

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Anggur Hijau (*Vitis vinifera* L)

1. Definisi buah anggur

Anggur adalah tanaman buah dalam keluarga *Vitaceae* yang menyerupai perdu merambat. Tumbuhan ini berbentuk semak dengan batang berkayu silindris yang tumbuh merambat ke atas, berwarna kecoklatan, bagian luarnya kasar dan cabangnya tumbuh membelit (Tajuddin dan Suwastika, 2012). Bunga anggur muncul pada ranting yang tersusun malai dan akan berkembang menjadi buah berbentuk bulatan kecil yang warnanya bervariasi tergantung varietasnya (Rai dkk., 2016). Buah anggur termasuk ke dalam kelompok kelas dikotil (biji berkeping dua) yang bentuk buahnya bulat atau agak lonjong, warna beragam, berkulit halus, daging buah mengandung banyak air dan memiliki rasa asam manis yang berasal dari kandungannya yaitu asam sitrat dan asam maleat, sedangkan rasa manis berasal dari kadar glukosa dan fruktosa yang tinggi (Khasanah, 2016).



Gambar 1. Buah Anggur Hijau
Sumber: (Agustin, 2023)

Anggur adalah komoditas yang memberikan nilai tambah, artinya dapat dimakan secara langsung, dibuat minuman (*wine*), jus anggur, kismis dan lain-lain (Herlambang dkk., 2021). Ada tiga jenis buah anggur ditinjau dari warna kulitnya yaitu anggur hijau, anggur merah dan anggur hitam keunguan (Nabila dkk., 2022). Indonesia merupakan wilayah tropis yang dapat membudidayakan tanaman anggur dengan baik seperti wilayah Banyuwangi, Malang, Kupang, Situbondo, Bali, Probolinggo, Nusa Tenggara Timur, dan lainnya (Purba et al., 2017). Anggur hijau adalah buah yang kaya akan vitamin C. Dalam berbagai penelitian, telah dibuktikan bahwa anggur memberikan manfaat biologis sebagai antioksidan, antimikroba, dan sebagainya (Al-Jaber et al., 2011).

2. Klasifikasi buah anggur

Menurut Setiadi, 2005 (dalam Susila Herlambang et al., 2023) anggur dapat diklasifikasikan sebagai berikut:

Kingdom : *Plantae*

Division : *Magnoliophyta*

Class : *Magnoliopsida*

Order : *Vitales*

Family : *Vitaceae*

Genus : *Vitis*

Species : *Vitis labrusca*, *Vitis vinifera* L, *Vitis acerifolia*, *Vitis californica*, *Vitis aestivalis*, *Vitis tiliifolia*, *Vitis amurensis*, *Vitis shuttleworthii*, *Vitis arizonica*, *Vitis rupestris*, *Vitis berlandieri*, *Vitis rupestris*, *Vitis champinii*, *Vitis cinerel*, *Vitis coignetiae*, *Vitis davidii*, *Vitis doaniana*, *Vitis girdiana*, *Vitis*

lincecumii, *Vitis munsiniana*, *Vitis riparia*, *Vitis muscadinia*, *Vitis mustangensis*, *Vitis novaeangliae*, *Vitis palmata*.

Anggur termasuk tanaman kedalam genus *Vitis*. Varietas genus ini tidak semuanya dapat dimakan. *Vitis labrusca* dan *Vitis vinifera* merupakan jenis anggur yang dapat dimakan. Varietas dari *Vitis vinifera* yaitu *Gross colman* dan *Muskaan d'alexandrie*, sedangkan varietas *Vitis labrusca* seperti *briliant*, *beacon*, *isabella*, *carman* dan hanya *isabella* yang tumbuh dengan baik di Indonesia. Varietas anggur yang ada di Indonesia yaitu anggur Probolinggo biru, Probolinggo putih, dan anggur Bali. Umumnya masyarakat lebih mengenal anggur hijau, anggur merah dan anggur hitam Setiadi, 2005 dalam (Herlambang dkk., 2021).

3. Senyawa bioaktif buah anggur hijau

Buah berwarna hijau bermanfaat sebagai anti inflamasi dan anti kanker yang dapat melindungi otak, pembuluh darah, jantung, kulit dan hati. Contohnya anggur hijau Budiana, 2013 (dalam Komarayanti, 2017).

Kandungan nutrien yang terdapat dalam buah anggur hijau yaitu mineral, vitamin, karbohidrat, senyawa metabolit sekunder dan serat. Senyawa fitokimia sebagai senyawa bioaktif yang terdapat pada buah anggur adalah antosianin, polifenol, flavonoid, asam fenolat, stilben, lemak, protein, dan vitamin C (Insanu et al., 2021). Kandungan tersebut menunjukkan bahwa buah anggur hijau sangat kaya akan antioksidan terutama pada senyawa flavonoid yang terdiri dari kuersetin, katekin, antosianin, prosidin, dan resveratrol (Mikhael dan Soegihardjo, 2013).

Kulit buah anggur hijau mengandung senyawa flavonol seperti glikosida, kaempferol, *myricetin*, *quercetin*, dan isorhamnetin (Mishra et al., 2013). Proantosianidin yang terkandung dalam biji anggur hijau umumnya sebesar 74-78% dan berat kering ekstrak biji anggur mengandung flavonoid yang kurang dari 6% (Margono et al., 2017). Proantosianidin dalam biji anggur hijau adalah kelompok dari polifenolik bioflavonoid (Perumalla, 2012).

a. Flavonoid

Senyawa ini merupakan komponen terbesar dalam senyawa fenol. Semua bagian dari buah anggur hijau diantaranya daging, kulit, biji dan daunnya mengandung flavonoid. Senyawa flavonoid utama yang terdapat dalam anggur hijau terdiri dari beberapa golongan seperti flavonol (*myricetin* dan *quercetin*), katekin dan antosianin (malvidin-3-glukosida) (Fernandes et al., 2017). Senyawa ini memiliki kemampuan mencegah kerusakan akibat radikal bebas. Radikal yang mengoksidasi flavonoid akan menghasilkan radikal yang kurang reaktif dan lebih stabil (Hybertson et al., 2011). Flavonoid menghambat pelepasan peroksidase, yang selanjutnya mempengaruhi aktivasi α 1-antitripsin dan menghambat metabolisme *arachidonic acid*, sehingga mencegah neutrofil memproduksi *Reactive Oxygen Species* (ROS). Hal tersebut memberikan efek antitrombotik dan antiinflamasi pada flavonoid. Respon inflamasi secara umum diawali dengan terjadinya pelepasan *arachidonic acid* (Abdulkhaleq et al., 2018).

b. Antosianin

Antosianin adalah pigmen alami yang disintesis melalui jalur flavonoid dan larut dalam air serta memiliki sifat anti-inflamasi dan menurunkan resiko alergi (He et al., 2012). Senyawa ini ditemukan pada tumbuhan, bunga, dan buah-

buahan (Fernandes et al., 2017). Antosianin merupakan zat pengompleks yang dapat menyumbangkan beragam warna dan bergantung pada pH, senyawa ini terdapat di hampir semua jaringan tumbuhan tingkat tinggi, termasuk akar, batang, daun, bunga, dan buah (Richart et al., 2023).

c. Tanin

Tanin adalah salah satu senyawa metabolit sekunder yang aktif terdiri dari dua jenis yaitu tanin yang terkondensasi dan tanin yang terhidrolisis (Makatambah dkk., 2020). Tanin termasuk golongan flavonoid yang menghasilkan sensasi *astringency* (sepat) pada anggur. Kualitas tanin pada anggur hijau bergantung pada *astringency* yang dirasakan di mulut (Wilhelmy et al., 2021).

d. Asam fenolat

Senyawa ini merupakan komponen terbesar kedua dalam polifenol. Fenolik merupakan komponen utama sifat antioksidan anggur hijau dan secara signifikan mempengaruhi sifat sensorik anggur seperti rasa di mulut, warna, rasa, dan *astringency* (Cendrowski et al., 2021). Asam fenolat terdiri dari *ellagic acid*, *paracoumeric acid*, *chlorogenic acid*, asam *fitat*, asam *ferullat*, dan kurkumin (Chayati dan Miladiyah, 2014). Asam fenolik dapat melawan sel kanker dan mengurangi oksidasi kolesterol jahat yang disebabkan oleh komponen nitrosamin karena mengkonsumsi makanan yang mengandung banyak nitrat (Herlambang dkk., 2021).

e. Resveratrol

Pada bagian kulit dan biji anggur hijau banyak mengandung senyawa Resveratrol. Meskipun resveratrol dapat ditemukan di batang, akar, biji, dan tanaman merambat, namun pada bagian kulit memiliki kandungan terbesar

senyawa ini (50–100 mg/g) (Crăciun & Gutt, 2022). Resveratrol adalah fitoaleksin alami yang diproduksi oleh beberapa tanaman sebagai respon terhadap cedera. Senyawa ini memberikan berbagai aktivitas biologis, termasuk efek anti-inflamasi, antiproliferatif, dan antioksidan (Weiskirchen, 2016).

B. Diabetes Melitus (DM)

a. Definisi Penyakit DM

Diabetes Melitus (DM) merupakan gangguan metabolisme kronis yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah (hiperglikemia) dan gangguan metabolisme lemak, protein dan karbohidrat. Keadaan tersebut terjadi karena adanya defisiensi produksi insulin oleh sel beta pankreas sehingga insulin dalam tubuh tidak mencukupi WHO, 1999 (dalam Kemenkes, 2021). Kadar glukosa darah setiap hari bervariasi (70-150 mg/dl) dimana setelah makan akan meningkat dan dalam waktu 2 jam normal kembali (Mathew et al., 2023).

Penyakit lain yang akan timbul pada penderita DM antara lain gagal ginjal, penyakit jantung, impotensi seksual, gangguan penglihatan mata, gangguan pembuluh darah, stroke, infeksi paru-paru, luka sulit sembuh, membusuk/gangren, dan sebagainya. Pada umumnya penderita DM yang mengalami pembusukan parah akan menjalani amputasi pada bagian anggota tubuhnya (Buraerah, 2010).

b. Klasifikasi Penyakit DM

Secara umum penyakit DM dibagi menjadi 4 kelompok, yaitu: diabetes gestasional, DM tipe 1, DM tipe 2, dan diabetes spesifik lain (Punthakee et al., 2018). Penderita DM tipe 1 ditemukan pada remaja dan anak-anak (Atkinson, 2012). Penyakit DM tipe 1 terjadi karena gangguan produksi insulin akibat kerusakan sel β pankreas sehingga penderita sangat bergantung pada insulin dari

luar tubuh (Ermawati, 2012). Penyakit DM tipe 2 umumnya terjadi pada orang dewasa yang disebabkan karena perubahan pola makan (peningkatan konsumsi gula dan makanan olahan), gaya hidup tidak sehat, obesitas, aktivitas fisik berkurang, paparan hiperglikemia pada janin saat kehamilan, dan malnutrisi pada janin (Wright, 2016).

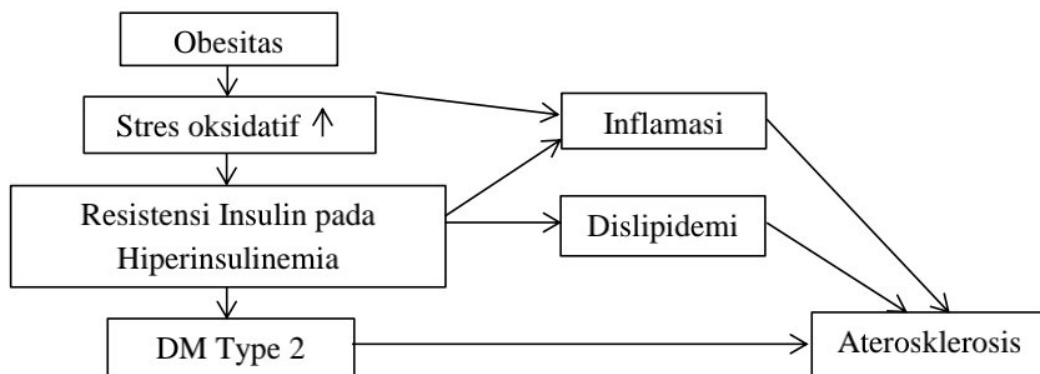
Penyakit DM yang terjadi pada masa kehamilan dikenal sebagai diabetes gestasional (Punthakee et al., 2018). Penyakit ini terjadi pada trimester kedua dan ketiga pada kehamilan yang disebabkan oleh plasenta mensekresi hormon yang menghambat fungsi insulin dalam tubuh. Penderita diabetes gestasional sekitar 30–40% akan berkembang menjadi DM tipe 2 (Gupta et al., 2015). Diabetes spesifik lain yaitu diabetes yang berhubungan dengan genetik, gangguan hormonal, penyakit pada pankreas, dan penyakit lain karena dampak dari pemakaian obat (seperti antipsikotik atipikal, glukokortikoid, pengobatan HIV/AIDS) (Punthakee et al., 2018).

c. Patofisiologi penyakit DM tipe 2

Resistensi insulin dan disfungsi sel β pankreas merupakan keadaan yang berperan dalam patofisiologi penyakit DM tipe 2. Penyakit DM tipe 2 terjadi karena resistensi insulin yaitu sel-sel yang menjadi target insulin tidak dapat merespon insulin secara normal. Resistensi insulin ditandai dengan berkurangnya sensitivitas jaringan yang menyebabkan insulin kurang efektif dalam menyeimbangkan kadar glukosa darah, sehingga menyebabkan sel β pankreas memproduksi insulin lebih banyak. Resistensi insulin terjadi karena kurangnya aktivitas fisik, obesitas dan penuaan. Obesitas berkontribusi sebesar 55% dari kasus penyakit DM tipe 2 (Galicía-García et al., 2020).

Awal perkembangan pada penyakit DM tipe 2 ditandai dengan terjadinya gangguan sekresi insulin fase pertama pada sel β pankreas, artinya sekresi insulin gagal mengkompensasi resistensi insulin. Keadaan tersebut apabila tidak ditangani dengan baik, pada akhirnya penderita akan membutuhkan insulin eksogen akibat kerusakan progresif pada sel β pankreas yang selanjutnya akan mengakibatkan defisiensi insulin. Hal tersebut akan menyebabkan sebagian besar glukosa tetap berada dalam sirkulasi darah sehingga menyebabkan terjadinya hiperglikemia (Bhatt et al., 2016). Komplikasi DM tipe 2 disebabkan karena kurangnya sekresi insulin dan gangguan metabolisme karbohidrat, protein dan lipid (Allen dan Gupta, 2019).

Akibat terjadinya hiperglikemia ginjal tidak mampu menyerap kembali semua glukosa yang telah disaring, sehingga glukosa akan terdapat dalam urin (glukosuria). Keadaan tersebut akan disertai pengeluaran elektrolit dan cairan yang berlebih (diuresis osmotik, sehingga penderita akan mengalami peningkatan rasa haus (polidipsia) dan berkemih (poliuria). Defisiensi insulin akan mengganggu metabolisme lemak dan protein yang akan mengakibatkan penurunan berat badan, sehingga akibat menurunnya simpanan kalori penderita akan mengalami peningkatan selera makan (polifagia) (Brunner, 2013).



Gambar 2. Hubungan stres oksidatif dengan DM tipe 2
 Sumber : (Tangvarasittichai, 2015)

Gangguan metabolik membantu meningkatkan produksi ROS (*Reactive Oxygen Species*) pada sistem fisiologis seperti obesitas, resistensi insulin dan DM. Gangguan mikrovaskular dan makrovaskular terjadi karena stres oksidatif yang disebabkan oleh hiperglikemia dimana produksi radikal bebas melebihi kemampuan sistem pertahanan antioksidan dalam tubuh. Keadaan tersebut menyebabkan terjadinya auto oksidasi glukosa sehingga terbentuk ROS yaitu oksigen radikal yang akan merusak DNA inti sehingga mengganggu proses glikolisis dan menyebabkan pembentukan jalur AGE (*Advanced Glycation End Products*) yang ditandai dengan meningkatnya HbA1c dan kadar IL-6 sebagai penyebab kerusakan vaskuler (inflamasi atau peradangan). Peningkatan asam lemak bebas, leptin dan faktor sirkulasi lainnya pada pasien DM tipe 2 juga dapat menyebabkan peningkatan produksi ROS (Tangvarasittichai, 2015).

d. Diagnosis

Diagnosis klinis penyakit DM umumnya dapat dilihat dengan adanya keluhan khas berupa poliuria, polifagia, polidipsi dan penurunan berat badan yang tidak diketahui penyebabnya. Keluhan lain pada penderita yaitu lemah, gatal, disfungsi ereksi pada pria, kesemutan, mata kabur, serta *pruritus vulvae* pada wanita. Diagnosis penyakit DM harus didasarkan pada pemeriksaan kadar glukosa darah (ADA, 2010).

1. HbA1c

Hasil tes ini menunjukkan nilai rata-rata kadar glukosa darah selama 2-3 bulan terakhir. Kadar glukosa darah normal HbA1c yaitu 6,3%, jika melebihi kadar tersebut menunjukkan kadar glukosa meningkat atau tidak terkontrol (Amran dan Rahman, 2018).

2. Tes Toleransi Glukosa Oral Dua Jam (OGTT)

Tes ini mengukur kadar glukosa plasma sebelum dan 2 jam setelah asupan 75 gram glukosa. Jika kadar glukosa plasma dalam sampel setelah 2 jam melebihi 200 mg/dL (11,1 mmol/L), maka didiagnosis DM. Selama 3-5 hari, pasien harus mengonsumsi setidaknya 150 gram karbohidrat per hari dan tidak mengonsumsi obat-obatan yang dapat mengganggu pemeriksaan, seperti obat diuretik thiazide dan steroid (Goyal et al., 2023).

3. Glukosa 2 jam *Post Prandial* (2Jam PP)

Pada pemeriksaan ini kontrol kadar glukosa darah dapat berpengaruh terhadap terjadinya hiperglikemi. Nilai rujukannya <140 mg/dl adalah normal, kadar glukosa darah 2 jam PP 140-199 mg/dl disebut prediabetes, sementara >199 mg/dl maka didiagnosis DM (Erlangga, 2021)

4. Glukosa darah puasa

Gula Darah Puasa (GDP) adalah parameter pemeriksaan kadar glukosa darah yang diperiksa setelah pasien berpuasa selama 8 jam (Hendrianingtyas, 2018). Hasil pemeriksaan ≥ 126 mg/dL dan terdapat keluhan khas penyakit DM, diagnosis DM dapat ditegakkan (Latra, 2016)

5. Glukosa darah sewaktu

Pemeriksaan gula darah sewaktu (GDS) adalah pemeriksaan memantau (*follow up*) dan penyaring (*screening*) pada penderita DM. Pada pemeriksaan GDS dapat menggunakan spesimen darah utuh, plasma dan serum dengan antikoagulan heparin, florida, oksalat, dan EDTA (Harianja, 2019)

Menurut Perkeni, 2015 kadar glukosa darah puasa dan kadar glukosa darah sewaktu sebagai patokan penyaring dan diagnosa DM adalah sebagai berikut:

Tabel 1
Diagnosa Diabetes Melitus

		Bukan DM	Belum Pasti DM	DM
Kadar glukosa darah sewaktu (mg/dl)	Plasma vena	<100	100-199	≥200
	Darah kapiler	<90	90-199	≥200
Kadar glukosa darah puasa (mg/dl)	Plasma vena	<100	100-125	≥126
	Darah kapiler	<90	90-99	≥100

(Perkeni, 2015)

C. Pemeriksaan Glukosa Darah

Metode pemeriksaan glukosa darah antara lain :

1. Metode kimia atau reduksi

Metode ini memiliki prinsip proses kondensasi asam asetat glasial dan amina akromatik dalam suasana panas untuk menghasilkan senyawa hijau yang diukur secara fotometris. Kelemahan dari metode ini adalah membutuhkan prosedur yang panjang dengan pemanasan, sehingga meningkatkan terjadinya kesalahan dan reagen metode orthotoluidine bersifat korosif Depkes, 2005 (dalam Prastyani et al., 2017).

2. Metode enzimatik

a). Metode Glukosa Oksidase (GOD-PAP)

Metode GOD-PAP adalah reaksi kolorimetri enzimatik untuk pengukuran pada cahaya yang tampak oleh mata. Prinsip reaksi oksidasi glukosa menjadi hidrogen peroksida dikatalisis oleh enzim glukosa oksidase. Kelebihan dari metode ini yaitu spesifik, memiliki akurasi yang tinggi, relatif bebas dari

gangguan (vitamin C, volume sampel, kadar hematokrit, suhu dan lipid) Surya Atmadja, 2013 (dalam Wicaksana dan Rachman, 2018).

b). Metode heksokinase

Metode ini memiliki prinsip untuk menghasilkan glukosa 6-fosfat dan ADP, heksokinase akan mengkatalisis reaksi fosforilasi glukosa menggunakan ATP (Chaudhry & Varacallo, 2023).

3. Metode *Point of Care Testing* (POCT)

POCT merupakan pemeriksaan cepat yang dapat dilakukan di samping tempat tidur pasien dengan jumlah sampel yang sedikit. Fungsi utama glukosameter adalah untuk monitoring glukosa darah pasien dan tidak digunakan untuk diagnosa pasti karena terdapat keterbatasan yaitu hanya menggunakan sampel darah kapiler (Hasanuddin, 2018).

D. Hewan Coba Tikus Model DM Tipe 2

1. Tikus putih (*Rattus novergicus*)

Hewan percobaan yang sering digunakan dalam penelitian ilmiah adalah tikus (*Rattus*) karena perawatannya yang rendah dan cocok untuk berbagai penelitian. Tikus memiliki kesamaan dengan manusia dalam penyakit (kanker dan diabetes), sistem reproduksi, kecemasannya dan sistem saraf. Hal ini terjadi karena 98% kesamaan antara organisasi DNA dan ekspresi gen tikus sebanding dengan manusia (Rejeki et al., 2018).



Gambar 3 Hewan Coba Tikus Putih

Sumber : (Estina, 2023)

Hewan percobaan yang akan digunakan dalam penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) dengan jenis kelamin jantan galur Wistar. Tikus galur Wistar dipilih karena tingkat metabolismenya yang relatif cepat, sehingga lebih sensitif bila digunakan dalam penelitian terkait metabolisme tubuh Aminah, 2004 (dalam Lahamendu et al., 2019). Menurut Pujiatiningsih, 2014 tikus putih jantan tidak terpengaruh oleh siklus menstruasi atau kehamilan seperti pada tikus putih betina sehingga penggunaannya sebagai hewan percobaan memberikan hasil penelitian yang lebih stabil. Tikus putih jantan juga menunjukkan keadaan biologis yang lebih stabil dan proses metabolisme obat yang lebih cepat dibandingkan dengan tikus betina.

2. Pembuatan hewan coba model DM tipe 2

Pemberian induksi seperti aloksan, Streptozotocin (STZ), pankreatektomi, atau toksin lain dengan dosis tertentu akan merusak sel β pankreas sehingga dapat digunakan untuk keadaan patofisiologi DM tipe 2 pada hewan percobaan (Husna dkk., 2019). Menurut Zhang et al, 2008 Tikus putih dapat diberikan diet tinggi lemak dan injeksi streptozotocin (STZ) dalam dosis rendah untuk menginduksi DM tipe 2. Diet tinggi lemak menyebabkan terjadinya penumpukan lemak pada tikus, dimana asam lemak dalam darah disertai dengan sekresi TNF- α , adiponektin dan leptin oleh adiposit berkontribusi pada resistensi reseptor

insulin, kemudian diikuti oleh respon terhadap peningkatan kadar glukosa dalam darah yaitu hiperinsulinemia.

Pada tahap akhir, terjadi penurunan insulin plasma akibat gangguan fungsi sekresi insulin oleh sel β pankreas. Pemberian STZ dosis rendah <40 mg/kgBB dapat digunakan untuk mengkondisikan tikus percobaan agar mengalami penurunan kadar insulin plasma Zhang et al., 2008 (dalam Munjiati, 2021).