

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Defenisi Diabetes

Diabetes Melitus (DM) adalah gangguan, ditandai dengan tingginya kadar glukosa dalam darah, atau yang dikenal sebagai hiperglikemia. Dalam kondisi normal, glukosa dari makanan akan beredar dalam darah, dan kadar glukosa ini diatur oleh insulin yaitu hormon yang diproduksi oleh pankreas (Triana and Salim, 2017). Insulin berfungsi untuk mengontrol kadar glukosa dengan mengatur pembentukan dan penyimpanan glukosa. Hiperglikemia yang berlangsung lama dapat menyebabkan komplikasi neuropatik. Diabetes mellitus adalah penyakit kronis yang ditandai dengan gangguan metabolisme, yang menyebabkan kadar gula darah meningkat melebihi batas normal. Salah satu jenisnya adalah diabetes mellitus tipe 2 (Fatmona, Permana and Sakurawati, 2023)

B. Epidemiologi Diabetes Melitus (DM)

Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) telah mengeluarkan estimasi yang menunjukkan bahwa jumlah penderita diabetes melitus di Indonesia mengalami peningkatan yang signifikan. (Collins *et al.*, 2021). International Diabetes Federation juga memberikan estimasi yang serupa, pada tahun 2014 terdapat sekitar 9,1 juta penderita diabetes di Indonesia, dan angka ini diprediksi akan meningkat menjadi 14,1 juta pada tahun 2035 (International Diabetes Federation, 2023)

Peningkatan jumlah penderita diabetes melitus di negara-negara berkembang, termasuk Indonesia, menjadi perhatian serius, terutama karena hal ini berkaitan erat dengan peningkatan tingkat kemakmuran di negara-negara tersebut. Kenaikan pendapatan per kapita yang terjadi, disertai dengan perubahan pola hidup yang signifikan, terutama di kota-kota besar, telah berkontribusi pada meningkatnya angka kejadian penyakit degeneratif, di mana diabetes melitus menjadi salah satu yang paling menonjol. Penyakit ini tidak hanya menjadi masalah kesehatan yang serius, tetapi juga berdampak negatif pada produktivitas masyarakat dan dapat menyebabkan penurunan kualitas sumber daya manusia secara keseluruhan (Ummah, 2019)

C. Klasifikasi Diabetes Melitus berdasarkan etiologi

Diabetes mellitus dapat dikategorikan ke dalam beberapa jenis berdasarkan penyebabnya, sebagai berikut (Fatmona, Permana and Sakurawati, 2023):

1. Tipe I: Tipe ini terjadi karena adanya masalah pada sel beta pankreas yang berfungsi memproduksi insulin, yang biasanya terkait dengan kekurangan insulin yang sangat signifikan. Penyebabnya bisa bersifat autoimun atau idiopatik.
2. Tipe II: Diabetes tipe ini dimulai dengan resistensi terhadap insulin, yang kemudian diikuti oleh kekurangan insulin yang bersifat relatif. Pada tahap selanjutnya, defisiensi dalam sekresi insulin menjadi lebih dominan, bersamaan dengan adanya resistensi insulin.
3. Diabetes Gestasional: Ini adalah jenis diabetes yang hanya muncul selama kehamilan, khususnya pada trimester kedua atau ketiga.
4. Tipe Spesifik yang Terkait dengan Penyebab Lain: Tipe ini mencakup beberapa penyebab, seperti sindrom diabetes monogenik (misalnya diabetes neonatal dan maturity onset diabetes of the young (MODY)), penyakit eksokrin pankreas (seperti fibrosis kistik dan pankreatitis), serta penggunaan glukokortikoid dalam pengobatan HIV/AIDS atau setelah transplantasi organ.

D. Patofisiologi Diabetes melitus

Patofisiologi diabetes mellitus (DM) dapat dijelaskan melalui dua kondisi utama, yaitu resistensi insulin dan disfungsi sel β pankreas. Pada diabetes tipe 2, penyebab utamanya adalah ketidakmampuan sel-sel target insulin untuk merespons insulin dengan baik. Kondisi ini dikenal sebagai resistensi insulin. Resistensi insulin sering kali disebabkan oleh faktor-faktor seperti obesitas, kurangnya aktivitas fisik, dan bertambahnya usia. (Fatmona, Permana and Sakurawati, 2023)

Pada penderita diabetes tipe 2, produksi glukosa oleh hati melebihi kadar normal, meskipun tidak ada kerusakan autoimun pada sel-sel β Langerhans. Penurunan fungsi insulin pada penderita diabetes tipe 2 bersifat relatif, bukan absolut. Pada tahap awal perkembangan diabetes tipe 2, sel β pankreas

memberikan sinyal bahwa ada gangguan dalam sekresi insulin pada fase pertama, yang berarti bahwa sekresi insulin tidak dapat mengimbangi resistensi insulin yang terjadi.(Fatmona, Permana and Sakurawati, 2023)

Jika penanganan diabetes tidak dilakukan dengan baik, sel-sel β pankreas dapat mengalami kerusakan secara progresif. Kerusakan ini biasanya menyebabkan defisiensi insulin, sehingga penderita mungkin memerlukan insulin dari luar (insulin eksogen). Pada penderita diabetes tipe 2, umumnya terdapat dua faktor yang berperan, yaitu resistensi insulin dan defisiensi insulin.(Fatmona, Permana and Sakurawati, 2023)

E. Faktor Risiko Diabetes Melitus

Faktor risiko untuk terjadinya diabetes mellitus (DM) dapat dibagi menjadi dua kategori: faktor risiko yang tidak dapat diubah dan faktor risiko yang dapat diubah. Faktor risiko yang tidak dapat diubah meliputi riwayat keluarga yang memiliki diabetes, usia di atas 45 tahun, faktor etnis, riwayat melahirkan bayi dengan berat lebih dari 4000 gram atau bayi berat lahir rendah (BBLR), serta adanya riwayat diabetes gestasional(Fatmona, Permana and Sakurawati, 2023)

Di sisi lain, faktor risiko yang dapat diubah mencakup hipertensi, obesitas yang diukur berdasarkan indeks massa tubuh (IMT), kurangnya aktivitas fisik, dislipidemia, pola makan yang tidak sehat, dan stres(Fatmona, Permana and Sakurawati, 2023)

F. Gejala Klinis Diabetes Melitus

Gejala diabetes melitus yang muncul secara akut meliputi polifagi, yaitu peningkatan nafsu makan yang signifikan, polidipsi, yang ditandai dengan rasa haus yang berlebihan, dan poliuri, yaitu frekuensi buang air kecil yang meningkat, terutama di malam hari. Meskipun nafsu makan meningkat, penderita sering mengalami penurunan berat badan yang cepat dalam waktu 2-4 minggu, serta merasa lelah secara terus-menerus.(Fatmona, Permana and Sakurawati, 2023)

Pada tahap yang lebih kronis, pasien dapat merasakan gejala seperti kesemutan, sensasi panas di kulit yang mirip dengan tertusuk jarum, kram atau kebas, serta mudah mengantuk. Selain itu, penglihatan juga dapat menurun, dan

pada pria, bisa terjadi penurunan kualitas kehidupan seksual(Fatmona, Permana and Sakurawati, 2023)

G. Diagnosis Diabetes Melitus

Diagnosis diabetes mellitus (DM) ditegakkan berdasarkan pengukuran kadar glukosa dalam darah dan HbA1c. Jika ada potensi terjadinya DM, pemeriksaan lebih lanjut perlu dilakukan ketika pasien mengalami gejala-gejala tertentu, seperti: 1) gejala klasik, yang meliputi poliuria (sering buang air kecil), polidipsia (haus berlebihan), polifagia (nafsu makan meningkat), dan penurunan berat badan tanpa alasan yang jelas; 2) gejala lainnya, seperti kelemahan tubuh, kesemutan, gatal-gatal, penglihatan kabur, disfungsi ereksi pada pria, serta gatal di area vulva pada wanita.(Fatmona, Permana and Sakurawati, 2023)

Kriteria untuk menentukan adanya Diabetes Melitus (DM) adalah hasil pengukuran glukosa plasma dalam keadaan puasa yang lebih dari 126 mg/dl. Selain itu, jika hasil pengukuran glukosa plasma menunjukkan lebih dari 200 mg/dl dua jam setelah melakukan Tes Toleransi Glukosa Oral (TTOG) dengan beban glukosa 75 gram, itu juga menjadi indikasi. Pengukuran glukosa plasma yang menunjukkan angka lebih dari 200 mg/dl, disertai dengan gejala klasik atau krisis hiperglikemia, serta hasil HbA1c yang lebih dari 6,5%, juga menjadi patokan untuk diagnosis DM(Fatmona, Permana and Sakurawati, 2023)

H. Pemanis

Pemanis adalah zat yang sering ditambahkan ke dalam produk makanan dan minuman untuk meningkatkan rasa manisnya. Menurut Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No. 033 Tahun 2012, pemanis termasuk dalam kategori bahan tambahan kimia, bersama dengan zat-zat lain seperti antioksidan, pemutih, pengawet, dan pewarna. Berdasarkan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) Nomor 11 Tahun 2019 mengenai Bahan Tambahan Pangan, pemanis dibagi menjadi dua kategori, yaitu pemanis buatan (artificial sweetener) dan pemanis alami (natural sweetener).(Sarjana *et al.*, 2024)

1. Pemanis Alami

Pemanis alami adalah jenis pemanis yang berasal dari bahan-bahan nabati atau hewani. Contoh pemanis alami termasuk gula tebu, madu, kayu manis dan gula stevia.(Sarjana *et al.*, 2024)

I. Defenisi Stevia

Stevia adalah tumbuhan semak dari keluarga Asteraceae, yang mencakup sekitar 240 spesies. Tumbuhan ini berasal dari Amerika Selatan, dan dari seluruh spesies tersebut, hanya *Stevia rebaudiana* yang dimanfaatkan sebagai pemanis. Oleh karena itu, stevia sering disebut sebagai "herba manis dari Paraguay." Suku Indian Guarani di Paraguay dan Brasil telah memanfaatkan daun stevia sebagai pemanis alami selama berabad-abad, dan mereka menyebutnya "Ka'a He'e," yang berarti pemanis herbal dalam bahasa mereka.(Agus, 2021)

Studi tentang stevia masih sangat terbatas. Pada tahun 1899, botanis Swiss Moisés Santiago Bertoni menjadi yang pertama yang memberikan penjelasan mendetail tentang rasa manis dari tanaman ini. Kemudian, pada tahun 1931, dua ilmuwan Prancis berhasil mengisolasi glikosida, yaitu stevioside dan rebaudioside, yang bertanggung jawab atas rasa manis stevia. Di awal tahun 1970-an, Jepang mulai mengembangkan budidaya stevia sebagai alternatif pemanis. Sejak tahun 1977, stevia mulai diproduksi secara komersial untuk digunakan dalam makanan dan minuman ringan, dan berhasil menguasai 40% pangsa pasar pemanis di Jepang, menjadikannya sebagai konsumen terbesar stevia.(Agus, 2021)

Pada tahun 1980, produk dari *S. rebaudiana* mulai mendapatkan persetujuan di Brasil. Namun, pada tahun 1991, FDA sempat melarang penggunaan stevia. Larangan tersebut kemudian direvisi pada tahun 1995, yang memungkinkan stevia dijual sebagai suplemen makanan. Pada bulan Desember 2008, FDA mengakui stevia sebagai GRAS (Generally Recognized as Safe). Meskipun demikian, penggunaan stevia masih dibatasi hanya untuk suplemen dan tetap dilarang untuk dijual sebagai pemanis. Pembatasan ini disebabkan oleh beberapa penelitian pada hewan yang menunjukkan efek negatif stevia terhadap kesehatan.(Agus, 2021)

Di Indonesia, penelitian mengenai pengembangan dan budidaya tanaman stevia dimulai sejak tahun 1984 oleh BPP (yang kini dikenal sebagai Balai Penelitian Bioteknologi Perkebunan Indonesia), yang menghasilkan beberapa varietas unggul, termasuk klon BPP 72. Penggunaan stevia di Indonesia baru mendapatkan izin dari BPOM pada tahun 2004, dan saat itu penggunaannya terbatas pada bentuk sediaan table top, baik secara tunggal maupun campuran. Stevia tidak diperbolehkan digunakan sebagai bahan tambahan pangan pemanis dalam produk olahan. Saat ini, stevia telah dibudidayakan dan dimanfaatkan di berbagai negara, seperti Korea, Malaysia, Singapura, dan China, yang merupakan salah satu eksportir stevia terbesar di dunia.(Nurrahman *et al.*, 2024)

1. Kandungan Stevia

Daun stevia mengandung berbagai senyawa, antara lain apigenin, austroinulin, avicularin, beta-sitosterol, asam caffeic, kampesterol, kariofilen, sentaureidin, asam klorogenik, klorofil, kosmosiin, sinarosid, daukosterol, glikosida diterpene, dulkosid A-B, funikulin, asam formiat, asam giberelat, giberelin, indol-3-asetonitril, isokuersitrin, isosteviol, jihanol, kaempferol, kaurene, lupeol, luteolin, polistakosid, kuersetin, kuersitrin, rebaudiosid AF, skopoletin, sterebin A-H, steviol, steviolbiosid, steviolmonosida, steviosid, steviosid a-3, stigmasterol, umbelliferon, dan santofil. Senyawa utama dalam daun stevia adalah derivat steviol, terutama steviosid (4-15%), rebauid A (2-4%), dan C (1-2%), serta dulkosida A (0,4-0,7%).(Raini, Mariana., 2021)

Stevia yang ditanam di Indonesia berasal dari Jepang, Korea, dan Cina. Tanaman ini diperoleh dari biji, sehingga pertumbuhannya di lapangan bervariasi. Kualitas daun stevia dipengaruhi oleh berbagai faktor lingkungan, seperti jenis tanah, sistem irigasi, pencahayaan, dan sirkulasi udara. Selain itu, gangguan dari bakteri dan jamur juga dapat memengaruhi kualitasnya. Kualitas pemanis stevia dinilai berdasarkan aroma, rasa, penampilan, dan tingkat kemanisannya. Berbeda dengan pemanis lainnya, stevia tidak meninggalkan rasa pahit setelah dikonsumsi. Kemanisan stevia berasal dari molekul kompleks yang dikenal sebagai steviosid, yang merupakan glikosida yang terdiri dari glukosa, sofurose, dan steviol.(Raini, Mariana., 2021)

Stevia memiliki banyak manfaat bagi kesehatan yang telah dibuktikan melalui lebih dari 500 penelitian. Beberapa manfaat tersebut antara lain: tidak memengaruhi kadar gula darah, aman untuk penderita diabetes, mencegah kerusakan gigi dengan menghambat pertumbuhan bakteri di mulut, membantu memperbaiki sistem pencernaan, dan meredakan nyeri perut. Selain itu, stevia juga baik untuk mengontrol berat badan dan membatasi konsumsi makanan manis yang tinggi kalori.(Raini, Mariana., 2021)

2. Aktivitas Farmakologi Stevia

Stevia rebaudiana Bertoni adalah sumber pemanis alami yang memiliki rasa manis 200-300 kali lipat lebih tinggi dibandingkan gula tebu. Oleh karena itu, Stevia bisa menjadi alternatif bagi konsumen yang tidak diperbolehkan mengonsumsi gula pasir, seperti penderita diabetes, karena pemanis ini lebih aman dibandingkan dengan pemanis buatan(Ilmiah and Pratiwi, 2021)

Steviosida adalah senyawa glikosida yang ditemukan dalam daun stevia. Struktur steviosida terdiri dari tiga molekul glukosa dan satu molekul non-gula yang disebut aglikon. Kristal steviosida berwarna putih dan terdiri dari kristal kecil yang berbentuk memanjang. Senyawa ini berperan sebagai zat antara dalam metabolisme karbohidrat di tubuh manusia, dengan produksi berkisar antara lima hingga lima belas gram per hari. Steviosida adalah glikosida yang mengandung terpena dan berasal dari tanaman stevia rebaudiana. Senyawa ini memiliki tingkat kemanisan 250-300 kali lebih tinggi dibandingkan sukrosa, tetapi rendah kalori(Ilmiah and Pratiwi, 2021)

Sifat-sifat dari daun Stevia adalah :

- a. Higroskopis
- b. Titik cair 198 °C
- c. Larut dalam air
- d. Larut dalam metanol
- e. Dioxan
- f. Tidak larut dalam alkohol murni
- g. Tidak larut dalam khloroform
- h. Tidak larut dalam eter (Ilmiah and Pratiwi, 2021)

3. Daerah Asal Peyebaran

Tanaman stevia berasal dari Amambai dan Iguagu, yang terletak di daerah sub-tropis Mato Grosso, di perbatasan Brazil, Paraguay, dan Argentina (Amerika Selatan). Jenis stevia yang ditemukan di daerah asalnya adalah stevia rebaudiana. Penggunaan tanaman stevia sebagai pemanis telah dikenal lama oleh penduduk asli Amerika. Awalnya, tanaman ini hanya dibudidayakan di Brazil dan Paraguay, tetapi beberapa tahun kemudian mulai dikembangkan di Jepang dan kemudian menyebar ke negara-negara Asia, seperti Malaysia, Filipina, Papua Nugini, Korea Selatan, Tiongkok, dan Taiwan (Ilmiah and Pratiwi, 2021)

Pada tahun 1990, PT Graha Geotama Perdana memulai pabrik pengolahan stevia di Indonesia dengan kapasitas produksi mencapai 2.000 ton per tahun. Beberapa daerah yang mengembangkan tanaman stevia meliputi Nusa Tenggara Timur (NTT), Sumatra Utara, Bengkulu, Tawangmangu, Jawa Timur, dan Sulawesi Selatan. Di daerah asalnya, tanaman stevia dikenal dengan sebutan caa-ehe, ca-enhem, atau azucacaa. Stevia rebaudiana dapat tumbuh hingga ketinggian antara 60 cm hingga 90 cm. Batangnya berbentuk bulat lonjong dan memiliki bulu halus. Daunnya berbentuk lonjong ramping hingga oval, dengan tepi yang halus dan tumbuh berhadapan. Bunga stevia adalah bunga sempurna (hermaprodite) yang memiliki mahkota berbentuk tabung. Akar tanaman stevia terdiri dari akar serabut yang terbagi menjadi dua jenis, yaitu akar halus dan akar tebal. Tanaman ini memiliki kemampuan regenerasi yang baik, sehingga dapat bertahan terhadap pemangkasan (Ilmiah and Pratiwi, 2021)

J. Pemanis Buatan

1. Defenisi Pemanis Buatan

Pemanis buatan adalah jenis pemanis yang dibuat secara sengaja oleh manusia melalui proses kimia, dengan tujuan untuk meningkatkan rasa manis pada makanan atau minuman. Pemanis buatan ini memiliki kandungan kalori yang lebih rendah dibandingkan dengan gula atau glukosa. Beberapa pemanis

buatan yang umum digunakan oleh masyarakat antara lain sakarin, siklambat, dan aspartam(Sarjana *et al.*, 2024)

Penggunaan pemanis buatan di Indonesia masih diperbolehkan dalam makanan dan minuman, sesuai dengan Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No. 033 Tahun 2012 tentang Bahan Tambah Makanan. Pemanis buatan adalah bahan tambahan pangan yang memberikan rasa manis pada produk makanan yang memiliki sedikit atau bahkan tidak ada nilai gizi atau kalori, dan penggunaannya harus dibatasi dalam jumlah tertentu. Menurut BPOM pada tahun 2019, pemanis buatan yang diizinkan untuk dikonsumsi dengan batasan tertentu meliputi asesulfam-K (acesulfame potassium), aspartame (aspartame), siklambat (cyclamic), sakarin (saccharin), sukralosa (sucralose/trichlorogalactosucrose), dan neotam (neotame).(Sarjana *et al.*, 2024)

Menurut PerBPOM nomor 11 tahun 2019, pemanis buatan adalah pemanis yang dihasilkan melalui proses kimia dan tidak ditemukan secara alami. Pemanis ini memberikan rasa manis pada makanan dan dibuat secara sintesis, sehingga bisa menjadi pengganti gula. Namun, pemanis buatan ini hampir tidak memiliki nilai gizi, sehingga sebaiknya tidak digunakan sembarangan untuk menggantikan gula dalam makanan rendah kalori atau diet (Umirestu, 2019). Meskipun demikian, pemanis buatan masih sering ditambahkan ke dalam berbagai makanan dan minuman. Di antara yang paling umum digunakan oleh penjual adalah sakarin dan siklambat, yang sudah banyak beredar di pasaran(Sarjana *et al.*, 2024)

2. Jenis Pemanis Buatan

Tabel 2.1. Jenis Pemanis Buatan dan Batas Penggunaannya pada Kategori Pangan Makanan Pencuci Mulut Berbasis Lemak (BPOM Nomor 11 Tahun 2019)

No.	Jenis BTP Pemanis Buatan (<i>Artificial Sweetener</i>)	INS	ADI mg/kg berat badan
1.	Aselsulfam-K (<i>Acesulfame potassium</i>)	950	0-15
2.	Aspartam (<i>Aspartame</i>)	951	0-40
3.	Asam siklambat (<i>Cyclamic acid</i>)	952	0-11

	Kalsium siklamat (<i>Calcium cyclamate</i>)	952	0-11
	Natrium siklamat (<i>Sodium cyclamate</i>)	952	0-11
4.	Sakarín (<i>Saccharin</i>)	954	0-5
	Kalsium sakarín (<i>Calcium saccharin</i>)	954	0-5
	Kalium sakarín (<i>Potassium saccharin</i>)	954	0-5
	Natrium sakarín (<i>Sodium saccharin</i>)	954	0-5
5.	Sukralosa (<i>Sucralose/Trichlorogalactosucrose</i>)	955	0-15
6.	Neotam (<i>Neotame</i>)	961	0-2

3. Maksimum pemanis buatan jenis pemanis buatan

Batas maksimum penggunaan sakarin yang ditetapkan oleh ADI (Acceptable Daily Intake) adalah antara 0 hingga 5 mg/BB/hari dengan konsentrasi maksimum sakarin dalam minuman sebesar 300 mg/L. Sementara itu, batas maksimum penggunaan siklamat adalah antara 0 hingga 11 mg per berat badan per hari, dan konsentrasi maksimum sakarin dalam minuman mencapai 3 g/L (Sarjana *et al.*, 2024)

Syarat untuk penambahan pemanis buatan sakarin pada minuman berbasis air berperisa, sesuai dengan Peraturan BPOM No. 11 tahun 2019, adalah kurang dari 350 mg/kg yang dihitung berdasarkan produk yang siap untuk dikonsumsi. Meskipun sakarin memiliki tingkat kemanisan yang tinggi dan rasa yang enak, penggunaannya dapat berisiko. Berdasarkan BPOM No. 11 tahun 2019, batas maksimum penggunaan natrium sakarin memiliki nilai kalori 0 kkal/g atau setara dengan 0 kJ/g, dengan nilai ADI sebesar 0 mg/kg hingga 11 mg/kg. Meskipun ada regulasi yang memperbolehkan penggunaan sakarin, kemudahan dalam memperoleh dan harganya yang lebih murah dibandingkan gula alami menjadi faktor pendukung penggunaannya. (Sarjana *et al.*, 2024)

Dampak pemakain bahan pemanis buatan pada produk makanan sehari-hari

Tabel 2.2 Potensi Penyakit Dari Penggunaan Bahan Pemanis Dan Penyedap Rasa

No.	Nama Bahan Pemanis Dan Penyedap Rasa	Potensi Penyakit
1	Pemanis Siklambat	Kanker
2	Pemanis Sakarin	Infeksi dan kanker kantong kemih

(Sumber : (Sarjana *et al.*, 2024)

K. Sakarin

Sakarin adalah pemanis rendah kalori yang paling awal diterima untuk digunakan dalam makanan dan minuman (Setiady *et al.*, 2019). Pemanis ini biasanya tersedia dalam bentuk garam natrium, kalium, atau kalsium. Sakarin memiliki tingkat kemanisan yang 300 kali lebih tinggi dibandingkan dengan gula sukrosa. Karena tidak mengandung kalori, sakarin banyak digunakan sebagai pemanis dalam diet, baik untuk penderita diabetes maupun bagi mereka yang menjalani diet rendah kalori. Namun, pada konsentrasi tinggi, sakarin dapat memberikan rasa pahit setelahnya. Sakarin ditemukan secara tidak sengaja oleh Remsen dan Fahlberg di Universitas John Hopkins pada tahun 1879. Awalnya, sakarin digunakan sebagai pengawet, tetapi sejak tahun 1900, penggunaannya beralih menjadi pemanis (Sarjana *et al.*, 2024)



Gambar 2.3 : Kristal Sakarin (Sarjana *et al.*, 2024)

Sakarin banyak digunakan sebagai alternatif gula karena memiliki sifat yang stabil, rendah kalori, dan harga yang cukup terjangkau. Selain itu, sakarin juga sering dipakai sebagai pengganti gula bagi penderita diabetes mellitus atau dalam produk makanan yang rendah kalori (Sarjana *et al.*, 2024)

Sakarin dapat terakumulasi di hati karena organ ini berfungsi sebagai tempat metabolisme semua jenis makanan, berperan dalam proses pencernaan yang melibatkan darah, serta berfungsi sebagai tempat detoksifikasi dalam tubuh. Kehadiran sakarin dalam plasma (serum) dapat meningkatkan jumlah radikal bebas. Penggunaan sakarin dalam jangka panjang dapat menyebabkan kerusakan sel, yang ditandai dengan peningkatan kadar serum glutamic pyruvic transaminase (SGPT) dan/atau serum glutamic oxaloacetic transaminase (SGOT) dalam darah. Kelebihan sakarin dapat menimbulkan berbagai masalah kesehatan, seperti migrain dan sakit kepala, kehilangan ingatan, kebingungan, insomnia, iritasi, asma, hipertensi, diare, nyeri perut, alergi, impotensi dan gangguan seksual, kebotakan, serta risiko kanker otak dan kandung kemih (Herman et al., 2020).

1. Sifat Fisik Sakarin

Secara umum, garam sakarin berbentuk kristal putih, tidak berbau atau memiliki aroma yang sangat ringan, serta mudah larut dalam air dan memiliki rasa manis. Penggunaannya bersama pemanis buatan rendah kalori lainnya bersifat sinergis. Sakarin sering dicampur dengan pemanis lain seperti siklamat dan aspartam untuk menutupi rasa tidak enak dari sakarin dan meningkatkan rasa manisnya. Kombinasi sakarin dan siklamat dengan perbandingan 1:10 adalah campuran yang paling efektif sebagai pemanis yang menyerupai gula dalam minuman. Sakarin tidak dimetabolisme oleh tubuh, diserap lambat oleh usus, dan cepat dikeluarkan melalui urin tanpa mengalami perubahan. Sakarin adalah pemanis yang pertama kali diperkenalkan di pasaran. Menurut FAO, nilai konsumsi harian yang diperbolehkan adalah 5 mg/kg berat badan per hari, sementara penelitian lain menunjukkan bahwa sakarin dalam dosis 30-300 mg per hari (0,43-4,3 mg/kg per hari) tidak meningkatkan risiko kanker pada manusia (Nuraenah, 2023).

Sakarin adalah pemanis buatan yang terbuat dari garam natrium asam sakarin, berbentuk bubuk kristal putih, tidak berbau, dan sangat manis. Tingkat kemanisan garam natrium sakarin cukup tinggi, sekitar 200-700 kali lebih manis dibandingkan dengan sukrosa 10%. Selain rasa manis, sakarin juga memiliki rasa pahit yang disebabkan oleh tingkat kemurnian yang rendah dalam proses

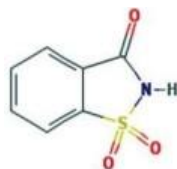
sintesisnya (Umirestu dkk, 2019). Dosis sakarin yang umumnya diterima adalah antara 0,1 hingga 5 mg per kg berat badan (Setiady et al., 2019).

2. Sifat Kimia Sakarin

Nama kimia sakarin adalah 1,2-Benzisothiazol-3-(2H)-one 1,1-dioxide dengan rumus molekul $C_7H_5NO_3S$ dan berat molekul 183,18. Kelarutan sakarin dapat dijelaskan sebagai berikut: 1 gram sakarin dapat larut dalam 290 ml air pada suhu kamar atau dalam 25 ml air mendidih ($100^{\circ}C$). Selain itu, 1 gram sakarin juga larut dalam 31 ml alkohol 95%, 12 ml aseton, atau 50 ml gliserol. Sakarin sangat mudah larut dalam larutan alkali karbonat dan sedikit larut dalam chloroform serta eter. Dalam suasana alkalis, sakarin mengalami hidrolisis menjadi osulfamoil-benzoat, sedangkan dalam suasana asam, ia akan berubah menjadi asam amonium o-sulfobenzoat. Sakarin diserap di saluran pencernaan dan hampir seluruhnya diekskresikan dalam bentuk yang tidak berubah melalui urin dalam waktu 24-48 jam (Nuraenah, 2023).

Sakarin (1,1-dioxo-1,2-benzothiazol-3-one) adalah pemanis buatan yang memiliki tingkat kemanisan sekitar 300 kali lebih tinggi dibandingkan sukrosa. Sebagai pemanis buatan, sakarin termasuk dalam kategori pemanis rendah kalori karena tidak menghasilkan kalori (Setiady et al., 2019).

Sakarin adalah senyawa benzosulfimida atau o-sulfobenzimidida dengan rumus molekul $C_7H_5NO_3S$ dan memiliki titik didih antara $226^{\circ}C$ hingga $230^{\circ}C$. Sebagai pemanis buatan dalam makanan, sakarin biasanya tersedia dalam bentuk garam, seperti kalsium, kalium, dan natrium sakarin. Hal ini disebabkan karena sakarin dalam bentuk aslinya, yaitu asam, tidak larut dalam air. Selain itu, sakarin tidak mengalami proses penguraian gula dan pati yang menghasilkan asam, sehingga tidak menyebabkan erosi pada enamel gigi (Akbar, 2023).



Gambar 2.4 : Struktur Molekul Sakarin

Sumber : (Nuraenah, 2023)

L. Aloksan

1. Definisi dan Sifat Kimia

Aloksan merupakan senyawa yang secara struktural merupakan turunan dari pirimidin sederhana. Senyawa ini diperkenalkan dalam bentuk hidrasi aloksan dalam larutan encer. Nama "aloksan" berasal dari penggabungan kata allantoin dan oksalurea (asam oksalurik). Selain itu, aloksan juga dikenal dengan beberapa nama lain, seperti 2,4,5,6-tetraoxypirimidin, 2,4,5,6-primidinetetron, 1,3-Diazinan-2,4,5,6-tetron (menurut IUPAC), dan asam Mesoxalylurea 5-oxobarbiturat. Rumus kimia aloksan adalah $C_4H_2N_2O_4$, dan senyawa ini dapat diperoleh secara murni melalui proses oksidasi asam urat menggunakan asam nitrat. Aloksan adalah senyawa kimia yang tidak stabil dan bersifat hidrofilik, dengan waktu paruh sekitar 1,5 menit pada pH 7,4 dan suhu 37°C.

2. Pengaruh Aloksan terhadap Kerusakan Sel Beta Pankreas

Aloksan adalah senyawa kimia yang digunakan untuk menginduksi diabetes pada hewan percobaan. Pemberian aloksan merupakan metode yang cepat untuk menciptakan kondisi diabetes eksperimental (hiperglikemik) pada hewan tersebut. Aloksan dapat diberikan melalui berbagai cara, seperti intravena, intraperitoneal, atau subkutan. Senyawa ini dapat menyebabkan Diabetes Melitus yang tergantung pada insulin pada hewan percobaan (dikenal sebagai diabetes aloksan), dengan karakteristik yang mirip dengan Diabetes Melitus tipe 1 pada manusia. Aloksan memiliki sifat toksik yang selektif terhadap sel beta pankreas yang memproduksi insulin, karena aloksan terakumulasi secara khusus melalui transporter glukosa, yaitu GLUT2.

Konsentrasi aloksan yang tinggi tidak berpengaruh pada jaringan percobaan lainnya. Mekanisme yang menyebabkan kerusakan selektif pada sel beta pankreas masih belum sepenuhnya dipahami. Efek diabetogenik aloksan bersifat antagonis terhadap glutathion, yang bereaksi dengan gugus SH. Aloksan merusak komponen penting di dalam sel beta pankreas, yang mengakibatkan penurunan jumlah granula yang menyimpan insulin. Meskipun aloksan meningkatkan pelepasan insulin dan protein dari sel beta pankreas, ia tidak mempengaruhi sekresi glukagon. Efek ini bersifat spesifik untuk sel beta pankreas, sehingga konsentrasi

tinggi aloksan tidak berdampak pada jaringan lainnya. Aloksan mungkin memicu efek diabetogenik dengan merusak membran sel beta dan meningkatkan permeabilitasnya. Dean dan Matthew (1972) menunjukkan bahwa pemberian aloksan dapat menyebabkan depolarisasi pada membran sel beta pankreas.

Aksi sitotoksik aloksan dipicu oleh radikal bebas. Toksisitas aloksan pada sel beta dimulai oleh radikal bebas yang dihasilkan dari reaksi redoks. Aloksan dan produk reduksinya, yaitu asam dialurik, membentuk siklus redoks yang menghasilkan radikal superoksida. Radikal ini kemudian mengalami dismutasi menjadi hidrogen peroksida. Selain itu, radikal hidroksil yang sangat reaktif terbentuk melalui reaksi Fenton. Aktivitas radikal bebas yang tinggi meningkatkan konsentrasi kalsium di sitosol, yang menyebabkan kerusakan cepat pada sel beta.

Penelitian mengenai mekanisme kerja aloksan secara *in vitro* menunjukkan bahwa aloksan memicu pelepasan ion kalsium dari mitokondria, yang mengganggu proses oksidasi sel. Pelepasan ion kalsium ini mengakibatkan ketidakseimbangan homeostasis, yang menjadi awal dari kematian sel.

M. Mencit (*Mus musculus*)

Klasifikasi mencit sebagai berikut :

Kingdom : Animalia

Filum : Chordata

Sub Filum : Vertebrata

Kelas : Mamalia

Ordo : Rodentia

Familia : Muridae

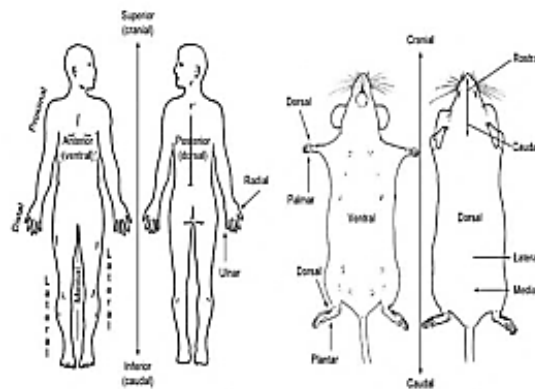
Genus : *Mus*

Spesies : *Mus musculus*



Gambar 2.6 Mencit (*Mus musculus*)

Dibandingkan dengan mamalia lainnya, mencit memiliki kesamaan genetik yang sangat tinggi dengan manusia. Dengan mempelajari sifat dan perilaku mencit, peneliti dapat mengeksplorasi mekanisme dasar biologi dan memperluas pemahaman yang berkaitan dengan berbagai kondisi medis pada manusia. Karena mencit mudah untuk diperbanyak dan menunjukkan respons biologis yang representatif terhadap berbagai perlakuan eksperimental, hewan ini sering digunakan dalam penelitian genetika dan manipulasi gen



Gambar 2.7 Perbandingan Anatomi Manusia dengan Mencit

N. Ekstrak

Ekstraksi adalah proses untuk memisahkan komponen aktif yang memiliki khasiat obat dari jaringan tumbuhan atau hewan, sementara komponen yang tidak aktif atau inert dipisahkan menggunakan pelarut selektif dalam prosedur ekstraksi yang telah distandarisasi. Ekstrak yang dihasilkan bisa langsung dimanfaatkan sebagai bahan obat, baik dalam bentuk ekstrak cair maupun tingtur. Ekstrak tersebut juga dapat diproses menjadi berbagai bentuk sediaan farmasi, seperti kapsul dan tablet. Pada beberapa situasi, ekstrak dapat mengalami fraksinasi guna mengisolasi senyawa aktif tertentu, seperti ajmalicine, hyoscine, dan vincristine, yang selanjutnya dimanfaatkan dalam pembuatan obat konvensional.

Adapun metode-metode pembuatan ekstrak :

a. Metode ekstraksi dengan cara dingin

1). Maserasi

Metode ekstraksi ini dilakukan dengan merendam simplisia atau bubuk kasar dalam pelarut pada suhu kamar, disertai pengadukan hingga zat aktif larut sepenuhnya. Setelahnya, campuran disaring, dan residu (marc) ditekan untuk mengambil sisa cairannya. Faktor penting dalam maserasi meliputi rasio pelarut, suhu, kecepatan pengadukan, durasi ekstraksi, serta tingkat kehalusan bahan. Semakin halus simplisia, semakin mudah zat aktif terlarut. Pelarut harus sesuai dengan bahan yang diekstrak, di mana etanol 70% lebih disarankan dibanding etanol 96% karena lebih aman dan efektif.

2). Perkolasi

Metode ini sering digunakan untuk pembuatan tingtur dan ekstrak cair, dengan prinsip utama mengontrol sirkulasi pelarut agar optimal. Faktor seperti durasi ekstraksi dan suhu perlu disesuaikan dengan jenis simplisia, karena bahan seperti kayu, daun, dan biji memiliki kebutuhan ekstraksi yang berbeda. Untuk beberapa bahan, perlakuan awal dengan uap dapat membantu membuka pori-pori simplisia, sehingga meningkatkan efektivitas ekstraksi.

(BPOM RI 2023)

b. Metode ekstraksi dengan cara panas

1). Soxhlet

Metode ekstraksi ini menggunakan pelarut yang mengalir terus menerus melalui bahan sampel, dengan jumlah pelarut yang tetap konstan. Pelarut yang menguap didinginkan menggunakan pendingin balik agar dapat kembali ke wadah dan digunakan lagi, sehingga proses ekstraksi berlangsung secara berkelanjutan.

2). Infus

Metode ini menggunakan air panas sebagai pelarut, dengan suhu sekitar 96–98°C. Prosesnya dilakukan dengan merendam bahan dalam air mendidih selama 15–20 menit menggunakan penangas air. Cara ini memungkinkan zat aktif dalam simplisia larut ke dalam pelarut dan menghasilkan ekstrak.

3). Refluks

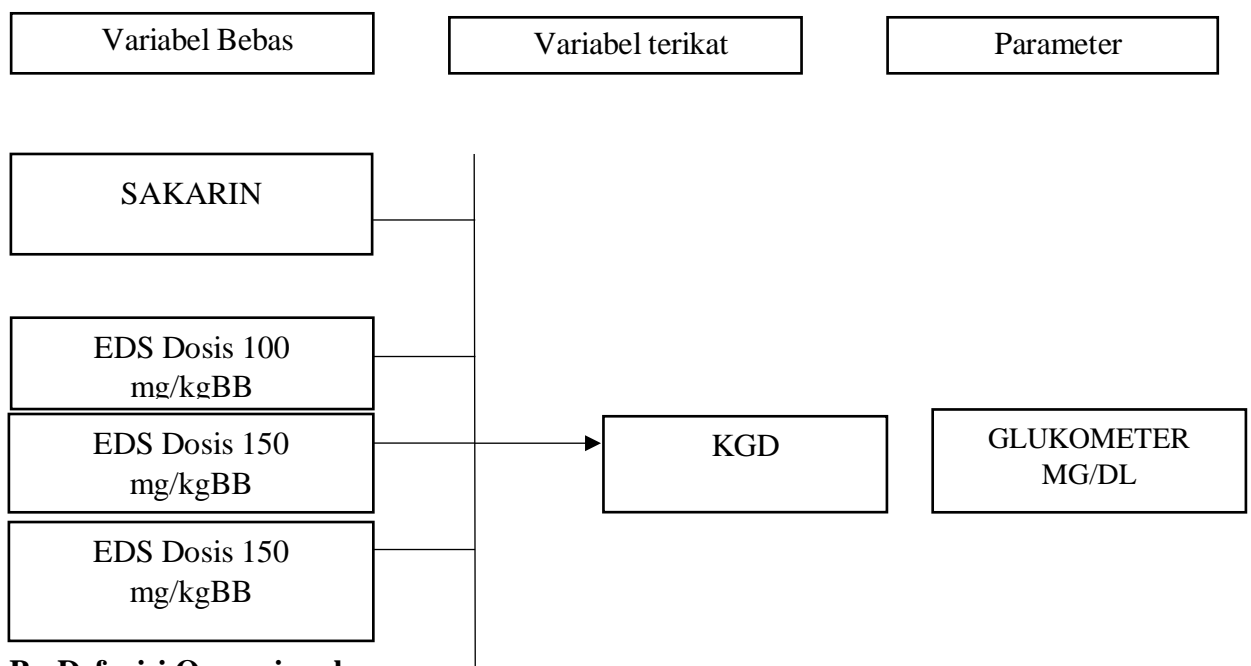
Ekstraksi dilakukan dengan memanfaatkan pelarut pada suhu titik didihnya dan menggunakan pendingin balik untuk mencegah penguapan. Jumlah pelarut tetap konstan selama proses berlangsung. Untuk memastikan hasil

yang optimal, ekstraksi biasanya diulang pada residu pertama sebanyak 3 hingga 5 kali.

4). Digesti

Digesti merupakan metode ekstraksi yang mirip dengan maserasi, tetapi melibatkan pengadukan kontinu pada suhu lebih tinggi dari suhu ruangan, biasanya antara 40 hingga 50°C. Dengan meningkatkan laju pelarutan dan mempercepat pemisahan komponen yang diinginkan, proses ini bertujuan untuk mempercepat perolehan zat aktif dari simplisia

O. Kerangka Konsep



P. Defenisi Operasional

- Ekstrak stevia Dosis I(100Mg/BB), Dosis II (150Mg/BB), Dosis III (300Mg/BB) merupakan ekstrak yang dibuat dengan metode maserasi.
- Sakarín adalah suspensi yang digunakan untuk kelompok kontrol positif.
- Aloksan merupakan suspensi yang digunakan untuk meningkatkan kadar gula darah hewan uji.

Q. Hipotesis

Ekstrak Etanol dari Daun Stevia (*Stevia rebaudiana Bertonii*) mempunyai manfaat dalam penurunan kadar gula darah pada mencit putih (*Mus musculus*).

R. Penelitian Sebelumnya

Nama: Shelsa Berliana Yudita, Ratu Choerina

Judul : Studi Literatur Aktivitas Antidiabetes pada Tiga Tanaman Suku Asteraceae Secara In Vivo

Hasil : : Dosis yang digunakan pada penelitian ini adalah 100mg/kgBB, 150mg/kgBB dan 400mg/kgBB. Dari hasil penelitian yang telah dilakukan, dosis yang efektif ekstrak daun stevia dalam menurunkan kadar glukosa darah pada mencit yaitu dosis 150mg/kgBB.(Shelsa Berliana Yudita and Ratu Choerina, 2022)

Nama: Widodo, Naimatun Munawaroh, Indratiningsih

Judul : Produksi Low Calorie Sweet Bio-Yoghurt Dengan Penambahan Ekstrak Daun Stevia (Stevia Rebaudiana) Sebagai Pengganti Gula

Hasil : Dosis yang digunakan pada penelitian ini adalah 100mg/kgBB, 200mg/kgBB dan 350mg/kgBB. Dari hasil penelitian yang telah dilakukan, dosis yang efektif ekstrak daun stevia dalam menurunkan kadar glukosa darah pada mencit yaitu dosis 350mg/kgBB.(Widodo, Munawaroh and Indratiningsih, 2015)