

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Mellitus

Kata diabetes berasal dari bahasa latin yang berarti "melewati", mengacu pada poliuria - gejala khas diabetes mellitus (DM). Kata mellitus berarti "dari madu", yang berarti glikosuria (Rodriguez-Saldana, 2019).

Diabetes Mellitus adalah penyakit kronis yang kompleks yang membutuhkan perawatan medis berkelanjutan dengan strategi pengurangan risiko multifaktorial kontrol glikemik. Pendidikan dan dukungan manajemen mandiri pasien yang berkelanjutan sangat penting untuk mencegah komplikasi akut dan mengurangi risiko komplikasi jangka panjang (American Diabetes Association, 2018).

Menurut Cho dkk.,(2018) diabetes mellitus merupakan penyakit kronis yang terjadi ketika pankreas tidak mampu memproduksi insulin, atau saat tubuh tidak dapat lagi memanfaatkan insulin yang dihasilkan dengan baik.

Diabetes mellitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya. Kriteria diagnosa diabetes mellitus yaitu kadar glukosa darah sewaktu ≥ 200 mg/dL dengan keluhan klasik, kadar glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dL, kadar glukosa darah ≥ 200 mg/dL di 2 jam setelah tes toleransi glukosa oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram (Perkeni,2021).

2.1.1 Etiologi dan Patofisiologi

a. Etiologi

Etiologi diabetes mellitus menurut M. Clevo Rendy dan Margareth Th, 2019 yaitu:

1) Diabetes mellitus tergantung insulin (DM tipe I).

a) Faktor genetik

Penderita diabetes tidak mewarisi diabetes tipe I itu sendiri tetapi mewarisi suatu predisposisi atau kecenderungan genetik ke arah terjadinya diabetes tipe I. Kecenderungan genetik ini ditentukan pada individu yang memiliki tipe antigen HLA (*Human Leucocyte Antigen*) tertentu. HLA merupakan kumpulan gen yang bertanggung jawab atas antigen transplantasi oleh proses imun lainnya.

b) Faktor imunologi

Pada diabetes tipe I terdapat bukti adanya suatu respon autoimun. Ini merupakan respon abnormal dimana antibodi terarah pada jaringan normal tubuh dengan cara bereaksi terhadap jaringan tersebut yang dianggapnya seolah-olah sebagai jaringan asing.

c) Faktor lingkungan

Faktor lingkungan diyakini memicu perkembangan DM tipe I. Pemicu tersebut dapat berupa infeksi virus (campak, rubela, atau koksakievirus B4) atau bahkan kimia beracun, misalnya yang dijumpai di daging asap dan awetan. Akibat paparan terhadap virus

atau bahan kimia, respon autoimun tidak normal terjadi ketika antibodi merespon sel beta islet normal seakan-akan zat asing sehingga akan menghancurkannya (Priscilla LeMone, dkk, 2016).

2) Diabetes mellitus tidak tergantung insulin (DM tipe II)

Secara pasti penyebab dari DM tipe II ini belum diketahui, faktor genetik diperkirakan memegang peranan dalam proses terjadinya resistensi insulin. Resistensi ini ditingkatkan oleh kegemukan, tidak beraktivitas, penyakit, obat-obatan dan penambahan usia. Pada kegemukan, insulin mengalami penurunan kemampuan untuk mempengaruhi absorpsi dan metabolisme glukosa oleh hati, otot rangka, dan jaringan adiposa. DM tipe II yang baru didiagnosis sudah mengalami komplikasi.

b. Patofisiologi

Patofisiologi diabetes mellitus sangat berhubungan dengan kadar insulin dalam tubuh, dan kemampuan tubuh untuk memanfaatkan insulin. Pada diabetes mellitus tipe 1 terjadi kekurangan atau ketiadaan insulin dalam tubuh, sedangkan pada diabetes melitus tipe 2, jaringan perifer melawan efek insulin (Moini, 2019).

Pada diabetes melitus tipe 1 hati mampu memproduksi glukosa, tetapi glikogen hanya terbatas. Ketika insulin tidak ada, kadar glukoneogenesis menjadi tidak terkontrol, dan kadar glukosa darah menjadi tinggi. Pada saat yang sama, sel-sel lemak dan otot tidak dapat

mengambil glukosa darah yang tersedia melalui *transporter glukosa 4* (GLUT4) (Moini, 2019).

Pada diabetes tipe 2, resistensi insulin menyebabkan tubuh bertindak seolah-olah tubuh kekurangan insulin, padahal kadarnya tinggi. Seperti diabetes tipe I dalam banyak hal, bentuk ini berbeda karena hati masih dapat memproduksi glikogen dan lipolisis diatur oleh insulin. Lipoprotein plasma biasanya meningkat, seringkali karena pola makan yang buruk dan obesitas. Ketoasidosis biasanya tidak terkait dengan diabetes tipe 2 tetapi dapat disebabkan oleh stresor metabolik lainnya, dan ketika insufisiensi pankreas terjadi, produksi dan sekresi insulin berkurang. Lansia dengan diabetes tipe 2 dapat serius mengembangkan kondisi yang disebut sindrom *nonketotik hiperglikemik hiperosmolar*. Tubuh mencoba membuang kelebihan gula dengan mengeluarkannya melalui urin. Kondisi ini biasanya disebabkan oleh penyakit, infeksi atau faktor lainnya (Moini, 2019).

2.1.2 Klasifikasi Diabetes Mellitus

Menurut Perkeni (2021) Klasifikasi Diabetes Mellitus dibagi menjadi beberapa yaitu :

Tabel 2. 1Klasifikasi Diabetes Mellitus

Klasifikasi	Deskripsi
Tipe 1	Destruksi sel beta, umumnya berhubungan dengan pada defisiensi insulin absolut. - Autoimun - Idiopatik
Tipe 2	Bervariasi, mulai yang dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang dominan defek sekresi insulin disertai resistensi insulin.
Diabetes mellitus gestasional	Diabetes yang didiagnosis pada trimester kedua atau ketiga kehamilan dimana sebelum kehamilan tidak didapatkan diabetes.
Tipe spesifik yang berkaitan dengan penyebab lain	Sindroma diabetes monogenik (diabetes neonatal, <i>maturity – onset diabetes of the young</i> [MODY]) - Penyakit eksokrin pankreas (fibrosis kistik, pankreatitis). Disebabkan oleh obat atau zat kimia (misalnya penggunaan glukokortikoid pada terapi HIV/AIDS atau setelah transplantasi organ).

2.1.3 Faktor Risiko Penyakit Diabetes Mellitus

Menurut Perkeni (2015), faktor risiko diabetes melitus dibagi menjadi beberapa faktor diantaranya yaitu :

- a. Faktor risiko yang tidak bisa dimodifikasi atau tidak dapat diubah
 - 1) Ras dan etnik
 - 2) Riwayat keluarga dengan DM
 - 3) Umur : Seiring dengan meningkatnya usia risiko untuk menderita intoleransi glukosa meningkat

4) Riwayat melahirkan bayi dengan BB lahir bayi > 4000 gram atau riwayat pernah menderita DM Gestasional (DMG). Riwayat lahir dengan berat badan rendah, kurang dari 2,5 kg. Bayi yang lahir dengan BB rendah mempunyai risiko yang lebih tinggi dibanding dengan bayi yang lahir dengan BB normal.

b. Faktor risiko yang bisa dimodifikasi

- 1) Berat badan lebih (IMT > 23 kg/m²)
- 2) Kurangnya aktivitas fisik
- 3) Hipertensi (Tekanan darah >140/90 mmHg)
- 4) Dislipidemia (HDL < 35 mg/dL dan/atau trigliserida > 250 mg/dL)
- 5) Diet tak sehat (*unhealthy diet*). Diet dengan tinggi glukosa dan rendah serat akan meningkatkan risiko menderita prediabetes/intoleransi glukosa dan DM tipe 2.

c. Faktor lain yang terkait dengan risiko Diabetes Mellitus

- 1) Penderita *Polycystic Ovary Syndrome* (PCOS) atau keadaan klinis lain yang terkait dengan resistensi insulin.
- 2) Penderita sindrom metabolik yang memiliki riwayat Toleransi Glukosa Terganggu (TGT) atau Glukosa Darah Puasa Terganggu (GDPT) sebelumnya.
- 3) Penderita yang memiliki riwayat penyakit kardiovaskular, seperti stroke, Penyakit jantung kronis, atau *Peripheral Arterial Diseases* (PAD).

2.1.4 Gejala Diabetes Mellitus

Gejala umum diabetes mellitus adalah sebagai berikut (Lestari dkk, 2021) :

- a. *Polifogia* yaitu meningkatnya rasa lapar yang disebabkan kadar gula darah dalam jaringan berkurang.
- b. *Glikosuria* yaitu kondisi urin yang mengandung glukosa, hal ini biasanya terjadi pada kadar glukosa darah 180 mg/dL.
- c. *Polidipsia* yaitu meningkatnya rasa haus yang disebabkan karena cairan dan elektrolit dalam tubuh berkurang.
- d. *Poliuria* yaitu meningkatnya osmolaritas filtrat glomerulus dan absorpsi air dihambat dalam tubulus ginjal sehingga volume urin meningkat.
- e. Dehidrasi yang disebabkan meningkatnya kadar gula darah yang mengakibatkan cairan ekstraselular hipertonik dan air dalam sel keluar.
- f. Kehilangan berat badan yang disebabkan oleh kehilangan cairan tubuh dan penggunaan jaringan otot dan lemak akan diubah menjadi energi.
- g. Gejala lain berupa kemampuan penglihatan berkurang, kram, konstipasi, dan penyakit infeksi *candidiasis*.
- h. Kelelahan yang disebabkan oleh hilangnya jaringan tubuh walaupun asupan makanan normal atau meningkat.

2.1.5 Diagnosa Diabetes Mellitus

Menurut PERKENI (2021), Diagnosis DM ditegakkan atas dasar pemeriksaan kadar glukosa darah dan HbA1c. Pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa secara enzimatik dengan bahan

plasma darah vena. Pemantauan hasil pengobatan dapat dilakukan dengan glukometer. Diagnosis tidak dapat ditegakkan atas dasar adanya glukosuria. Berbagai keluhan dapat ditemukan pada pasien DM. Kecurigaan adanya DM perlu dipikirkan apabila terdapat keluhan seperti:

- a. Keluhan klasik DM: poliuria, polidipsia, polifagia dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya.
- b. Keluhan lain: lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur, dan disfungsi ereksi pada pria, serta *pruritus vulva* pada wanita.

2.1.6 Terapi Diabetes Mellitus

Menurut (Perkeni, 2021), Terapi farmakologis diberikan bersama dengan pengaturan makan dan latihan jasmani (gaya hidup sehat). Terapi farmakologis terdiri dari obat oral. Berdasarkan cara kerjanya, obat anti-hiperglikemia oral dibagi menjadi 5 golongan :

1. Pemacu sekresi insulin (*insulin secretagogue*)

a) Sulfonilurea

Obat golongan ini mempunyai efek utama meningkatkan sekresi insulin oleh sel beta pankreas. Efek samping utama adalah hipoglikemia dan peningkatan berat badan. Hati-hati menggunakan sulfonilurea pada pasien dengan risiko tinggi hipoglikemia (orang tua, gangguan fungsi hati dan ginjal) (PERKENI, 2021).

b) Glinid

Glinid merupakan obat yang cara kerjanya mirip dengan sulfonilurea, namun berbeda lokasi reseptor, dengan hasil akhir berupa penekanan pada

peningkatan sekresi insulin fase pertama. Golongan ini terdiri dari 2 macam obat yaitu Repaglinid (derivat asam benzoat) dan Nateglinid (*derivat fenilalanin*). Obat ini diabsorpsi dengan cepat setelah pemberian secara oral dan diekskresi secara cepat melalui hati. Obat ini dapat mengatasi hiperglikemia post prandial. Efek samping yang mungkin terjadi adalah hipoglikemia. Obat golongan glinid sudah tidak tersedia di Indonesia (PERKENI, 2021).

2. Peningkat sensitivitas terhadap insulin

a) Metformin

Metformin mempunyai efek utama mengurangi produksi glukosa hati (*glukoneogenesis*), dan memperbaiki ambilan glukosa di jaringan perifer. Metformin merupakan pilihan pertama pada sebagian besar kasus DM tipe 2. Dosis metformin diturunkan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal (LFG 30 – 60 ml/menit/1,73 m²). Metformin tidak boleh diberikan pada beberapa keadaan LFG < 30 mL/menit/1,73 m², adanya gangguan hati berat, serta pasien-pasien dengan kecenderungan hipoksemia (misalnya penyakit serebrovaskular, sepsis, renjatan, penyakit paru obstruksi kronik (PPOK)). Efek samping yang mungkin terjadi adalah gangguan saluran pencernaan seperti dispepsia, diare, dan lain-lain (Perkeni, 2021).

b) Tiazolidinedion (TZD)

Tiazolidinedion merupakan agonis dari *Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma* (PPAR- gamma), suatu reseptor inti yang

terdapat antara lain di sel otot, lemak, dan hati. Golongan ini mempunyai efek menurunkan resistensi insulin dengan meningkatkan jumlah protein pengangkut glukosa, sehingga meningkatkan ambilan glukosa di jaringan perifer. Tiazolidinedion meningkatkan retensi cairan tubuh sehingga dikontraindikasikan pada pasien dengan gagal jantung (NYHA *functional class* III-IV) karena dapat memperberat edema/retensi cairan. Hati-hati pada gangguan faal hati, dan bila diberikan perlu pemantauan faal hati secara berkala. Obat yang masuk dalam golongan ini adalah pioglitazone (PERKENI,2021).

3. Penghambat alfa glukosidase

Obat ini bekerja dengan menghambat kerja enzim alfa glukosidase di saluran pencernaan sehingga menghambat absorpsi glukosa dalam usus halus. Penghambat glukosidase alfa tidak digunakan pada keadaan LFG ≤ 30 mL/menit/1,73 m², gangguan faal hati yang berat, *irritable bowel syndrome*. Efek samping yang mungkin terjadi berupa *bloating* (penumpukan gas dalam usus) sehingga sering menimbulkan flatus. Guna mengurangi efek samping pada awalnya diberikan dengan dosis kecil. Contoh obat golongan ini adalah acarbose (PERKENI, 2021).

4. Penghambat enzim *Dipeptidyl Peptidase-4* (DPP-4 inhibitor)

Dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) adalah suatu serin protease, yang didistribusikan secara luas dalam tubuh. Enzim ini memecah dua asam amino dari peptida yang mengandung alanin atau prolin di posisi kedua peptida N-terminal. Enzim DPP-4 terekspresikan di berbagai organ tubuh, termasuk di

usus dan membran *brush border* ginjal, di hepatosit, *endotelium vaskuler* dari kapiler villi, dan dalam bentuk larut dalam plasma. Penghambat DPP-4 akan menghambat lokasi pengikatan pada DPP-4 sehingga akan mencegah inaktivasi dari *glucagon-like peptide (GLP)-1*.

Proses inhibisi ini akan mempertahankan kadar GLP-1 dan *glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP)* dalam bentuk aktif di sirkulasi darah, sehingga dapat memperbaiki toleransi glukosa, meningkatkan respons insulin, dan mengurangi sekresi glukagon. Penghambat DPP-4 merupakan agen oral, dan yang termasuk dalam golongan ini adalah vildagliptin, linagliptin, sitagliptin, saxagliptin dan alogliptin (Perkeni,2021).

5. Penghambat enzim *Sodium Glucose co-Transporter 2 (SGLT-2 inhibitor)*

Obat ini bekerja dengan cara menghambat reabsorpsi glukosa di tubulus proksimal dan meningkatkan ekskresi glukosa melalui urin. Obat golongan ini mempunyai manfaat untuk menurunkan berat badan dan tekanan darah. Efek samping yang dapat terjadi akibat pemberian obat ini adalah infeksi saluran kencing dan genital. Pada penyandang DM dengan gangguan fungsi ginjal perlu dilakukan penyesuaian dosis, dan tidak diperkenankan bila LFG kurang dari 45 mL/menit. Hati-hati karena dapat mencetuskan ketoasidosis (Perkeni,2021).

2.2 Tanaman Markisa Ungu

2.2.1 Taksonomi Tanaman Markisa Ungu

Menurut Castillo, 2020) taksonomi tanaman markisa ungu adalah :

Kingdom : *Plantae*

Divisi : *Spermatophyta*

Kelas : *Dicotyledoneae*

ordo : *Violales*

Suku : *Passifloraceae*

Jenis : *Passiflora edulis sims*

Nama lokal : Markisa ungu

(Castillo, 2020)



Gambar 2. 1 Buah Markisa Ungu

(Dokumentasi pribadi)

Markisa merupakan tumbuhan semak atau pohon yang hidup menahun dan bersifat merambat atau menjalar hingga sepanjang 20 meter atau lebih. Batang tanaman berkayu tipis, bersulur, dan memiliki banyak percabangan yang kadang-kadang tumbuh tumpang tindih. Pada stadium muda, cabang tanaman berwarna hijau dan setelah tua berubah menjadi hijau kecoklatan. Daun tanaman sangat rimbun, tumbuh secara

bergantian pada batang atau cabang. Tiap helai daun bercapung tiga dan bergerigi, berwarna hijau mengkilap (Rukmana, 2003).

2.2.2 Morfologi Tanaman Markisa

a) Akar

Passiflora edulis Sims atau markisa ungu, merupakan tumbuhan berasal dari sub tropis Amerika. Sering dikenal dengan markisa siuh atau markisa asam, nama internasionalnya adalah *purple passion fruit*. Tumbuhan ini memiliki akar tunggang (*radix primaria*), dengan tipe percabangan simpodial, pertumbuhan cabangnya kadang tumpang tindih (Pitojo dkk, 2010).

b) Batang

Tanaman markisa memiliki batang yang tipis, namun cukup keras. Setiap batang memiliki cabang yang ditumbuhi sulur dalam jumlah banyak. Cabang- cabang tanaman tumbuh saling tumpang tindih tidak beraturan dengan cabang- cabang tanaman lainnya. Bentuk batang tanaman markisa beruas-ruas dengan panjang sekitar 13-15 cm.

Pada cabang baru atau cabang muda akan berwarna hijau, semakin tua cabang tanaman akan berubah menjadi warna coklat tua. Batang berbentuk silindris berdiameter sekitar 10 cm dan berongga. Setiap batang tanaman berfungsi sebagai tempat jalannya pengangkutan air dan zat-zat makanan (hara) ke daun serta tempat jalannya pengangkutan zat-zat hasil asimilasi (peleburan) ke seluruh bagian tubuh tanaman, Selain itu, batang tanaman markisa juga dapat

digunakan untuk memperbanyak tanaman secara generatif. (Cahyono, 2017).

c) Daun

Bentuk daunnya bercapung tiga dengan ujung daunnya bergerigi, ujung daun pada jenis ini juga meruncing. Panjang daun *Passiflora edulis sims* sekitar 10,6 cm dengan lebar 9,8 cm. Intensitas warna daun pada *Passiflora edulis sims* berwarna gelap, Pada permukaan depan dan belakang daun *Passiflora edulis sims* berwarna hijau tua.

Daun markisa tumbuh secara bergantian pada cabangnya dan kedudukannya saling menyilang (tumbuh berselang-seling) pada setiap ruas cabangnya. Daun berfungsi sebagai tempat berlangsungnya proses asimilasi yang menghasilkan zat-zat yang diperlukan tanaman untuk pertumbuhan vegetatif (batang, cabang, sulur, dan daun), dan pertumbuhan generatif (bunga, buah dan biji) (Cahyono, 2017).

d) Bunga

Bunga markisa merupakan bunga tunggal dan tumbuh pada ruas cabang di ketiak daun. Bunga markisa berukuran besar, berbentuk cawan yang unik. Bunga terdiri atas tangkai bunga, daun penumpu bunga yang berjumlah 3 helai pada *Passiflora edulis sims* bagian tepi daun bergerigi. Kelopak bunga berjumlah 5 helai terdiri atas dua lapis dengan warna bervariasi hijau pada lapisan luar, putih pada lapisan dalam. Tangkai bakal buah yang cukup panjang, bakal buah yang

berbentuk lonjong dan terangkat dari dasar bunga, kepala putik (sel kelamin betina) berjumlah 3 buah dan bentuknya mirip dengan tanda salib dengan tangkai kepala putik cukup panjang dan berwarna hijau (Cahyono, 2017).

2.2.3 Kandungan Kimia Buah Markisa

Markisa ungu (*Passiflora edulis Sims*) diketahui mengandung senyawa bioaktif yang berpotensi sebagai antioksidan seperti karotenoid, antosianin, flavonoid, dan vitamin C (Reis et. al., 2018). Buah markisa ungu memiliki rasa asam dan manis yang dapat dikonsumsi dalam bentuk olahan seperti jus, sari buah atau sirup (Zeraik & Yariwake, 2010), brownies (Kusumah & Fitriyani, 2021), dan permen *jelly* (Kusumah & Naufal, 2021). Kandungan senyawa antioksidan pada buah markisa ungu menunjukkan potensi buah markisa tersebut sebagai sumber antioksidan alami (Reis et. al., 2018).

2.2.4 Manfaat Buah Markisa

Buah markisa (*Passiflora edulis Sims*) memiliki banyak khasiat dan manfaat, kandungan serat yang tinggi, bermanfaat bagi kesehatan pencernaan. Daging buah berwarna orange, menunjukkan bahwa buah ini kaya akan antioksidan alami. Antioksidan berperan sebagai pelindung tubuh dari radikal bebas termasuk sel kanker, antioksidan yang ditemukan dalam buah markisa adalah karotenoid, polifenol dan vitamin C (Rudnicki et al. 2007).

2.3 Mencit (*Mus musculus*)

2.3.1 Klasifikasi Mencit

Menurut Musser 2016 klasifikasi mencit adalah :

Kingdom : *Animalia*

Filum : *Chordata*

Kelas : *Mammalia*

Ordo : *Rodentia*

Family : *Muridae*

Spesies : *Mus musculus Linnaeus*

(Musser, 2016)



Gambar 2. 2 Hewan Uji Mencit

(Dokumentasi pribadi)

Mencit merupakan salah satu hewan uji yang sering digunakan untuk melakukan uji kelayakan atau keamanan suatu bahan obat dan untuk penelitian yang berkaitan dengan suatu penyakit. Mencit dipilih sebagai hewan uji karena termasuk mamalia dan memiliki sistem reproduksi, pernafasan serta peredaran darah yang menyerupai manusia (Tolistiawaty dkk, 2014).

Mencit berasal dari kingdom mamalia dengan tubuh kecil dan memiliki rambut berwarna putih. Kisaran umur pada mencit hanya mencapai 2 tahun dan mencit yang sudah dewasa di umur 35 hari dapat melakukan kopulasi pada umur 8 minggu. Periode kehamilan pada mencit berkisar antara 19-21 hari dan jumlah kelahiran mencit mencapai 6-15 ekor dan memiliki umur sapih selama 21 hari. Pernapasan pada mencit 140-180 kali/menit, denyut jantung 600-650 kali (Nugroho, 2018).

Mencit merupakan hewan yang dapat hidup di berbagai tempat mudah beradaptasi, meskipun di lingkungan dingin ataupun panas. Mencit termasuk dalam golongan hewan poliestrus, dimana dalam satu tahun dapat terjadi siklus reproduksi yang berulang-ulang (Nugroho, 2018).

2.3.2 Strain Mencit

Strain mencit yang digunakan di laboratorium antara lain (Glavas dkk., 2019):

a. BALB/C7

Mencit galur BALB/C7 biasa digunakan untuk produksi *plasmacytomas* setelah injeksi minyak mineral untuk produksi antibodi monoklonal.

b. *Swiss webster*

Mencit galur *swiss webster* merupakan galur yang paling sering dipakai dalam berbagai macam penelitian, pada umumnya galur ini berwarna putih (albino). Pada mencit galur *swiss webster* jantan yang

diberikan diet tinggi lemak memiliki tingkat kejadian diabetes yang tinggi, sehingga galur *swiss webster* dapat digunakan dalam penelitian yang mempelajari penyakit metabolik

c. *C57BL/6*

Strain mencit ini memiliki nama lain strain *C57BL/6* atau *black 6*, merupakan mencit *inbred* yang sering digunakan dalam penelitian dibidang genetik. Mencit galur *C57BL/6* ini memiliki warna coklat gelap cenderung hitam, sensitif terhadap suara dan bau, lebih suka menggigit.

2.3.3 Pemeliharaan Mencit

a. Kandang Mencit

Kandang mencit dapat berupa kotak dengan ukuran panjang 40 cm x lebar 30 cm x tinggi 18 cm untuk kepadatan 5 hingga 10 ekor mencit. Kandang bisa terbuat dari bahan plastik, aluminium atau baja tahan karat, dan bahan kaca seperti akuarium.

Bahan yang cocok digunakan sebagai alas kandang mencit antara lain sobekan kertas, serutan kayu, sisa gergajian kayu, sekam padi, atau zeolit aktif. Alas kandang mencit harus diganti apabila sudah lembab atau bau amonia. Kandang mencit sebaiknya diletakkan pada ruangan yang bersih, terlindung dari angin, hujan dan cahaya matahari langsung. Suhu yang cocok untuk mencit yaitu sekitar 20-25°C (Nugroho, Rudy Agung, 2018).

b. Pakan dan air minum

Pakan mencit harus dibuat dengan memperhatikan zat-zat gizi antara lain karbohidrat, protein, lemak, mineral serta nutrien gizi lainnya seperti vitamin. Pakan dan air minum yang diberikan pada mencit harus mudah diambil dan diberikan secara *ad libitum*. Air minum harus dicek tidak boleh ada kebocoran atau tersumbat sehingga mencit tidak bisa mengakses.

Posisi pakan dan minum harus dibuat sedemikian rupa sehingga mudah diakses dan tidak terkontaminasi oleh urine dan feses (Nelson, 2016). Kebutuhan air minum mencit yaitu 15 mL/100 gram BB/hari (sekitar 5-8 mL/ekor), sedangkan kebutuhan pakan kering yaitu 15 gram/100 gram/ hari (sekitar 4,8 gram/ekor/hari) (Pusat Penelitian dan Pengembangan Peternakan, 2016).

2.4 Alokсан

2.4.1 Definisi Alokсан

Alokсан adalah suatu substrat yang secara struktural adalah derivat pirimidin sederhana. Alokсан diperkenalkan sebagai hidrasi alokсан pada larutan encer. Nama alokсан diperoleh dari penggabungan kata *allantoin* dan *oksalurea* (asam oksalurik). Nama lain dari alokсан adalah *2,4,5,6-tetraoxypirimidin*; *2,4,5,6-primidinetetron*; *1,3-Diazinan-2,4,5,6-tetron* (IUPAC) dan asam *Mesoxalylurea 5-oxobarbiturat 4,15*. Rumus

kimia aloksan adalah $C_4H_2N_2O_4$. Aloksan murni diperoleh dari oksidasi asam urat oleh asam nitrat. Aloksan adalah senyawa kimia tidak stabil dan senyawa hidrofilik. Waktu paruh aloksan pada pH 7,4 dan suhu $37^\circ C$ adalah 1,5 menit.

2.4.2 Mekanisme Aloksan

Mekanisme kerja aloksan adalah dengan menghancurkan sel-sel β di pankreas yang menghasilkan insulin. Struktur aloksan mirip dengan glukosa sehingga saat aloksan diinduksikan ke tubuh mencit, glukosa transpoter GLUT 2 pada sel β pankreas akan mengenali aloksan sebagai gula darah yang kemudian akan dibawa menuju sitosol. Aloksan mengalami proses reduksi menjadi *dialuric acid* didalam sel β pankreas. *Dialuric acid* kemudian mengalami autooksidasi dan menghasilkan *Reactive Oxygen Species* (ROS) (Rohilla & Ali, 2012).

Reactive Oxrygen Species (ROS) mengakibatkan fregmentasi DNA yang menyebabkan DNA menjadi rusak dan produksi insulin akan berkurang. Mekanisme lain yang dilaporkan adalah dampak ROS dalam DNA pulau pankreas. Fragmentasi DNA terjadi pada sel beta yang terpapar aloksan menyebabkan kerusakan DNA yang merangsang Poli-ADP-ribosilasi, sebuah proses yang terlibat dalam perbaikan DNA. Aloksan meningkatkan konsentrasi Ca^{2+} dalam sel beta pankreas. Peningkatan konsentrasi Ca^{2+} pada akhirnya menyebabkan kerusakan sel beta pankreas (Rohilla & Ali, 2012).

2.5 Uji Aktivitas Antidiabetes

Sari markisa ungu diketahui mengandung flavonoid yang dapat menurunkan kadar kolesterol total. Mekanisme kerja flavonoid dalam menurunkan kadar kolesterol salah satunya yaitu dengan menghambat kerja enzim HMG-CoA *reductase*. Menurut peneliti, sari markisa ungu belum dapat menurunkan kadar kolesterol total secara signifikan dikarenakan lamanya hari perlakuan belum mampu menurunkan kadar kolesterol total. Selain itu, sari markisa ungu juga belum mampu menurunkan kadar kolesterol total pada DM dikarenakan kandungan zat gizinya belum cukup mampu untuk menurunkan kadar kolesterol. Buah markisa ungu hanya mengandung karotenoid 1,160 % dan flavonoid 1,060 %. Markisa ungu memiliki kandungan flavonoid yang dapat menurunkan trigliserida dengan cara meningkatkan aktivitas enzim LPL yang berfungsi sebagai antioksidan (Alfi M dkk, 2019).

Menurut peneliti, peningkatan kadar trigliserida pada kelompok dengan perlakuan sari markisa ungu dan induksi DM dibandingkan dengan kelompok kontrol normal dikarenakan hari perlakuan yang diberikan belum cukup lama untuk menurunkan kadar trigliserida (Alfi M dkk, 2019).

Antioksidan yang terkandung dalam vitamin dan flavonoid disebutkan memiliki efek positif dalam penatalaksanaan dan pencegahan hiperglikemia. Flavonoid bekerja melalui kemampuannya menghambat absorpsi glukosa, menstimulasi pengambilan glukosa pada jaringan perifer, mengatur aktivitas dan ekspresi enzim yang terlibat dalam jalur metabolisme karbohidrat dan bertindak menyerupai insulin sehingga berdampak pada penurunan GDP.

Flavonoid juga memperbaiki resistensi insulin perifer. Kandungan senyawa dalam markisa ungu ini mungkin bisa menjelaskan pengaruh tanaman ini dalam mengontrol hiperglikemia pada model hewan coba diabetes (Alfi M dkk, 2019).

2.6 Landasan Teori

Penelitian terkait aktivitas antidiabetes dari ekstrak tumbuhan pada hewan uji secara *in vitro* telah banyak dilakukan. Pembuatan model hewan uji diabetes dapat dilakukan dengan berbagai cara, salah satunya dengan induksi aloksan. Aloksan merupakan senyawa kimia yang dapat digunakan untuk menginduksi diabetes melitus dengan mekanisme menghancurkan sel-sel β pankreas dengan cara meningkatkan radikal bebas *reactive oxygen species* (ROS) dan meningkatkan konsentrasi Ca^{2+} dalam sel beta pankreas. Diabetes yang dihasilkan dari induksi aloksan merupakan diabetes yang tergantung pada insulin atau disebut juga diabetes melitus tipe 1 (Rohilla & Ali, 2012).

Penelitian terkait aktivitas antidiabetes dari tanaman pada hewan uji dapat dilakukan dengan menginduksi mencit dengan aloksan. Mekanisme aloksan merusak sel beta pankreas dan menyebabkan pankreas mengalami gangguan dalam produksi insulin sehingga terjadi kenaikan kadar glukosa darah pada mencit (Nugroho, 2006).

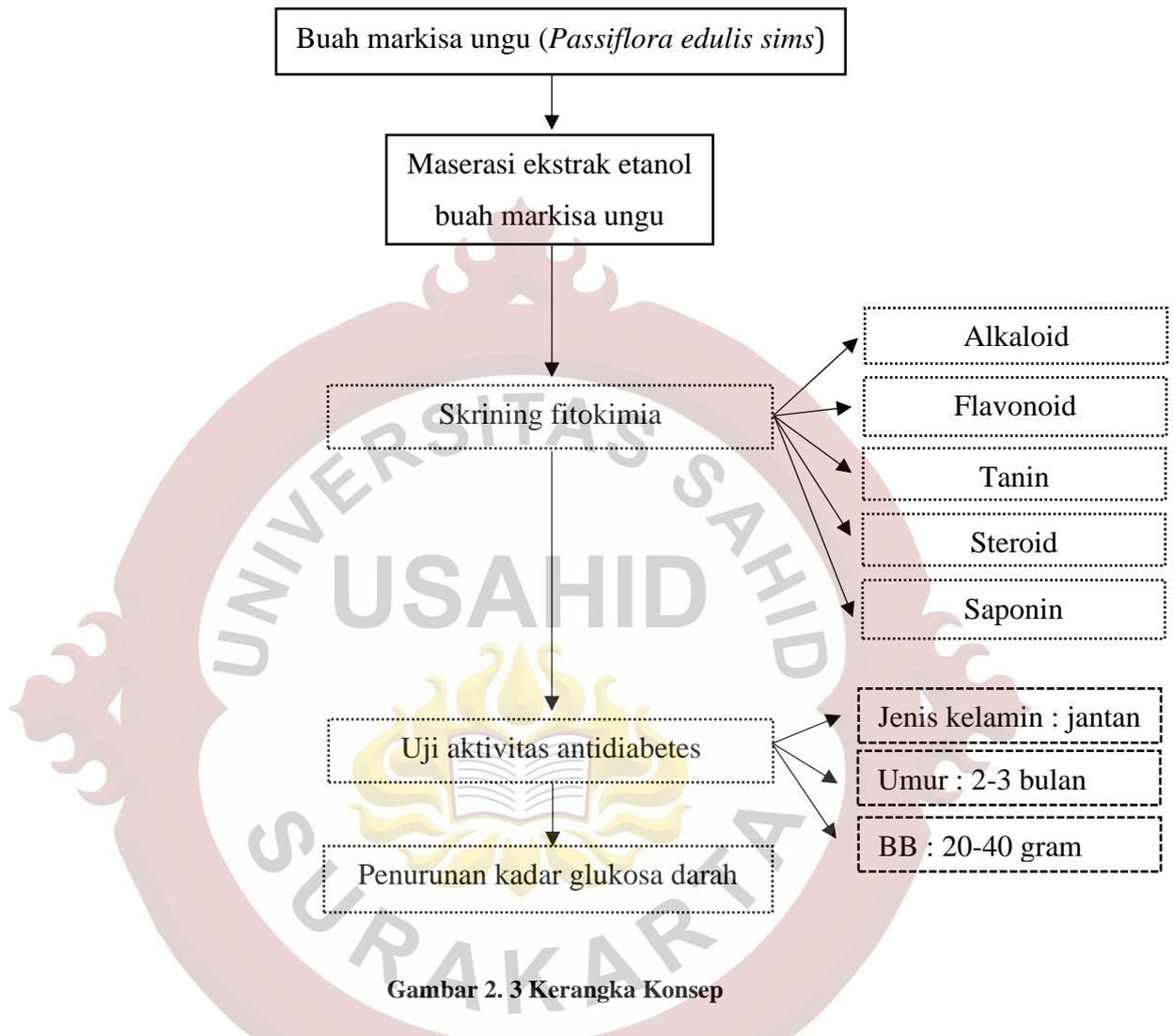
Markisa ungu (*Passiflora edulis Sims*) diketahui berpotensi sebagai agen antidiabetes melitus. Berdasarkan penelitian Muntafiah tahun 2019, penurunan Gula Darah Puasa (GDP) mungkin berkaitan dengan berbagai fitokimia yang terkandung dalam sari buah markisa ungu (*Passiflora edulis sims*). Pada ekstrak

berbasis air (sari buah) markisa ungu, terdapat komponen mineral, karotenoid, vitamin C dan flavonoid. Antioksidan yang terkandung dalam vitamin dan flavonoid disebutkan memiliki efek positif dalam penatalaksanaan dan pencegahan hiperglikemia. Flavonoid bekerja melalui kemampuannya menghambat absorpsi glukosa, menstimulasi pengambilan glukosa pada jaringan perifer, mengatur aktivitas dan ekspresi enzim yang terlibat dalam jalur metabolisme karbohidrat dan bertindak menyerupai insulin sehingga berdampak pada penurunan GDP (Muntafiah *et al.*, 2019).

Terdapat beberapa penelitian mengenai aktivitas antidiabetes pada markisa ungu, salah satunya adalah penelitian yang dilakukan Anusooriya *et al.*, 2014 yang menggunakan tanaman *passiflora lingularis*. Penelitian ini menggunakan hewan uji tikus jantan dengan pengkondisian menggunakan streptozotocin 30mg/kg BB secara intraperitoneal. Hasil pemberian konsentrasi dosis ekstrak 200 mg/kgBB, 400 mg/kgBB, dan 600 mg/kgBB mampu mengurangi kadar glukosa darah, lipid serum, dan mampu mengendalikan diabetes.

Pada penelitian yang dilakukan Aminah *et al.*, 2014 menyatakan bahwa ekstrak etanol 70% kulit buah markisa ungu dengan beberapa konsentrasi dapat memberikan efek Hipoglikemik dan antara konsentrasi 200 mg/kgBB, 400 mg/kgBB, 800 mg/kgBB, 1600 mg/kgBB dan kontrol positif suspensi tablet glibenklamid (0,072%) tidak ada perbedaan efek (Aminah *et al.*, 2014).

2.7 Kerangka Konsep



Keterangan :

- = Variabel Bebas
- = Variabel Terikat
- = Variabel Terkontrol

2.8 Hipotesis

H₀ : tidak terdapat aktivitas antidiabetes pada ekstrak etanol 70% buah markisa ungu (*Passiflora edulis sims*) terhadap mencit diabetes yang diinduksi aloksan.

H₁ : terdapat aktivitas antidiabetes pada ekstrak etanol 70% buah markisa ungu (*Passiflora edulis sims*) terhadap mencit diabetes yang diinduksi aloksan.

