

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Buah Bit (*Beta vulgaris* L.)**

##### **1. Morfologi buah bit (*Beta vulgaris* L.)**

Buah bit adalah tanaman semusim dengan batang pendek, akar tunggang yang kemudian akan tumbuh menjadi umbi, memiliki daun yang tumbuh dan terkumpul pada bagian leher akar tunggal (pangkal umbi), serta berwarna kemerahan. Buah bit terdiri atas sumbu akar hipokotil yang membesar yang terbentuk dekat tanah dan bagian akar sejati yang meruncing menyempit. Buah bit memiliki diameter dengan rentang ukuran 2 cm hingga lebih dari 15 cm. Buah bit memiliki bentuk yang beragam, yaitu bundar silinder, kerucut, atau rata (Hardani dan Wahyu, 2013).



**Gambar 1. Morfologi buah bit (Sumber : Pinterest.com)**

##### **2. Klasifikasi buah bit (*Beta vulgaris* L.)**

Dalam taksonomi tumbuhan, Buah bit (*Beta vulgaris* L.) diklasifikasikan sebagai berikut :

Kingdom	: <i>Plantae</i>
Subkingdom	: <i>Tracheobionta</i>
Superdivisi	: <i>Spermatophyta</i>
Divisi	: <i>Magnoliophyta</i>
Kelas	: <i>Magnoliopsida</i>
Subkelas	: <i>Caryophyllidae</i>
Ordo	: <i>Caryophyllales</i>
Famili	: <i>Chenopodiaceae</i>
Genus	: <i>Beta</i>
Spesies	: <i>Beta vulgaris</i> L. (USDA Plants, 2023)

### 3. Kandungan buah bit (*Beta vulgaris* L.)

Buah bit mengandung senyawa seperti flavonoid, tanin, alkaloid, saponin (Septiani, 2020). Buah bit mengandung betasianin yang merupakan pigmen berwarna merah yang berpotensi sebagai antioksidan (Novatama *et al.*, 2016). Selain itu, buah bit juga mengandung vitamin C, zat besi, fosfor, asam folat, magnesium, kalium, dan serat.

### 4. Aktivitas farmakologi buah bit (*Beta vulgaris* L.)

Buah bit mampu menurunkan kadar kolesterol pada tikus hiperkolesterol dengan pemberian per oral jus buah bit dosis 25 g/kgBB sebanyak 2 kali sehari selama 10 hari pemberian. Hal ini disebabkan karena adanya kandungan flavonoid dan saponin yang berperan sebagai antioksidan dan menurunkan kadar trigliserida (Margata *et al.*, 2020). Jus buah bit juga mampu menghambat enzim  $\alpha$ -amilase serta  $\alpha$ -glukosidase secara *in vitro* yang berperan dalam metabolisme karbohidrat sehingga menghambat penyerapan glukosa pada aliran darah dan kenaikan gula darah *postprandial* (Obloh *et al.*, 2020). Selain itu, pada penelitian yang dilakukan oleh Qodriyati dan Gayatri (2020) menunjukkan bahwa perasaan air buah bit dengan konsentrasi 75% efektif menurunkan kadar gula darah pada mencit dengan rata-rata penurunan sebesar 29,7 mg/dL selama 10 hari pemberian. Pada penelitian lain yang dilakukan oleh Aliahmadi *et al.* (2021), konsumsi 100 g buah bit mentah per hari selama 8 minggu mampu memperbaiki metabolisme serta fungsi kognitif pada pasien DM tipe 2 yang ditandai dengan menurunnya kadar gula darah puasa sebesar 13,53 mg/dL, penurunan HbA1C sebesar 0,34%, penurunan tekanan darah sistolik dan diastolik, dan lain sebagainya.

## B. Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus (DM) merupakan penyakit metabolik yang ditandai dengan meningkatnya kadar gula darah. Diabetes dibagi menjadi 4 tipe, yakni DM tipe 1, DM tipe 2, DM gestasional, dan DM tipe lainnya. DM tipe 1 merupakan DM yang disebabkan oleh autoimun dimana sel  $\beta$  pankreas mengalami kerusakan yang menyebabkan terjadinya defisiensi insulin secara absolut. DM tipe 2 merupakan DM yang disebabkan oleh rusaknya sel  $\beta$  pankreas sehingga tidak mampu memproduksi insulin atau terjadinya resistensi insulin. DM Gestasional merupakan DM yang biasanya terjadi pada trimester kedua atau ketiga

pada kehamilan dimana pasien tidak memiliki riwayat DM sebelumnya. DM tipe lainnya merupakan tipe diabetes yang terjadi karena penggunaan obat tertentu yang memicu terjadinya hiperglikemia seperti glukokortikoid, treatment HIV/AIDS, atau penyakit lainnya (*American Diabetes Association*, 2020). Penyebab dari terjadinya resistensi insulin pada pasien DM antara lain karena kelebihan berat badan/obesitas, glukokortikoid berlebih, hormon pertumbuhan berlebih, akromegali, kehamilan, mutasi reseptor insulin, dan lain sebagainya (Lestari *et al.*, 2021).

Faktor risiko kejadian penyakit DM, khususnya tipe 2 antara lain usia, Indeks Massa Tubuh (IMT), tekanan darah, gaya hidup, riwayat keluarga, dan lain sebagainya. Pasien yang memiliki kelebihan berat badan atau obesitas memiliki resiko DM lebih tinggi dibandingkan pasien dengan berat badan normal. Gejala yang biasa dialami pada pasien diabetes meliputi sering buang kecil (poliuri), cepat merasa lapar (polifagi), serta berat badan yang menurun (Lestari *et al.*, 2021). Keluhan lain yang sering terjadi pada penderita DM adalah badan lemas, kesemutan, penglihatan kabur, disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulva pada wanita (Depkes, 2020).

Skrining untuk mendiagnosis pasien prediabetes dan diabetes dapat dilakukan dengan melihat kadar HbA1C, kadar glukosa puasa, kadar glukosa sewaktu-waktu, serta tes toleransi glukosa oral (TTGO). Kriteria skrining dan diagnosis pasien DM berdasarkan *American Diabetes Association* dapat dilihat pada tabel 1.

**Tabel 1. Kriteria skrining dan diagnosis pasien DM menurut ADA**

	Normal	Prediabetes	Diabetes
<b>HbA1C</b>	<5,7%	5,7%-6,4%	≥6,5%
<b>Kadar glukosa puasa</b>	<100 mg/dL	100-125 mg/dL	≥126 mg/dL
<b>TTGO</b>	<140 mg/dL	140-199 mg/dL	≥200 mg/dL
<b>Kadar glukosa sewaktu-waktu</b>	-	-	≥200 mg/dL

### C. Antihiperglikemik

Terapi farmakologis pasien DM tipe 2 pada pemberian obat antihiperglikemik oral berdasarkan cara kerjanya dibagi menjadi 5 golongan, yakni peningkat sensitivitas insulin, pemicu sekresi insulin, penghambat absorpsi glukosa, penghambat dipeptidil peptidase-4 (*dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor*), penghambat *sodium glucose co-transporter 2 (SGLT-2)* (Depkes, 2020).

### 1. Peningkat sensitivitas insulin

Contoh obat golongan dengan mekanisme kerja meningkatkan sensitivitas insulin adalah metformin yang merupakan obat golongan biguanida. Obat ini merupakan obat lini pertama yang diberikan pada pasien DM tipe 2. Cara kerja obat ini adalah dengan mengurangi produksi glukosa hati (glukoneogenesis) dan memperbaiki ambilan glukosa perifer (Depkes, 2020). Pemberian monoterapi metformin mampu menurunkan gula darah puasa dengan cepat. Efek samping yang ditimbulkan pada pemberian obat ini adalah gangguan saluran cerna seperti diare, mual, muntah, serta nyeri abdomen (Gumantara dan Oktarlina, 2016).

### 2. Pemicu sekresi insulin (*insulin secretagogue*)

Obat dengan mekanisme kerja memacu sekresi insulin berasal dari golongan sulfonilurea dan meglitinide. Sulfonilurea beraksi pada reseptor sulfonilurea, yakni *ATP-dependent potassium channel* yang menstimulasi depolarisasi dari sel  $\beta$  pankreas dan merangsang sekresi insulin (Gumantara dan Oktarlina, 2016). Meglitinide atau glinid merupakan obat yang memiliki mekanisme yang mirip dengan sulfonilurea. Obat ini mampu menurunkan glukosa darah puasa maupun prandial, serta memiliki efikasi penurunan HbA1C sebesar 0,2-1% (Depkes, 2020). Dilaporkan bahwa obat ini dapat meningkatkan berat badan serta efek samping diare yang lebih kecil dibandingkan dengan pemberian metformin (Black *et al.*, 2007).

### 3. Penghambat absorpsi glukosa (*inhibitor $\alpha$ -glucosidase*)

Obat golongan ini bekerja dengan memperlambat absorpsi karbohidrat pada saluran cerna dan menghambat enzim  *$\alpha$ -glucosidase* yang mengubah karbohidrat kompleks yang tidak dapat dicerna menjadi karbohidrat sederhana yang dapat dicerna. *Inhibitor  $\alpha$ -glucosidase* merupakan obat yang sering diindikasikan pada pasien dengan resiko hipoglikemia serta asidosis laktat (Akmal dan Wadhwa, 2022). Contoh dari golongan obat ini adalah acarbose dan voglibose.

### 4. Penghambat dipeptidil peptidase-4 (*dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor*)

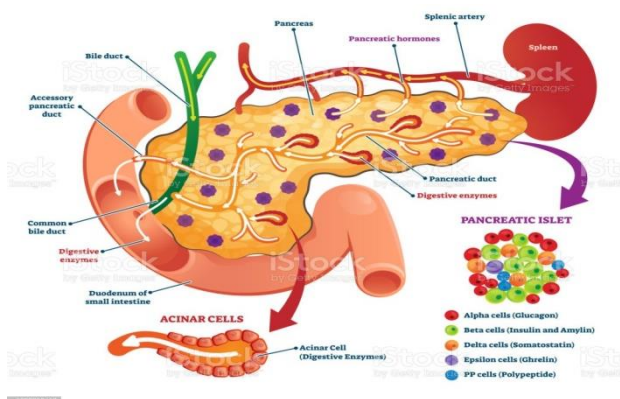
DPP-4 merupakan suatu enzim yang berpengaruh terhadap hormon inkretin seperti GLP-1 (*glucagon-like-peptide*) dan GIP (*gastric inhibitory peptide*) yang berpengaruh terhadap homeostasis glukosa dengan meningkatkan sekresi insulin dan mengurangi sekresi glukagon. Dengan menghambat DPP-4 inhibitor, maka kadar GLP-1

dan GIP akan meningkat dan meningkatkan sekresi insulin di pankreas (Kasina dan Baradhi, 2022). Contoh golongan obat ini adalah saxagliptin, sitagliptin, linagliptin, dan alogliptin.

### 5. Penghambat sodium glucose co-transporter 2 (SGLT-2)

SGLT-2 merupakan perotein yang memfasilitasi reabsorpsi glukosa pada ginjal. Mekanisme kerja golongan obat ini adalah dengan menghambat reabsorpsi glukosa pada tubulus proksimal, serta meningkatkan ekskresi glukosa melalui urin sehingga kadar glukosa darah turun. Obat dengan mekanisme ini misalnya dapagliflozin, canagliflozin, dan ipragliflozin (Depkes, 2020). Obat ini dapat digunakan pada pasien obesitas karena mampu menurunkan berat badan (Hendrajaya, 2021).

### D. Pankreas



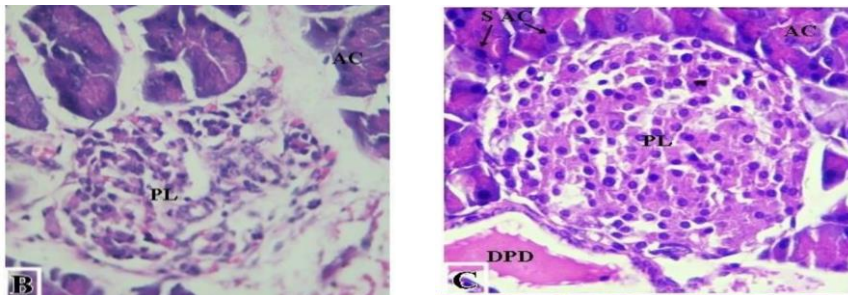
**Gambar 2. Anatomi pankreas (Sumber : [www.istockphoto.com](http://www.istockphoto.com))**

Pankreas merupakan organ pipih yang terletak dibelakang lambung dalam abdomen dengan ukuran panjang 20-25 cm, tebal  $\pm 2,5$  cm, serta berat mencapai 80 gram. Pankreas memiliki 2 fungsi, yakni fungsi eksokrin dan fungsi endokrin. Fungsi eksokrin pankreas adalah untuk memproduksi enzim pencernaan yang kemudian disalurkan ke saluran pencernaan. Sementara itu, fungsi endokrin pankreas adalah untuk menghasilkan hormon seperti insulin dan glukagon (Sofwan dan Aryenti, 2022).

Bagian endokrin pankreas tersusun dari pulau langerhans yang berupa massa berbentuk bulat. Pada manusia, pulau langerhans yang terdapat pada pankreas berjumlah 1-2 juta dengan diameter tiap pulau mencapai 0,3 mm dan mengelilingi pembuluh darah kapiler. Pulau langerhans memiliki 3 jenis sel utama, yakni sel  $\alpha$  yang berfungsi untuk menyekresi glukagon, sel  $\beta$  yang berfungsi untuk menyekresi insulin,

serta sel  $\delta$  yang berfungsi untuk menyekresi somatostatin sebagai bentuk kontrol terhadap produksi glukagon dan insulin (Mantur, 2022).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Baqarizky (2015), Perubahan histopatologi pada pankreas yang terjadi pada tikus DM berupa destruksi pada sel  $\beta$  pankreas sehingga mengalami nekrosis. Pada penelitian lain yang dilakukan oleh Nubatonis *et al.* (2015), terdapat perubahan histopatologi pada mencit DM yang diinduksi aloksan berupa adanya degenerasi dan nekrosis yang ditandai dengan piknosis pada inti sel, batas area pulau langerhans yang tidak jelas, serta tampak adanya ruang kosong pada pulau langerhans.



**Gambar 3.** Perbandingan histopatologi pankreas mencit DM yang diinduksi aloksan (B) dan mencit normal (B) (Sumber : Nubatonis *et al.*, 2015)

### E. Aloksan Monohidrat

Aloksan monohidrat merupakan salah satu agen pendibabetes yang banyak digunakan pada eksperimen terhadap berbagai hewan uji seperti tikus, mencit, dan kelinci. Pemberian aloksan dapat dilakukan dengan beberapa rute pemberian seperti intraperitoneal, intravena, dan subkutan. Mekanisme aloksan dalam menginduksi diabetes adalah dengan mendegradasi sel  $\beta$ -pankreas yang berpengaruh dalam produksi insulin. Aloksan memiliki struktur yang mirip dengan glukosa dan bersifat hidrofilik. Sifat hidrofilik ini yang menyebabkan aloksan tidak dapat melintasi lapisan lipid bilayer pada membran plasma. Aloksan bertransportasi melalui mekanisme difusi yang melibatkan protein GLUT2 (*glucose transporter 2*) yang berada pada membran plasma sel (Ighodaro *et al.*, 2017). Dosis aloksan yang banyak digunakan pada hewan uji berkisar antara 0,12 sampai 0,15 g/kgBB. Semakin tinggi dosis aloksan yang diberikan, maka semakin tinggi kenaikan kadar gula pada hewan uji (Dachi *et al.*, 2022).

## F. Maserasi

Ekstraksi merupakan proses pemisahan bahan dari campurannya menggunakan pelarut yang sesuai. Proses ini dihentikan ketika kesetimbangan antara konsentrasi senyawa dalam pelarut dengan konsentrasi dalam sel tanaman tercapai yang kemudian akan dilanjutkan dengan proses penyaringan untuk memisahkan sampel dari pelarutnya. Pemilihan metode ekstraksi tergantung dengan sifat senyawa yang hendak diisolasi (Mukhriani, 2014).

Pada penelitian ini, ekstraksi dilakukan dengan menggunakan metode maserasi. Maserasi dilakukan dengan cara memasukkan serbuk tanaman dan pelarut yang sesuai ke dalam wadah inert yang tertutup rapat pada suhu kamar. Metode ini dipilih karena memiliki beberapa kelebihan, yakni dapat digunakan pada senyawa yang bersifat termolabil dan mudah menguap akibat pemanasan, peralatan yang sederhana, serta biaya operasional yang relatif murah (Kiswandono, 2011). Penggunaan etanol 70% sebagai pelarut pada metode maserasi ini didasarkan pada penelitian yang dilakukan oleh Novatama *et al.* (2016), dimana hasil maserasi buah bit dengan pelarut tersebut menghasilkan ekstrak dengan hasil isolasi senyawa yang baik serta aktivitas antioksidan yang kuat.

## G. Hewan Uji



**Gambar 4. *Mus musculus* (Sumber : brilio-net)**

Sistem taksonomi pada mencit adalah sebagai berikut:

Kingdom	: <i>Animalia</i>
Filum	: <i>Chordata</i>
Kelas	: <i>Mamalia</i>
Ordo	: <i>Rodentia</i>
Genus	: <i>Mus</i>
Spesies	: <i>Mus musculus</i>

Mencit (*Mus musculus*) merupakan salah satu jenis hewan yang sering digunakan dalam penelitian di laboratorium. Mencit merupakan

hewan pengerat (*rodentia*) yang dapat berkembang biak dengan cepat. Mencit dapat hidup selama 1-3 tahun. Mencit dapat mencapai bobot 18-20 g pada usia 4 minggu dan 30-40 g pada usia 6 minggu ke atas. Mencit banyak digunakan dalam penelitian karena memiliki ciri fisiologi dan biokimia yang mirip dengan manusia (Yusuf *et al.*, 2022).

Pada sistem perkandangan, ukuran optimal penempatan mencit dewasa adalah 3-5 ekor betina dan 3 ekor pejantan. Hal ini dilakukan untuk menghindari perkawinan mencit jantan apabila ditempatkan pada kelompok besar. Selain itu, Ruangan fasilitas kandang harus memenuhi kebutuhan fisiologi dasar dan perilaku yang meliputi makan, minum, buang air kecil dan besar, akses hijauan, dan lain sebagainya. Mencit merupakan hewan nokturnal pemakan segala sehingga untuk kegiatan makan dan minum lebih aktif dilakukan pada malam hari. Kebutuhan rata-rata pakan kering mencit per hari adalah sekitar 48 g/ekor. Sementara itu, kebutuhan minum mencit dipengaruhi oleh kondisi suhu lingkungan (Anonim, 2016).

Pada penelitian, peneliti harus menerapkan prinsip *replacement*, *reduction*, dan *refinement* (3R). *Replacement* merupakan upaya untuk menghindari penggunaan hewan pada penelitian. *Reduction* merupakan strategi untuk mengurangi atau meminimalkan penggunaan hewan untuk mendapatkan data yang dibutuhkan dalam penelitian. *Refinement* merupakan upaya untuk memodifikasi dalam manajemen pemeliharaan untuk mengurangi rasa nyeri atau stres pada hewan uji (Mutiarahmi *et al.*, 2021). Selain itu, ketika menggunakan hewan dalam penelitian, peneliti harus memastikan kesejahteraan hewan uji. Kesejahteraan ini meliputi bebas dari rasa lapar dan haus, bebas dari rasa tidak nyaman, bebas dari rasa sakit, bebas dari rasa takut dan stres, serta bebas untuk mengekspresikan tingkah laku alamiah (Intan dan Khariri, 2020).

Berdasarkan Peraturan BPOM Nomor 18 Tahun 2021, Hewan uji yang digunakan adalah mencit dengan bobot minimal 20 g dan usia 6-8 minggu. Mencit akan diaklimatisasi selama 7 hari dan diberikan pakan standar dan minum *ad libitum*. Mencit akan diberikan larutan uji selama 14 hari secara oral. Mencit dikorbankan dengan menggunakan teknik dislokasi leher dan bangkai mencit akan dikubur di dalam tanah.

## H. Landasan Teori

Diabetes mellitus merupakan penyakit menahun yang ditandai dengan tingginya kadar gula darah (hiperglikemia). Penyakit ini dapat



disebabkan oleh rusaknya sel  $\beta$  pankreas yang menyebabkan terjadinya resistensi insulin, autoimun, kehamilan, maupun penggunaan obat-obatan tertentu yang menyebabkan hiperglikemia atau tingginya kadar gula darah (*American Diabetes Association*, 2020). Menurut Bray (2000) dalam azizah *et al.* (2019), pada pasien DM, terjadi kerusakan pada pankreas yang disebabkan oleh *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang merusak sel  $\beta$  pankreas dan memengaruhi produksi insulin. Pengobatan diabetes menggunakan obat kimia memiliki efek samping seperti hipoglikemia, kenaikan berat badan, gangguan gastrointestinal, reaksi alergi, dan lain sebagainya yang tidak dikehendaki (Khan *et al.*, 2012).

Buah bit merupakan salah satu tanaman yang memiliki banyak manfaat. Buah bit mengandung flavonoid, tanin, saponin, dan betasianin yang berfungsi sebagai antioksidan. Flavonoid merupakan salah satu metabolit sekunder yang diperkirakan memiliki efek sebagai antihiperglikemik. Flavonoid bersifat protektif terhadap kerusakan sel  $\beta$  pankreas yang berfungsi untuk memproduksi insulin dan mampu meningkatkan sensitivitas insulin (Ajie, 2015). Kandungan flavonoid pada buah bit ini yang diperkirakan memiliki fungsi untuk menurunkan kadar gula darah serta memperbaiki histopatologi pankreas. Penurunan kadar gula darah serta perbaikan histopatologi pankreas mencit menandakan adanya efek farmakologi berupa antihiperglikemik pada ekstrak buah bit.

Jus buah bit diketahui mampu menghambat enzim  $\alpha$ -amilase serta  $\alpha$ -glukosidase secara *in vitro* yang berperan dalam metabolisme karbohidrat sehingga menghambat penyerapan glukosa pada aliran darah dan kenaikan gula darah postprandial (Obloh *et al.*, 2020). Konsumsi buah bit diketahui mampu memperbaiki metabolisme serta fungsi kognitif pasien DM tipe 2 yang ditandai dengan adanya penurunan kadar gula darah puasa serta nilai HbA1C (Aliahmadi *et al.*, 2021). Pada penelitian lain menyatakan bahwa ekstrak buah bit dosis 0,5 g/kgBB tikus mampu menurunkan kadar gula darah puasa serta memperbaiki sensitivitas insulin pada tikus yang diinduksi streptozotisin (Al-Harbi *et al.*, 2021).

## I. Hipotesis

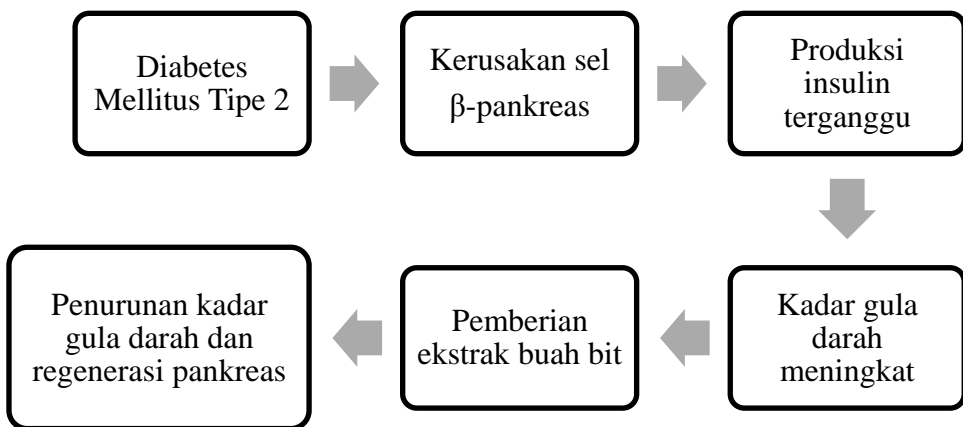
Berdasarkan landasan teori di atas, maka dapat disusun hipotesis sebagai berikut.

Pertama, pemberian ekstrak buah bit (*Beta vulgaris* L.) mampu menurunkan kadar gula darah mencit putih jantan (*Mus musculus*) yang diinduksi aloksan.

Kedua, pemberian ekstrak buah bit (*Beta vulgaris* L.) mampu memperbaiki histopatologi pankreas mencit putih jantan (*Mus musculus*) yang diinduksi aloksan.

Ketiga, dosis efektif ekstrak buah bit (*Beta vulgaris* L.) yang mampu menurunkan kadar gula darah mencit putih jantan (*Mus musculus*) yang diinduksi aloksan adalah 0,7 g/kgBB mencit.

#### J. Kerangka Konsep



Gambar 5. Kerangka konsep penelitian