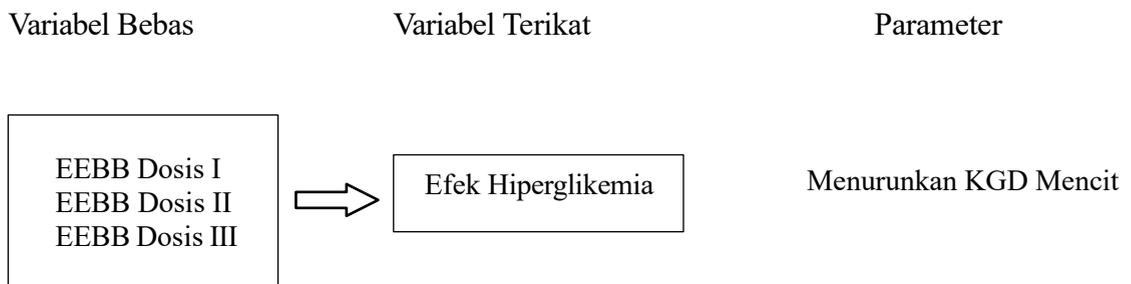
3. Klasifikasi Mencit

Adapun klasifikasi mencit yaitu: (Yusuf et al., 2022)

Kingdom : Animalia
 Filum : Chordata
 Kelas : Mamalia
 Ordo : Rodentia
 Famili : Murinane
 Genus : Mus
 Spesies : *Mus musculus*

E. Kerangka Konsep

Kerangka konsep yang digunakan pada penelitian ini terdiri dari 2 variabel yakni variabel bebas (kelompok uji) dan variabel terikat (kadar glukosa).



Gambar 3 Kerangka Konsep
 EEBB : Ekstrak Etanol Buah Bidara

F. Definisi Operasional

- a. Suspensi CMC 0,5% b/v adalah suspensi yang dibuat 500 mg CMC dalam 100 mL air sebagai kontrol negatif
- b. Suspensi Glibenklamid merupakan suspensi yang digunakan sebagai kontrol positif dalam menurunkan glukosa darah.
- c. Ekstrak buah bidara 100mg/KgBB, 200mg/KgBB, dan 400mg/KgBB dibuat dengan maserasi dengan etanol 70%.
- d. Aloksan merupakan obat yang berfungsi sebagai penginduksi kadar gula darah.
- e. Mencit jantan putih digunakan sebagai hewan eksperimen dengan berat 20-30 gr.

G. Hipotesis

Potensi ekstrak buah bidara efektif dapat menurunkan kadar glukosa darah pada hewan percobaan mencit yang di induksi Aloksan.