

BAB I

PENDAHULUAN

Latar Belakang

Diabetes mellitus merupakan penyakit metabolik yang paling umum menjadi penyebab kematian dan ditandai dengan hiperglikemia yang disebabkan oleh disfungsi sel beta, resistensi insulin, atau keduanya. Temuan *International Diabetes Federation* (IDF) edisi ke-10 mengkonfirmasi bahwa diabetes merupakan salah satu keadaan darurat kesehatan global yang paling cepat berkembang pada abad ke-21. Pada tahun 2021, diperkirakan bahwa 537 juta orang menderita diabetes, dan jumlah ini diproyeksikan mencapai 643 juta pada tahun 2030, dan 783 juta pada tahun 2045 (International Diabetes Federation, 2021; Ogurtsova et al., 2017).

Diabetes merupakan penyakit pembunuh ketiga di Indonesia dengan persentase 6,7%, setelah stroke (21,1%), dan jantung koroner (12,9%). Jika penyakit ini tidak ditangani maka dapat menyebabkan penurunan produktivitas dan kematian dini (Lestari, 2021). Penggunaan obat sintesis dalam terapi diabetes saat ini banyak digunakan untuk mengendalikan kadar gula darah dan mencegah komplikasinya. Namun dalam jangka waktu yang lama akan berdampak negatif bagi tubuh. Seperti efek samping metformin yaitu masalah gastrointestinal yang paling umum adalah diare, dialami oleh 17,6% pasien, selain itu risiko asidosis laktat, dan potensi efek samping pada pasien dengan gangguan fungsi hati atau ginjal (Mohajan & Mohajan, 2023; Alibrahim et al., 2023; Barrientos-Avalos et al., 2024). Pada penggunaan sulfonilurea meskipun efektif dalam meningkatkan kontrol glikemik, tetapi dapat menyebabkan beberapa efek samping termasuk hipoglikemia, terutama pada orang tua atau mereka dengan gangguan ginjal, penambahan berat badan karena peningkatan nafsu makan, potensi kelelahan sel beta yang menyebabkan

kegagalan pengobatan sekunder, dan kemungkinan reaksi alergi atau gangguan gastrointestinal (Karabulut, 2023). Penghambat α -glukosidase yang disetujui saat ini seperti acarbose, miglitol, dan voglibose dikaitkan dengan efek samping gastrointestinal yang tidak diinginkan, termasuk perut kembung, diare, dan ketidaknyamanan perut, meskipun acarbose memiliki risiko rendah hipoglikemia dan efek minimal pada berat badan. Maka perlunya inhibitor baru dengan profil keamanan yang lebih baik dan efek samping yang lebih sedikit (Mushtaq et al., 2023; Tefera, 2022; Khalid et al., 2023)

Seiring perkembangan penelitian, kebutuhan untuk melengkapi terapi utama dengan terapi adjuvans yang dapat meningkatkan efektivitas pengobatan. Salah satu terapi adjuvans yang semakin diperhatikan adalah penggunaan bahan alam sebagai antidiabetes (Lestari, 2021). Sediaan bahan alam yang mengandung senyawa flavonoid, dapat digunakan sebagai terapi adjuvan dalam pengobatan diabetes dengan meningkatkan efektivitas obat sintesis dengan meningkatkan pensinyalan insulin, sehingga berpotensi dalam strategi pengobatan diabetes (Rodríguez et al., 2022). Salah satu bahan alam yang dapat dimanfaatkan adalah semangka.

Semangka kaya akan nutrisi dan senyawa bioaktif (Rocchetti *et al.*, 2021). Secara umum semangka dikonsumsi pada bagian daging buahnya yang berwarna merah atau kuning saja, sedangkan pada bagian kulit masih kurang diminati oleh masyarakat untuk dikonsumsi dan hanya dibuang menjadi limbah yang tidak dimanfaatkan. Padahal bagian ini mengandung senyawa yang berperan penting bagi kesehatan, hal ini dibuktikan oleh Gladvin *et al.*, (2017) dalam penelitiannya menyatakan bahwa kulit buah semangka mengandung mineral (mg/100 g) yaitu besi 1,29, mangan 1,42, fosfor 135,24, kalsium 29,15, natrium 12,65, tembaga 0,45, seng 1,29, magnesium 1,48, kalium 1,37 dan vitamin (Gladvin *et al.*, 2017). Menurut Aderiye *et al.* (2020) dalam penelitiannya bahwa semangka mengandung sumber likopen karotenoid, fenolik, cucurbitacin E, triterpene, dan asam amino dalam jumlah yang banyak seperti L-arginin

dan L-citrullin. Kandungan senyawa bioaktif dari semangka menunjukkan berbagai manfaat terhadap kesehatan termasuk efek antioksidan, anti-obesitas, anti-diabetes dan anti-kanker (Elkahoui *et al.*, 2018; Lum *et al.*, 2019; Oseni *et al.*, 2015). L-citrullin dan flavonoid merupakan senyawa bioaktif dalam kulit buah semangka, sehingga dapat digunakan sebagai terapi adjuvan dengan meningkatkan pensinyalan insulin yang potensial dalam strategi pengobatan diabetes (Rodríguez *et al.*, 2022 ; Asari & Sugiyanta, 2021).

Senyawa flavonoid dalam semangka, telah menunjukkan efek penghambatan pada enzim yang dapat memecah polisakarida dalam usus (Peng *et al.*, 2016). Seperti enzim Alfa-glukosidase yang merupakan enzim dalam saluran pencernaan yang memecah polisakarida. Salah satu strategi yang telah dikembangkan untuk mengobati diabetes tipe-2 adalah penghambatan aktivitas alfa-glukosida dengan menggunakan obat-obatan sintetis. Namun, inhibitor ini biasanya dikaitkan dengan efek samping pencernaan, seperti acarbose yang penggunaan jangka panjang menunjukkan efek samping *gastrointestinal* yang tidak menyenangkan seperti diare dan kembung (Jiong *et al.*, 2021). Oleh karena itu, penggunaan inhibitor dari produk alami menjadi suatu alternatif untuk mengendalikan hiperglikemia (Assefa *et al.*, 2019).

L-citrullin berperan sebagai prekursor pembentukan NO, dimana NO terlibat dalam regulasi sekresi insulin selanjutnya menyebabkan translokasi GLUT 4 pada permukaan membran sel yang mengakibatkan pengangkutan glukosa menjadi lebih optimal (Sugiyanta, 2013), (Asari & Sugiyanta, 2021).

Dalam sebuah penelitian oleh Oseni *et al.*, memberi makan semangka pada mencit albino Wistar yang diabetes selama 1 minggu mengakibatkan penurunan glukosa yang signifikan (Oseni *et al.*, 2015). Ekstrak kulit semangka dengan dosis 250 mg, 500 mg, dan 1000 mg mampu menurunkan kadar glukosa darah pada tikus putih jantan model diabetes melitus tipe II dengan dosis tunggal streptozotosin 50 mg/kg bb

secara intraperitoneal yang menunjukkan hasil optimal ekstrak kulit semangka pada 500 mg (Asari & Sugiyanta, 2021).

Semangka memiliki kadar air yang tinggi (>90%) dan pH rendah (5,10-5,37) membuatnya rentan terhadap pertumbuhan bakteri dan jamur, yang dapat menyebabkan penurunan senyawa bioaktif (Tarazona-Díaz *et al.*, 2017). Pada tahun 2017 Tarazona-Díaz *et al.* mengevaluasi stabilitas L-citrullin dalam semangka dan menunjukkan bahwa kandungan L-citrullin berkurang 3% setelah 30 hari penyimpanan pada 4°C (Tarazona-Díaz *et al.*, 2017). Sediaan Bahan alam yang berupa ekstrak pada umumnya memiliki stabilitas yang kurang baik yang dipengaruhi oleh: ukuran partikel, jenis pelarut, suhu, waktu, pH, rasio pelarut dengan bahan ekstraksi (Y. K. Lee *et al.*, 2020). Selain itu ekstrak juga bersifat mudah terdegradasi, oksidasi dan fotolisis (Bevilacqua *et al.*, 2019). Salah satu cara untuk mengatasi masalah stabilitas tersebut adalah melalui pendekatan Mikrokapsul, selain itu dapat membantu penghantaran L-citrullin untuk diabsorpsi ke dalam saluran cerna.

Dalam mengetahui potensi antihiperglikemik ekstrak kulit buah semangka sebagai antidiabetes, maka dilakukan pengujian secara *in silico*, *in vitro* dan *in vivo*. Pada pengujian *in silico* untuk melihat interaksi senyawa dalam ekstrak kulit buah semangka dengan protein (enzym α -glukosidase). Pada pengujian *in vitro* untuk mengetahui penghambatan ekstrak kulit buah semangka terhadap enzym α -glukosidase. Pada pengujian *in vivo* untuk mengamati efek ekstrak kulit buah semangka dalam menurunkan kadar glukosa darah mencit yang mengalami hiperglikemia, dan pengaruh nitrit oksida yang memainkan peran penting dalam berbagai proses fisiologis, termasuk regulasi aliran darah, pengaturan tekanan darah, dan sensitivitas insulin. Pada keadaan diabetes nitrit oksida dapat membantu memperbaiki sensitivitas insulin dan menurunkan resistensi insulin, serta komplikasi diabetes, yang merupakan masalah pada diabetes tipe 2 (Bahadoran *et al.*, 2020).

Dalam penelitian ini, untuk memperoleh data yang lebih komprehensif tentang pemanfaatan limbah bahan alam yang berpotensi

untuk meningkatkan derajat kesehatan masyarakat, dalam bentuk mikrokapsul ekstrak kulit buah semangka (*Citrullus lanatus* (Thunb.) Matsum.) sebagai antidiabetes yang di uji secara *In silico*, *In vitro* dan *In vivo* pada Mencit (*Mus musculus*).

Rumusan Masalah

Diabetes melitus sering kali ditemukan dengan berbagai komplikasi penyakit. Kebutuhan untuk melengkapi terapi utama dengan terapi adjuvans yang dapat meningkatkan efektivitas pengobatan. Terapi adjuvans yang semakin diperhatikan adalah penggunaan bahan alam. namun penggunaan obat berbahan alam untuk pengobatan diabetes masih terbatas. Oleh karena itu, dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut:

1. Bagaimana hasil skrining fitokimia dan hasil analisis senyawa bioaktif ekstrak kulit buah semangka menggunakan FTIR, GC-MS, dan LC-MS/MS.?
2. Bagaimana potensi ekstrak kulit buah semangka pada uji *in silico* terhadap enzim α -glukosidase?
3. Bagaimana membuat ekstrak kulit buah semangka menjadi bentuk Mikrokapsul?
4. Bagaimana potensi aktivitas mikrokapsul ekstrak kulit buah semangka sebagai agen antidiabetes secara *in vitro* (inhibitor enzim α -glukosidase)?
5. Bagaimana karakteristik Mikrokapsul ekstrak kulit buah semangka?
6. Bagaimana efektivitas Mikrokapsul ekstrak kulit buah semangka sebagai agen antidiabetes secara *in vivo* (antihiperglikemik pada mencit)?
7. Bagaimana pengaruh ekstrak kulit buah semangka terhadap Kadar Nitrit Oksida (NO) menggunakan Elisa?

Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Untuk memperoleh Mikrokapsul ekstrak kulit buah semangka sebagai antidiabetes.

2. Tujuan Khusus

- a. Memperoleh hasil skrining fitokimia dan hasil analisis senyawa bioaktif ekstrak kulit buah semangka menggunakan FTIR, GC-MS, dan LC-MS/MS.
- b. Menentukan potensi ekstrak kulit buah semangka secara *in silico* terhadap enzim α -glukosidase.
- c. Membuat dan Menguji Karakteristik Mikrokapsul ekstrak kulit buah semangka dalam bentuk Mikrokapsul.
- d. Menentukan potensi ekstrak kulit buah semangka dalam penghambatan enzim alfa glukosidase secara *in vitro*.
- e. Memperoleh efektivitas Mikrokapsul dari kulit buah semangka sebagai anti diabetes secara *in vivo* pada mencit.
- f. Menganalisis pengaruh ekstrak kulit buah semangka terhadap kadar Nitrit Oksida (NO).

Kegunaan Penelitian

1. Aspek Pengembangan Ilmu

- a. Penelitian ini memberi manfaat informasi ilmiah tentang manfaat ekstrak kulit buah semangka sebagai antidiabetes.
- b. Hasil penelitian ini diharapkan dapat dijadikan rujukan penelitian terkait bahan makanan atau obat yang dapat berfungsi sebagai antidiabetes.

2. Aspek Aplikasi

Memanfaatkan potensi senyawa bioaktif dari kulit buah semangka sebagai antidiabetes

Ruang Lingkup Penelitian

Ruang lingkup penelitian ini terdiri dari pengujian aktivitas anti diabetes dengan menggunakan beberapa pengujian yaitu uji fitokimia,

analisis senyawa kimia menggunakan GC-MS, LC-MS/MS dan FTIR, uji *in silico*, pembuatan mikrokapsul, pengujian SEM (*Scanning Electron Microscope*), pengujian PSA (*Particle Size Analyzer*), uji *in vitro* (Inhibisi enzim α - Glukosidase) serta uji *in vivo* (uji hiperglikemik, kadar *Nitrit Oxida* (NO) pada mencit).

Kebaruan Penelitian

- a. Peningkatan stabilitas dan bioavailabilitas senyawa bioaktif kulit buah semangka dalam bentuk mikrokapsul yang dapat meningkatkan efektivitasnya sebagai antidiabetes.
- b. Pengukuran kadar NO endotel sebagai indikator efek vaskular yang merupakan indikator baru dalam pengujian antidiabetes dan didukung dengan pengujian secara *in silico* dan *in vitro*
- c. Merupakan satu tahapan dalam pembuatan Obat Herbal Terstandar (OHT) melalui uji praklinik menggunakan hewan uji, sejalan dengan UU Kesehatan No. 17 tahun 2023 dalam Menjamin Keamanan dan Ketepatan Penggunaan Obat Bahan Alam
- d. Penelitian ini mencakup bidang teknologi dan biofarmasi yang berkontribusi dalam pengembangan produk obat bahan alam, sehingga mendukung program pemerintah pada pengembangan *green economy* dengan pemanfaatan ekstrak kulit semangka yang tergolong sebagai limbah hasil pertanian sehingga dapat memberikan kontribusi di bidang sains dan kesehatan pada masa mendatang.

Dengan demikian, penelitian ini menghadirkan suatu pendekatan yang holistik dan inovatif, yang belum ditemukan dalam kombinasi serupa pada studi sebelumnya, sehingga memberikan kontribusi baru dalam pengembangan terapi antidiabetes dari bahan alam, khususnya dalam ranah ilmu kedokteran vaskular dan metabolik.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

Semangka (*Citrullus lanatus* (Thunb.) Matsum.)

Semangka berasal dari Afrika yang merupakan tanaman dari famili Cucurbitaceae (labu-labuan). Tanaman semangka dibudidayakan secara luas oleh masyarakat terutama di dataran rendah, sehingga memberi banyak keuntungan kepada petani dan pengusaha semangka, serta dapat meningkatkan perbaikan tata perekonomian Indonesia, khususnya di bidang pertanian (Kusumastuti *et al.*, 2017; Paris, 2015).

Buah semangka dapat dikatakan sebagai salah satu buah yang memiliki aktivitas biologis karena mengandung senyawa saponin, tanin, alkaloid, steroid, flavonoid, glikosida jantung, terpenoid dan fenol (Osinubi, 2020). Buah ini banyak dibudidayakan dan dikonsumsi karena mempunyai manfaat yang penting bagi tubuh manusia (Adetutu *et al.*, 2015).

Bagian putih pada kulit buah semangka banyak mengandung senyawa yang mempunyai peran peting bagi kesehatan, hal ini dibuktikan oleh Gladvin *et al.*, tahun 2017 dalam penelitiannya menyatakan bahwa kulit buah semangka mengandung mineral (mg/100 g) yaitu Besi 1.29, mangan 1.42, fosfor 135.24, kalsium 29.15, natrium 12.65, tembaga 0.45, seng 1.29, magnesium 1.48, kalium 1.37 dan vitamin (Gladvin *et al.*, 2017).

Menurut Aderiye *et al* pada tahun 2020 dalam penelitiannya bahwa semangka mengandung sumber likopen karotenoid, kaya akan antioksidan fenolik, cucurbitacin E, triterpene, dan asam amino dalam jumlah yang tidak biasa seperti L-arginine dan L-citrullin. Menurut icha *et al.* tahun 2020 bahwa Hasil skrining fitokimia yang diperoleh, ekstrak etanol positif mengandung golongan senyawa alkaloid, flavonoid, tannin, steroid dan saponin (Desti *et al.*, 2021).

Salah satu senyawa yang terkandung dalam kulit buah semangka yang berpotensi sebagai antidiabetes adalah L-citrullin. L-citrullin merupakan asam amino non-esensial yang memiliki potensi penting dalam kesehatan serta prekursor arginin dan oksida nitrat (Aguayo *et al.*, 2021; Azizi *et al.*, 2020a).

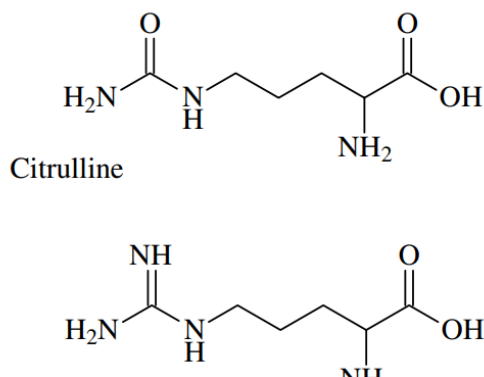
Hartman *et al.* menganalisis kandungan L-citrullin dari berbagai buah Cucurbitaceae: *Citrullus lanatus* (semangka), *Cucumis melo* (melon), *Cucumis metuliferus* (melon bertanduk), *Cucumis sativus* (mentimun), *Cucurbita pepo* (squash), *Melothria scabra* (melon mencit), dan *Momordica charantia* (pare). Mereka menemukan konsentrasi L-citrullin tertinggi pada semangka berbiji daging merah (2,85 hingga 2,43 g/kg) folyang direndahkan oleh melon jenis casaba (0,86), melon mencit (0,64), dan kulit melon bertanduk (0,45 g/kg berat segar) (Hartman *et al.*, 2019).

Kandungan Ekstrak kulit Buah semangka

L-citrulline adalah asam amino non-esensial yang diklasifikasikan secara khusus sebagai monomer non-protein (Kaore & Kaore, 2014). Suplementasi L-citrullin untuk manusia dapat diperoleh melalui industri kimia, mikroorganisme yang dimodifikasi secara genetik, atau reaksi enzimatik (Jiang *et al.*, 2018)

L-citrullin dapat dimetabolisme kembali menjadi arginin menggunakan substrat argininosuccinate sebagai perantara oleh enzim argininosuccinate synthase dan lyase (Mori *et al.*, 2015) Arginin pertama kali diubah menjadi ornithine oleh arginase, melepaskan urea ke dalam plasma darah untuk dibersihkan lebih lanjut melalui ginjal (Kaore & Kaore, 2014).

L-citrullin adalah asam amino non-protein dengan rumus $C_6H_{13}N_3O_3$ konfigurasi alfa-terstruktur dengan massa molekul 175,19 Dalton. Kelarutannya yang tinggi dalam air membuatnya sempurna untuk pemberian secara oral. Tersedia dalam bentuk bubuk putih, struktur alaminya sering ditemukan dalam stereoisomerisasi le vorotatory. Struktur molekul L-citrullin dapat dilihat pada Gambar 1.

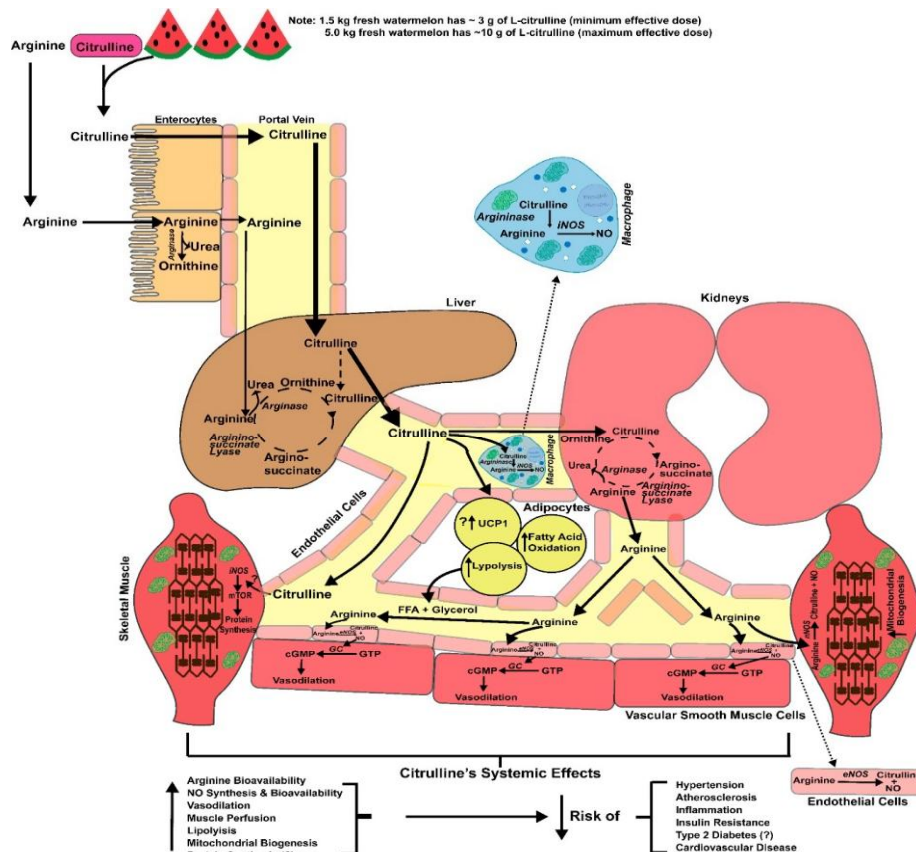


Gambar 1. Struktur Kimia Citrullin dan Arginin

(Johnson *et al.*, 2022)

Perubahan arginin menjadi L-citrullin menyebabkan NOS dapat melepaskan NO ke dalam plasma. Metabolisme L-citrullin menjadi arginin dikaitkan dengan jalur yang sama menggunakan argininosuccinate sebagai perantara biosintesis (Jiang *et al.*, 2017).

Semangka dapat dianggap sebagai sumber alami L-citrullin, asam α -amino non-esensial netral, prekursor L-arginin dalam siklus urea, sedangkan arginin mewakili asam amino esensial yang mengatur aliran darah dan tingkat oksida nitrat (Figuerola *et al.*, 2017; Poduri *et al.*, 2013; Sultana & Ashraf, 2019). Secara normal, L-citrullin tidak terlalu banyak dalam buah-buahan, tetapi dalam semangka mencapai kandungan yang sangat tinggi, khususnya kandungan dalam kulit (31,27%-40,61%) lebih tinggi daripada dalam daging (Albarracín & Briceno, 2018 ; Valle-Vargas, Duran-Bar' on, Quintero-Gamero, ' & Varela, 2020).



Gambar 2. Perbandingan L-citrullin dan L-arginin yang diberikan secara oral

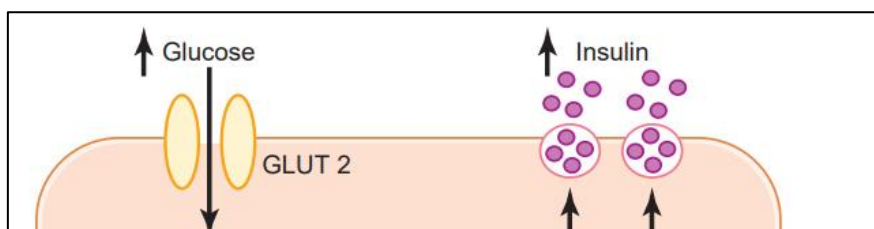
Arginin mengalami ekstraksi first-pass oleh enzim arginase yang terletak di enterosit usus dan hati, sehingga mengurangi ketersediaan oral L-arginin, sebaliknya menghasilkan peningkatan produksi urea dan L-ornithine. L-citrullin tidak ditindaklanjuti oleh enzim arginase atau ekstraksi first-pass tetapi dikonversi ke L-arginin oleh argininosuccinate liase di ginjal. Peningkatan L-arginin memfasilitasi substrat untuk eNOS untuk menghasilkan oksida nitrat (NO). L-citrullin dapat langsung mengaktifkan inducible nitric oxide synthase (iNOS) di otot rangka dan meningkatkan sintesis protein melalui aktivasi mTOR. L-citrullin secara tidak langsung dapat mengaktifkan neuronal nitrat oksida sintase (nNOS) di otot rangka untuk meningkatkan NO dan stimulasi biogenesis mitokondria. L-citrullin pada jaringan adiposa dapat meningkatkan oksidasi asam lemak. L-citrullin juga telah

dilaporkan secara tidak langsung mengaktifkan iNOS dalam makrofag aktif dan meningkatkan produksi NO. Efek sistemik L-citrullin memberi dampak positif pada hipertensi, aterosklerosis, peradangan, diabetes tipe 2, dan penyakit kardiovaskular. Muncul bukti juga suggests bahwa L -sitruilin itu sendiri dapat berdampak positif pada otot rangka dan jaringan adiposa untuk meningkatkan sindrom metabolik (Irving & Spielmann, 2016).

L-citrullin netral, non-esensial (Papadia *et al.*, 2018), Sebagai asam amino non-protein, L-citrullin jarang ditemukan dalam makanan, tetapi sangat terkonsentrasi dalam semangka (Davis *et al.*, 2011). Konsentrasi L-citrullin dalam semangka dapat berkisar antara 1,6 hingga 3,5 g/kg semangka segar (Davis *et al.*, 2011), (Tarazona-Díaz *et al.*, 2011), (Rimando & Perkins-Veazie, 2005). Dengan demikian, konsumsi sekitar 1–1,5 kg/hari semangka segar akan diperlukan untuk mencapai dosis efektif minimum L-citrullin (3 g/hari) dan 3,3–5,0 kg/hari semangka segar akan diperlukan untuk mencapai dosis efektif maksimum L-citrullin (10 g/hari) (Davis *et al.*, 2011), (Tarazona-Díaz *et al.*, 2011), (Rimando & Perkins-Veazie, 2005).

Pada Albedo semangka terkandung vitamin C, mineral dan enzim, serta Citrulline dan pektin yang cukup tinggi yang sangat bermanfaat untuk kesehatan (Maulani *et al.*, 2016). Menurut Kusvuran *et al.*, (2013), Citrulline adalah asam amino non esensial yang dilaporkan sebagai penangkap radikal bebas yang efisien dan merupakan antioksidan kuat (Kusvuran *et al.*, 2013). Citrulline adalah alfa asam amino non esensial yang memiliki peran antioksidan pada sistem nitrit-oksida (NO) manusia (Azizi *et al.*, 2019; Ratu *et al.*, 2016). Asam amino sitruilin dimanfaatkan oleh tubuh untuk memproduksi asam amino arginin yang berfungsi membentuk nitrat oksida (NO) (Mauidzoh *et al.*, 2023).

Produksi NO dapat mengurangi stres oksidatif, memiliki efek yang menguntungkan pada ekspresi NOS, dan meningkatkan sekresi insulin dari pankreas; semua efek ini berpotensi menjanjikan untuk pengelolaan DMT2 (Ghasemi & Jeddi, 2017).



Gambar 3. Mekanisme dasar stimulasi glukosa sekresi insulin oleh sel beta pankreas. GLUT, transporter glukosa (Arthur C. Guyton & John E. Hall, 2006)

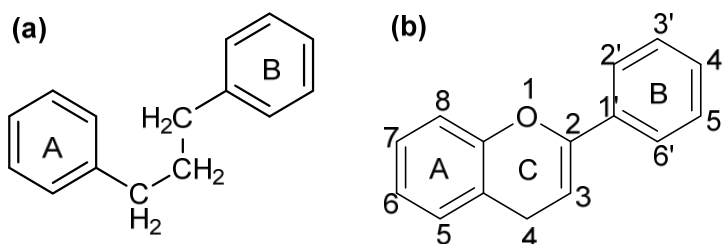
Glukosa difosforilasi menjadi glukosa-6-fosfat oleh glucokinase. Glukosa-6-fosfat kemudian dioksidasi untuk membentuk adenosin trifosfat (ATP), yang menghambat saluran kalium sel yang sensitif terhadap ATP. Penutupan saluran kalium mendepolarisasi membran sel, sehingga membuka saluran kalsium yang sensitif terhadap perubahan tegangan membran. Efek ini merangsang vesikel yang mengandung insulin dan terjadi sekresi insulin ke dalam cairan ekstraseluler secara eksositosis. Nutrisi seperti asam amino tertentu, juga dapat dimetabolisme oleh sel beta untuk meningkatkan kadar ATP intraseluler dan merangsang sekresi insulin.

L-citrullin berperan sebagai prekursor pembentukan NO, dimana NO terlibat langsung dalam regulasi sekresi insulin dengan menyebabkan depolarisasi membran serta peningkatan konsentrasi Ca^{2+} intraseluler. NO yang berada di dalam sel, akan menyebabkan timbulnya retensi K^+ intra- seluler yang menimbulkan depolarisasi membran, kemudian membuka Ca^{2+} channel sehingga influx Ca^{2+} meningkat, maka terjadilah sekresi insulin, selanjutnya merangsang glikogenesis di hepar sehingga

menurunkan kadar glukosa darah, dengan cara meningkatkan pengikatan antara insulin dengan reseptor insulin yang selanjutnya menyebabkan translokasi GLUT 4 pada permukaan membran sel yang mengakibatkan pengangkutan glukosa menjadi lebih optimal (Sugiyanta, 2013).

Efek antioksidan L-citrullin mampu meningkatkan eNOS di sel endotel, yang pada gilirannya mengurangi pembentukan ROS (Allerton *et al.*, 2018). Citrullin dari ekstrak semangka dapat memberi efek baik yang menguntungkan mempengaruhi status glikemik dan peradangan pada diabetes mellitus (Aguayo *et al.*, 2021). Albedo dari buah semangka memiliki beberapa manfaat yaitu mampu menurunkan kadar gula darah dan mampu meregenerasi sel-sel β pankreas di dalam pulau Langerhans, sehingga mampu memperbaiki penyerapan glukosa di sel otot dan sel hati (Nur *et al.*, 2016). Albedo semangka juga memiliki aktivitas meningkatkan sensitivitas insulin melalui aktivasi substrat reseptor insulin 1 (IRS1), dan mencegah terjadinya fosforilasi serin, saat insulin berikatan dengan reseptornya, tirosin pada IRS terfosforilasi, yang menuju pada aktivasi Phosphoinositide 3- kinase (PI3K) dan selanjutnya fosforilasi Akt. Akt merupakan faktor penting dalam jalur pensinyalan insulin dan regulasi metabolisme glukosa (Azizi *et al.*, 2019)

Flavonoid merupakan salah satu metabolit sekunder yang termasuk dalam kelompok polifenol yang terdapat pada tumbuhan. Senyawa tersebut memiliki kerangka karbon C₆-C₃-C₆. Dua cincin grup C₆ (cincin benzena) A dan B dihubungkan oleh 3 karbon. Flavonoid dapat diklasifikasikan menjadi 6 kelompok, antara lain flavonol, flavan-3-ols (flavanol), flavon, antosianin, isoflavon, dan flavanon (Hussain *et al.*, 2020). Flavonoid dapat ditemukan secara alami dalam makanan seperti sereal, sayuran, buah-buahan, dan kacang-kacangan, berfungsi sebagai pelindung bagi tanaman tersebut (Cahyana & Adiyanti, 2021). Senyawa tersebut juga bertanggung jawab untuk memberi warna pada buah dan bunga. Selain itu, flavonoid menunjukkan manfaat kesehatan seperti anti-kardiovaskular, antidiabetes, obesitas, dan antikanker pada manusia (Cahyana & Adiyanti, 2021).



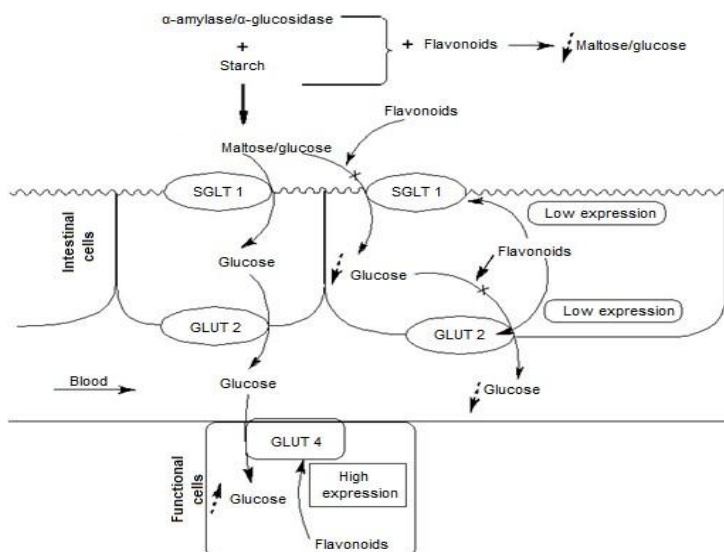
(a) Kerangka flavonoid; (b) Sistem penomoran

Gambar 4. Struktur Flavonoid (Cahyana & Adiyanti, 2021)

Senyawa flavonoid telah dipercaya memiliki efek antidiabetes karena dapat menghambat enzim α -amilase dan α -glukosidase. Penghambatan tergantung pada interaksi ikatan hidrogen antara gugus hidroksil pada flavonoid dan residu katalitik enzim. Interaksi antara enzim dan flavonoid ini menyebabkan penurunan pencernaan pati dan glikemia postprandial (Lo Piparo *et al.*, 2008). Peran lain flavonoid adalah berinteraksi dengan pati dan membentuk kompleks yang sulit dicerna (resisten) (Takahama & Hirota, 2018). Flavonoid juga dapat menghambat proses penyerapan glukosa dengan menghambat transporter glukosa (Pascual *et al.*, 2016). Skema mekanisme flavonoid pada pencernaan pati dan penyerapan glukosa disajikan pada Gambar 5.

Interaksi Flavonoid dengan Enzim Pencernaan. Enzim α -amilase dan α -glukosidase terlibat dalam pemecahan pati menjadi glukosa. Tingginya konsentrasi glukosa yang ada dalam darah memicu respon insulin untuk menurunkan kadar glukosa darah. Hal ini terkait dengan diabetes tipe II ketika terjadi resistensi insulin. Oleh karena itu, jika aktivitas enzim tersebut dapat dikurangi, maka kemungkinan terjadinya diabetes tipe II pada manusia akan berkurang (Sun *et al.*, 2019). Banyak senyawa, termasuk flavonoid, menunjukkan aktivitas penghambatan terhadap α -amilase dan α -glukosidase. Oleh karena itu, senyawa ini dapat digunakan sebagai kandidat antihiperglikemik. Beberapa faktor dapat mempengaruhi interaksi enzim dengan flavonoid. Struktur flavonoid diduga mempengaruhi afinitas flavonoid terhadap enzim. Pergantian gugus hidroksil ($-\text{OH}$) dengan glikosida telah dilaporkan membuat afinitas pengikatan glukosa dengan α -amilase menurun (Sun *et al.*, 2019).

Senyawa flavonoid menunjukkan interaksi dengan α -amilase dan α -glukosidase membentuk struktur kompleks melalui ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik. Ikatan hidrogen terjadi antara gugus hidroksil dan karbonil pada struktur flavonoid dengan residu aktif enzim (Yuan *et al.*, 2014).



Gambar 5. Skema mekanisme efek flavonoid pada pencernaan pati dan penyerapannya (Cahyana & Adiyanti, 2021).

Struktur flavonoid yang berbeda menghasilkan penghambatan enzim dengan nilai IC_{50} yang berbeda. Pada penelitian sebelumnya, ditemukan bahwa flavonol (quercetagenin) dan flavon (eupafolin) menunjukkan daya hambat dengan IC_{50} masing-masing sebesar 10,2 dan 48,0 μM . Penghambatan maksimum masing-masing sekitar 97,6% dan 99,4% untuk flavonol dan flavon (Lo Piparo et al., 2008).

Interaksi antara gugus hidroksil flavonoid dan residu yang ada dalam enzim menginduksi pembukaan struktur enzimatis dengan mengurangi α -helix dan meningkatkan gulungan acak, sehingga menutupi situs aktif. Hal ini menyebabkan penghambatan pengikatan substrat ke enzim, dan akibatnya, aktivitas enzim menurun. Penurunan aktivitas enzim menyebabkan berkurangnya penyerapan glukosa akibat pemecahan pati (Wu et al., 2019).

Menurut penelitian *in silico*, struktur flavonoid yang menunjukkan interaksi dengan enzim adalah gugus hidroksil (OH) yang terdapat pada cincin A pada posisi C7 dan gugus hidroksil pada cincin B pada posisi C4' (Lo Piparo et al., 2008).

Interaksi flavonoid dengan pati melalui ikatan kovalen telah dilaporkan dalam penelitian lain. Interaksi ini menghasilkan pati resisten, yang menunjukkan daya cerna yang lebih rendah oleh α -amilase dan α -glukosidase (Takahama & Hirota, 2018). Dalam sebuah penelitian menggunakan Surface Plasmon Resonance (SPR), ditunjukkan bahwa flavanon tersebut dapat berikatan dengan pati untuk membentuk

kompleks. Kemampuan membentuk kompleks antara flavonoid dengan pati bergantung pada posisi gugus hidroksil, hal ini menunjukkan bahwa flavonoid yang berbeda akan memiliki kapasitas pengikatan yang berbeda pula (Luo et al., 2018). Pati retrograde diketahui tahan terhadap pencernaan dengan penghambatan langsung enzim α -amilase.

Retrogradasi pati terjadi ketika rantai polimer pati tergelatinisasi bergabung kembali dan mengkristal kembali melalui ikatan hydrogen (Luo et al., 2018).

Peran Flavonoid dalam Menghambat Penyerapan Glukosa. Glukosa tidak dapat melewati membran sel dengan difusi pasif karena ukurannya yang relatif besar. Ini membutuhkan keluarga protein transpor spesifik yang dapat membawa glukosa melalui membran sel. Jenis transporter glukosa bervariasi tergantung pada kebutuhan glukosa di berbagai jaringan (Navale, 2019). Pengangkut glukosa terdiri dari dua jenis/kelompok utama, yaitu SGLT dan GLUT. Sodium Glucose Transporter (SGLT) juga dikenal sebagai ko-transporter aktif atau pemberi sinyal yang diberi energi oleh gradien proton atau natrium. SGLT1 bertanggung jawab untuk penyerapan glukosa di saluran usus dengan mekanisme transpor aktif. Tipe kedua adalah Glucose Transporter (GLUT), yang bertindak sebagai alat difusi pasif glukosa untuk melintasi membran atau penghalang jaringan dengan energi (Pascual et al., 2016). Mengingat transpor glukosa melintasi membran, penanggulangan diabetes melitus dapat dilakukan dengan cara menurunkan absorpsi glukosa melalui penghambatan transporter glukosa seperti GLUT2 dan SGLT1.

Menurut kesamaan struktural, transporter glukosa (GLUT) dapat dibagi menjadi tiga subkelas, yaitu kelas I (GLUTs 1–4) yang merupakan transporter glukosa, kelas II (GLUT 5, 7, 9 dan 11) yang merupakan transporter fruktosa, dan kelas III (GLUTs 6, 8, 10, 12 dan HMIT1) (Bryant et al., 2002). Pengangkut glukosa berkaitan erat dengan kadar glukosa dalam darah. Oleh karena itu banyak penelitian dilakukan mengenai interaksi flavonoid dengan pengangkut glukosa untuk menurunkan risiko diabetes.

Diabetes tipe II dapat terjadi karena penyerapan glukosa yang tinggi ke dalam darah dan pengambilan glukosa dari darah ke dalam sel-sel fungsional. Penyerapan melibatkan transporter glukosa. GLUT4 merupakan salah satu transporter glukosa

yang berkaitan erat dengan diabetes tipe II karena penyerapan glukosa oleh otot dan lemak yang diinduksi insulin dimediasi oleh GLUT4. Di otot, transporter ini juga mengambil glukosa setelah otot berkontraksi (Govers, 2014).

Glukosa, yang diserap melalui usus, akan didistribusikan ke seluruh jaringan tubuh. Dalam proses distribusinya, glukosa memerlukan alat transpor untuk melintasi permukaan sel dengan melibatkan protein transpor yang disebut GLUT. Protein yang terlibat adalah protein membran polifolik, dimana protein ini membentuk pori berair dan melintasi membran sehingga glukosa dapat bergerak (Bryant et al., 2002). GLUT1 dan GLUT4 terlibat dalam pengangkutan glukosa melalui membran sel. Pada pasien diabetes, penurunan kadar translokasi GLUT4 dapat mengurangi penyerapan glukosa dan meningkatkan resistensi insulin (Al-Ishaq et al., 2019). Penurunan kadar glukosa darah terjadi melalui tiga mekanisme utama, antara lain (i) peningkatan penyerapan glukosa oleh jaringan perifer melalui translokasi GLUT 4; (ii) penghambatan lipolisis dan lipogenesis, dan (iii) peningkatan penyimpanan dan pemanfaatan glukosa di hati (Al-Ishaq et al., 2019).

Salah satu flavonoid yang diketahui dapat menurunkan konsentrasi gula darah adalah ekstrak quercetin dari buah beri. Senyawa ini terlibat dalam penghambatan penyerapan glukosa di usus (Al-Ishaq et al., 2019). Penghambatan penyerapan glukosa oleh flavonoid dalam sel usus dapat terjadi melalui setidaknya dua mekanisme. Yang pertama adalah dengan penghambatan langsung transporter glukosa SGLT1 dan GLUT2 seperti yang diamati dalam penelitian menggunakan antosianin stroberi. Mekanisme lainnya adalah dengan menghambat ekspresi SGLT1 dan GLUT2 oleh flavonoid, seperti yang ditunjukkan dalam penelitian lain (Kwon et al., 2007). Penghambatan glukosa dalam lumen usus baik dengan penghambatan langsung aktivitas pengangkut glukosa atau ekspresi mereka menghasilkan penurunan kadar glukosa darah. Penghambatan juga menyebabkan akumulasi produk glukosa di lumen usus. Akumulasi produk glukosa dapat menghambat reaksi hidrolisis sehingga memperlambat hidrolisis pati. Penurunan kadar glukosa darah juga dapat terjadi karena peningkatan pengambilan glukosa dari darah oleh sel-sel jaringan fungsional. Mengingat bahwa serapan glukosa melibatkan transporter glukosa GLUT4, peningkatan ekspresi transporter dapat meningkatkan serapan

glukosa oleh sel sehingga kadar glukosa darah berkurang. Studi melaporkan bahwa flavonoid dapat meningkatkan ekspresi GLUT4 yang menyebabkan peningkatan penyerapan glukosa dan menurunkan kadar glukosa darah (Saikia et al., 2025; Mia et al., 2017).

Diabetes Melitus

1. Pengertian DM

DM merupakan salah satu penyakit yang tidak menular. Penyakit ini masuk dalam kelainan metabolisme karbohidrat. Hal ini tentunya akan berdampak pada seluruh sistem dalam tubuh pasien. DM merupakan kelompok kelainan metabolisme dengan karakteristik hiperglikemia (International Diabetes Federation, 2021). Kelainan metabolisme pada DM disebabkan oleh sekresi insulin, aksi dari insulin atau keduanya. Secara umum DM dikaitkan dengan kondisi hiperglikemik, resistensi insulin dan defisiensi insulin secara relatif t 6 Q'(Olokoba *et al.*, 2012).

DM merupakan penyakit kelainan metabolisme menahun yang disebabkan oleh pankreas yang tidak memproduksi cukup insulin atau tubuh tidak dapat menggunakan insulin secara efektif (Yasa, 2022). DM merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang disebabkan oleh sekresi insulin dan kerja Insulin (Soelistijo, 2021). Berdasarkan beberapa definisi DM maka penulis mengungkapkan definisi DM secara sederhana yaitu keadaan hiperglikemik yang kronis, keadaan kronis merupakan kata kuncinya karena hipoglikemia bisa terjadi secara akut dengan gangguan kesehatan ringan, bahkan tanpa gangguan kesehatan yang ditimbulkan.

2. Klasifikasi DM

Klasifikasi DM secara umum dilihat dari etiologinya. Klasifikasi 088 DM yang dulu membagi berdasarkan ketergantungan dengan insulin yaitu tergantung dengan insulin dan tidak tergantung dengan insulin (Baynest, 2015). Selanjutnya berkembang menjadi DM tipe I, tipe 2, tipe lam dan tipe gestasional (Yasa, 2022). Dikutip dari klasifikasi DM oleh WHO (WHO, 2019)

a. DM tipe 1

Karakteristik DM tipe 1 kerusakan sel Beta pancreas yang disebabkan oleh proses autoimun dan terjadi defisiensi insulin yang absolut. Tanda yang lain yaitu adanya anti—glutamic acid decarboxylase, sel langerhan atau antibody insulin yang teridentifikasi melalui proses autoimun yang menyebabkan terjadinya kerusakan sel Beta pancreas (Baynest, 2015). Semua DM tipe I membutuhkan insulin untuk mempertahankan batas glukosa darah yang normal.

b. DM tipe 2

Pasien DM pada umumnya mengalami kegemukan secara visceral. kegemukan tersebut merupakan akibat dari resistensi insulin dalam tubuh pasien. Pasien DM tipe 2 dapat juga mengalami hipertensi, hiperkolesterolemia, Faktor yang berkontribusi terjadinya DM tipe 2 yaitu adanya riwayat keluarga penderita DM, kegemukan, usia dan kurang olahraga (Soelistijo, 2021).

c. DM Gestasional

DM gestasional yaitu wanita yang mengalami DM selama kehamilannya. Kebanyakan wanita mengalami DM gestasional pada trisemester ketiga kehamilannya (Baynest, 2015). Diabetes yang didiagnosis pada trimester kedua atau ketiga kehamilan DM dimana sebelum kehamilan tidak didapatkan diabetes (Soelistijo, 2021).

3. Faktor Risiko

Faktor risiko DM mencakup kombinasi antara faktor genetik, metabolik dan lingkungan yang berinteraksi satu sama lain dan berkontribusi terhadap prevalensinya. Meskipun kecenderungan individu terhadap DM tidak dapat dimodifikasi karena faktor risiko yang (etnis dan riwayat keluarga / kecenderungan genetik) memiliki dasar genetik yang kuat.

a. Etnis dan Riwayat Keluarga/Predisposisi Genetik

Secara global, insiden dan prevalensi DM ditemukan sangat bervariasi tergantung pada etnis dan wilayah geografis. Telah ditunjukkan tingkat insiden yang lebih tinggi di Asia dibandingkan dengan populasi kulit putih Amerika (Sattar & Gill, 2015), meskipun tidak ada alasan yang jelas telah ditemukan, faktor-faktor yang berkontribusi seperti faktor gaya hidup modern dan genetik.

Predisposisi genetik memainkan peran penting dalam resiko DM. Selama dekade terakhir, beberapa studi asosiasi genom DM telah menunjukkan sifat poligenik dimana sebagian besar meningkatkan resiko DM melalui efek primer pada sekresi insulin (Fuchsberger et al., 2016).

b. Obesitas, Aktivitas Fisik Rendah dan Diet Tidak Sehat

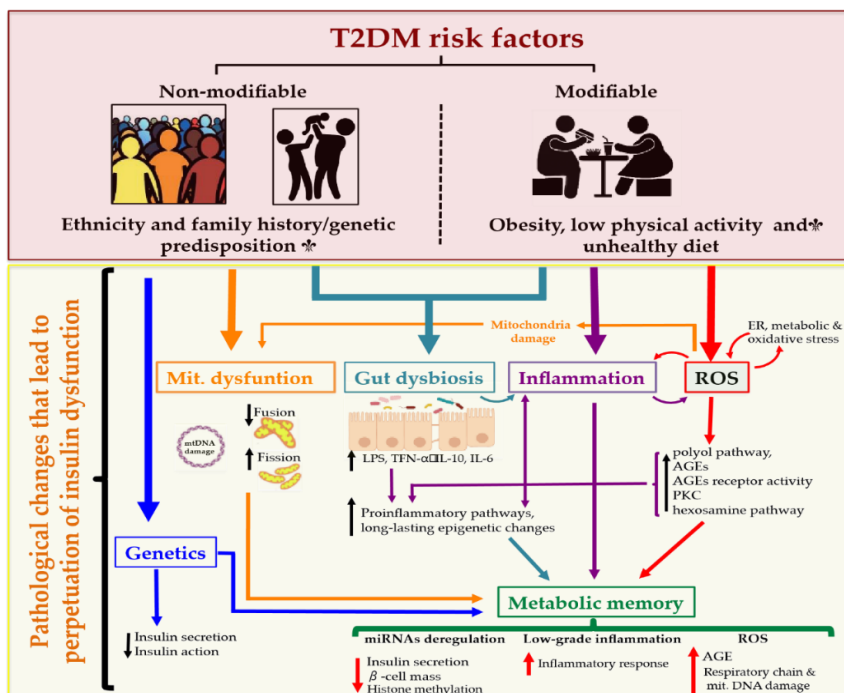
Obesitas (indeks massa tubuh [BMI] ≥ 30 kg/m²) adalah faktor risiko pada DM dan dikaitkan dengan kelainan metabolik yang mengakibatkan IR (Bellou et al., 2018; Galicia-Garcia et al., 2020).

Sehubungan dengan pengaruh pola aktivitas fisik terhadap DM. Masi dan Mulyadi melaporkan bahwa aktivitas fisik kurang menyebabkan resistensi insulin pada DM (Masi & Mulyadi, 2017). Menurut Indonesian Diabetes Association, selain faktor genetik, DM juga dapat dipicu oleh lingkungan yang menyebabkan perubahan gaya hidup tidak sehat, seperti makan berlebihan (berlemak dan kurang serat), kurang aktivitas fisik dan stres. DM sebenarnya dapat dikendalikan atau dicegah melalui gaya hidup sehat, seperti makanan sehat dan aktivitas fisik teratur (Masi & Mulyadi, 2017). Hal ini didukung oleh penelitian Leiva et al yang menyatakan bahwa aktivitas fisik dan gaya hidup menetap (waktu duduk yang lama) berkontribusi terhadap risiko DM baik pada individu yang tidak aktif secara fisik dan mereka dengan gaya hidup yang tidak banyak bergerak (≥ 4 jam sehari) (Petermann Rocha et al., 2018).

Menurut Subiyanto, aktivitas fisik sangat erat hubungannya dengan penyakit metabolik karena bila seseorang tidak melakukan aktivitas fisik 30 menit perhari atau 3 kali dalam seminggu, maka akan terjadi penumpukan lemak dalam tubuh dan insulin tidak mencukupi untuk mengubah glukosa menjadi energi yang berakibat terjadinya DM dengan peningkatan glukosa darah. Sebagian besar responden mengakui kurang melakukan aktivitas fisik sehari-hari karena kesibukan pekerjaan yang hanya duduk di kantor dan hanya menggerakkan otot tangan sertakurang melakukan aktivitas fisik (“malas bergerak”) (Subiyanto, 2018).

Kombinasi faktor genetik, metabolik dan lingkungan yang berinteraksi satu sama lain merupakan faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi (etnis dan riwayat

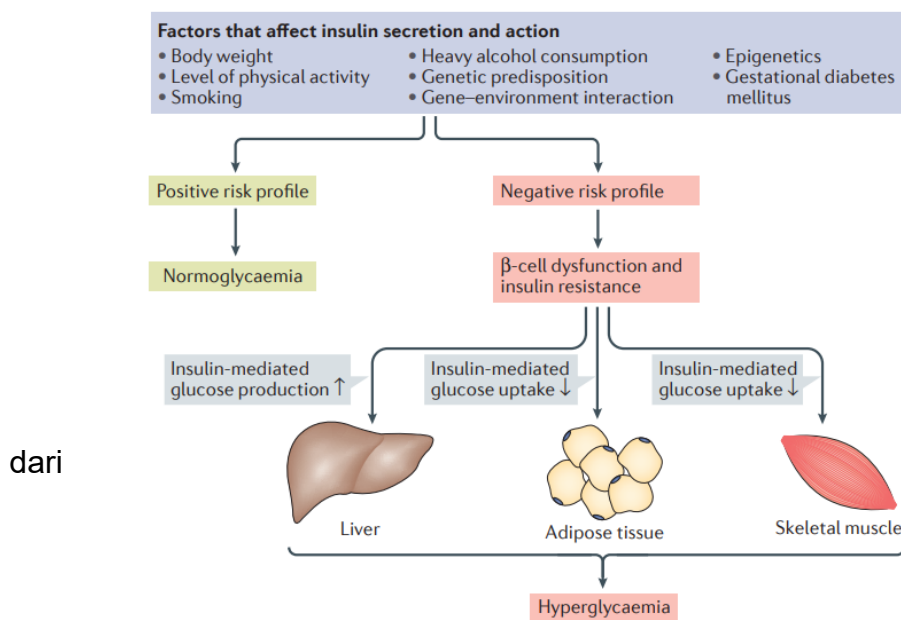
keluarga / kecenderungan genetik) dan faktor risiko yang dapat dimodifikasi (obesitas, aktivitas fisik rendah dan diet yang tidak sehat). Keadaan ini mempengaruhi fungsi sel yang menghasilkan jaringan kompleks perubahan patologis yang saling mempengaruhi dan mengarah pada disfungsi insulin. ROS: spesies oksigen reaktif; ER: retikulum endoplasma; AGEs: produk akhir glikasi lanjutan; PKC: protein kinase C; LPS: lipopolisakarida; miRNA: microRNA (Karyanto, 2021)(Galicia-Garcia et al., 2020).



Gambar 6. Faktor risiko Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2) dan perubahan patologis yang mengarah pada disfungsi insulin (Galicia-Garcia et al., 2020).

4. Patofisiologi

Dalam kasus disfungsi sel β , sekresi insulin berkurang, membatasi kapasitas tubuh untuk mempertahankan kadar glukosa fisiologis. Di sisi lain, IR berkontribusi terhadap peningkatan produksi glukosa di hati dan penurunan penyerapan glukosa baik di otot, hati dan jaringan adiposa (Zheng et al., 2018)



Gambar 7.
Patofisiologi
hiperglikemia
pada DMT2.
(Zheng et al.,
2018).

Sekresi insulin
β-sel di
pankreas
biasanya
mengurangi

output glukosa oleh hati dan meningkat penyerapan glukosa oleh otot rangka dan jaringan adiposa. Setelah β-sel disfungsi di pankreas dan/ atau resistensi insulin di hati, otot rangka atau jaringan adiposa terjadi, hiperglikemia berkembang, menyebabkan jumlah glukosa yang berlebihan beredar di darah. Berbagai faktor yang tercantum di bagian atas mempengaruhi sekresi insulin dan aksi insulin. DMT2, diabetes mellitus tipe 2.

5. Manifestasi Klinis

Secara umum manifestasi klinis DM hampir sama pada semua tipe DM. Keluhan yang umum terjadi pada DM yaitu penurunan berat badan yang tanpa disadari oleh pasien, banyak minum (polydipsia), sering kencing (polyurea), banyak makan (polyphagla)(WHO, 2020). Ditemukan juga adanya keluhan pada pasien DM seperti konstipasi, kelelahan, pandangan kabur dan kandidiasis (Baynest, 2015). Keluhan lain pada pasien DM yaitu badan terasa lemah, kesemutan, gatal, mata kabur, dan disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulva pada wanita (Soelistijo, 2021).

Gejala DM tipe 1 yaitu rasa haus yang abnormal, mulut kering, sering kencing, kurang energi dan kelelahan, rasa lapar yang menetap, kehilangan berat badan secara tiba-tiba, ngompol saat tidur malam, pandangan kabur, Gejala DM

tipe 2 yaitu rasa haus yang berlebihan dan mulut kering, sering kencing dalam jumlah yang banyak, kurang energi dan rasa Lelah yang ekstrim, kesemutan pada kaki dan tangan, infeksi jamur pada kulit, penyembuhan luka yang lama, dan pandangan kabur (Yasa, 2022).

Pemeriksaan diabetes melitus yang dapat dilakukan yaitu: pemeriksaan gula darah sewaktu (GDS), pemeriksaan gula darah puasa (GDP), pemeriksaan gula darah 2 jam prandial (GD2PP), pemeriksaan HbA1c, pemeriksaan toleransi glukosa oral (TTGO) berupa tes ksaan penyaring.

Diagnosis ditegakkan dengan pemeriksaan kadar gula darah sebagai berikut:

- a. Gula darah puasa > 126 mg/dl
- b. Gula darah 2 jam > 200 mg/dl
- c. Gula darah acak > 200 mg/dl.

Acuan ini berlaku di seluruh dunia, dan di Indonesia, Departemen Kesehatan RI juga menyarankan untuk mengacu pada ketentuan tersebut. Kemudian cara diagnosis yang lain adalah dengan mengukur HbA1c > 6,5% 6. Pradiabetes adalah penderita dengan kadar glukosa darah puasa antara 100 mg/dl sampai dengan 125 mg/dl (IFG); atau 2 jam puasa antara 140 mg/dl sampai dengan 199 mg/dl (IGT), atau kadar A1C antara 5,7– 6,4% 6,7". Pengobatan yang dapat dilakukan untuk penderita diabetes melitus yaitu dengan terapi insulin, mengkonsumsi obat diabetes, mencoba pengobatan alternatif, dan memperbaiki life style (pola hidup sehat) dengan memakan makanan yang bergizi atau sehat, olahraga (Lestari et al., 2021).

6. Terapi Obat

Beberapa jenis obat yang tersedia di Indonesia untuk terapi diabetes seperti yang ditunjukkan pada tabel di bawah ini (Soelistijo, 2021).

Tabel 1. Jenis Obat Oral

Golongan Obat	Cara kerja
---------------	------------

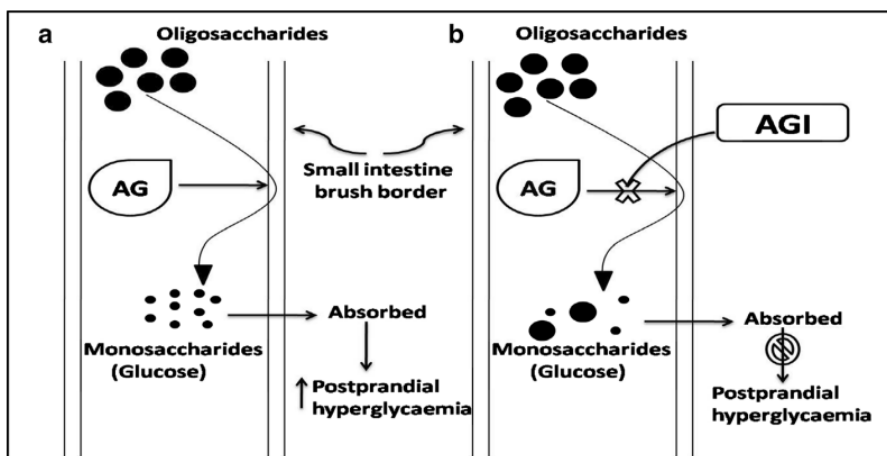
Metformin	Menurunkan produksi glukosa hati dan meningkatkan sensitivitas terhadap insulin
Thiazolidinedione	Meningkatkan sensitivitas terhadap insulin
Sulfonilurea	Meningkatkan sekresi insulin
Glinid	Meningkatkan sekresi insulin
Penghambat Alfa-Glukosidase	Menghambat absorpsi glukosa
Penghambat DPP-4	Meningkatkan sekresi insulin dan menghambat sekresi glukagon
Penghambat SGLT-2	Menghambat reabsorpsi glukosa di tubulus distal

Enzim Alfa Glukosidase

Diabetes melitus merupakan penyakit yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa dalam darah (hiperglikemia), yang dapat menurunkan fungsi sel pankreas sehingga menyebabkan stres oksidatif, dan peningkatan komplikasi DM (Fitrilia, 2017). α -glukosidase adalah enzim utama yang terlibat dalam pencernaan pati dan diabetes mellitus tipe 2 (Dong *et al.*, 2021)

DM ditandai dengan defisiensi insulin relatif atau resistensi insulin. Menghambat pencernaan karbohidrat makanan untuk mengurangi reabsorpsi glukosa di usus melalui penghambatan enzim pendegradasi karbohidrat. inhibitor alfa glukosidase dalam penggunaan terapeutik, seperti acarbose, voglibose, dan miglitol, telah dikaitkan dengan efek samping seperti perut kembung, sakit perut dan diare. Akibatnya, ada kebutuhan mendesak untuk obat-obatan komplementer dan alternatif dengan efek samping yang minimal (Vieira *et al.*, 2019).

Enzim alfa-glukosidase terletak di usus kecil dan menjadi enzim kunci dalam sintesis karbohidrat. Enzim tersebut membelah ikatan glikosidik dalam karbohidrat kompleks untuk melepaskan monosakarida yang dapat diserap (Jaiswal, 2013).



Gambar 8. Mekanisme aksi inhibitor enzim alfa-glukosidase (Patil et al., 2015)

Keterangan:

- Aktivitas enzim alfa-glukosidase
- Aktivitas penghambatan enzim alfa-glukosidase
- AG (Alfa glucosidase)
- AGI (Alfa glucosidase inhibitor)

Enzim α -Glukosidase (α G) terutama bertanggung jawab untuk melepaskan glukosa dari oligosakarida. Kadar gula darah dapat dikontrol dengan membatasi penyerapan glukosa, yang dapat dicapai dengan memperlambat hidrolisis oligosakarida. Hal ini menjadi alasan untuk meneliti tentang inhibitor α -glukosidase, yang menghambat aktivitas enzim α -glukosidase di usus kecil, sehingga memperlambat pelepasan glukosa. Sehingga mengurangi risiko pembentukan diabetes tipe II (Zhu et al., 2019). Inhibitor α -glukosidase dari sumber alami telah dilaporkan untuk mengurangi hiperglikemia postprandial (B. H. Lee et al., 2016). Jadi α -glukosidase dianggap sebagai enzim target utama untuk pencegahan dan pengobatan diabetes (Mohiuddin et al., 2016; Yang Yao, 2014). Mempertimbangkan kesulitan dalam mendapatkan kemurnian α -glukosidase dari mamalia, maka rasi α -glukosidase sering digunakan sebagai model untuk meneliti potensi inhibitor α -glukosidase (AGI) (Fang et al., 2017).

Meskipun aktivitas enzim α -glukosidase di usus kecil dapat dihambat oleh inhibitor, obat-obatan farmasi dibuat untuk penghambatan enzim dalam menghindari efek samping dan biaya yang mahal (Adefegha & Oboh, 2012). Dengan demikian, alternatif yang ekonomis dengan sedikit atau tanpa efek samping adalah pilihan yang menarik. Studi terbaru tentang efek kesehatan yang bermanfaat dari bahan alam telah menarik minat para peneliti untuk mengatasi penyakit kronis. Selain itu, upaya berkelanjutan sedang dilakukan dalam penelitian dan penemuan obat anti-glukosidase/anti-diabetes baru dengan profil keamanan yang lebih tinggi untuk terapi jangka panjang (Liu Zhiyang and Shutao Ma, 2017; Udenigwe *et al.*, 2012).

Menurut Siahbalei *et al.* (2021) bahwa inhibitor enzim α -glukosidase secara non-kompetitif dengan pengikatan inhibitor ke situs alosterik menyebabkan perubahan konformasi situs aktif enzim, sehingga substrat dan situs aktif enzim tidak dapat berikatan (Siahbalei *et al.*, 2021).

Mikrokapsul

Mikrokapsul adalah teknologi untuk menyalut atau melapisi suatu zat inti dengan suatu lapisan dinding polimer sehingga menjadi partikel-partikel berukuran mikro yang menghasilkan sebuah kapsul (Aisyah Fatmawaty, 2015; Akhavan Mahdavi *et al.*, 2016; Wati *et al.*, 2022). Mikrokapsul mendekati struktur spheris dengan ukuran 5-600 μm . Tujuan dari Mikrokapsul melindungi zat inti dari pengaruh lingkungan, menutupi rasa dan bau tidak enak, menyatukan zat-zat yang tidak tersatukan baik secara fisika maupun secara kimia, menurunkan sifat iritasi zat inti terhadap saluran cerna, mengatur pelepasan inti dan memperbaiki stabilitas bahan inti. Kelebihan dari teknologi Mikrokapsul ini yaitu dapat melindungi senyawa dari berbagai faktor lingkungan seperti oksidasi bioaktif dan meningkatkan stabilitas sehingga melindungi senyawa yang penting pada ekstrak (Correâ-Filho *et al.*, 2019; Ozkan *et al.*, 2019).

Polimer yang digunakan harus bisa memberikan lapisan tipis yang kohesif dengan bahan inti harus bercampur secara kimia, tetapi tidak boleh bereaksi dengan inti (inert) dan memiliki sifat yang sesuai. Mikrokapsul bertujuan melindungi zat inti dari pengaruh lingkungan, menutupi rasa dan bau tidak enak, menyatukan zat-zat yang tidak tersatukan baik secara fisika maupun secara kimia. menurunkan sifat

iritasi zat inti terhadap saluran cerna, mengatur pelepasan inti dan memperbaiki stabilitas bahan inti (de Cássia Sousa Mendes *et al.*, 2021; Guo *et al.*, 2020).

Untuk mendapatkan Mikrokapsul yang ideal harus memiliki karakteristik bahan penyalut diantaranya,

- a. Dapat melindungi kestabilan bahan inti
- b. Inert terhadap bahan aktif
- c. Pelepasan terkontrol dalam kondisi yang diinginkan
- d. Membentuk lapisan film yang lentur, tidak berasa, stabil
- e. Tidak higroskopis, tidak memiliki viskositas tinggi, ekonomis
- f. Larut dalam media air atau pelarut.

Saat ini mikrokapsul dapat dijumpai di berbagai bidang. Dari bidang farmasi, industri makanan, pertanian, hingga bidang kosmetik. Lebih jelasnya, penggunaan pada masing-masing bidang diuraikan di bawah ini. Ekstraksi dari molekul obat dan mikrokapsulnya diterapkan di bidang farmasi untuk memberikan pengantaran obat yang alami dan juga membantu mengurangi efek samping dari obat-obatan sintetik.

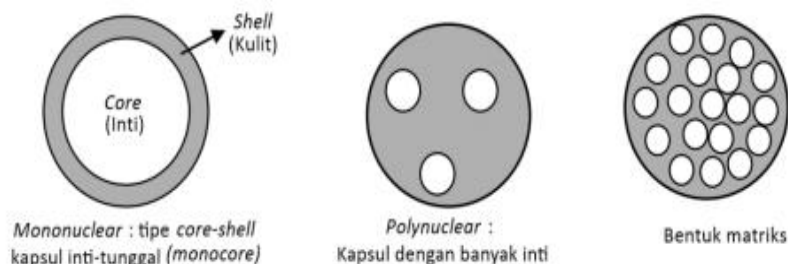
Pada industri farmasi, mikrokapsul digunakan untuk meningkatkan stabilitas (perlindungan terhadap sinar UV, panas, oksidasi, dan asam-basa), menutupi bau dan rasa pahit, memperpanjang masa penyimpanan, mengontrol sifat higroskopis, meningkatkan kelarutan dan permeabilitas, dan meningkatkan sifat pelepasan obat, juga untuk menyiapkan penghantaran obat yang spesifik (Peanparkdee *et al.*, 2016).

Masalah stabilitas dapat diatasi dengan melakukan teknik pelapisan seperti Mikrokapsul. Oleh karena itu, selain efek fotoprotektif yang dicapai oleh lapisan polimerik tipis, pengurangan kadar air dan aktivitas air mencegah terjadinya reaksi kimia, fisik dan mikrobiologis (Shishir & Chen, 2017).

Penggunaan Mikrokapsul sebagai solusi penanganan bahan memberikan beberapa keuntungan, antara lain: (Krokida, 2017; Mishra, 2015)

- a. Penanganan bahan aktif menjadi lebih mudah
- b. Memungkinkan imobilitas dari senyawa aktif
- c. Meningkatkan stabilitas produk
- d. Meningkatkan keamanan bahan
- e. Menciptakan tampilan yang lebih baik

- f. Properti bahan aktif yang dapat diatur (dari segi ukuran, struktur, warna)
- g. Memungkinkan pelepasan yang terkontrol



Gambar 9. Tipe morfologi

Mikrokapsul (Asri

et al., 2021)

Bahan aktif merupakan senyawa yang akan dilapisi dengan bahan penyalut. Beberapa bahan aktif yang memerlukan proses Mikrokapsul antara lain: enzim, sel hidup, senyawa bioaktif, minyak ikan, minyak sayur, dan minyak asiri (Bakry *et al.*, 2016).

Secara garis besar, teknik Mikrokapsul dapat dikategorikan menjadi dua, metode kimia dan metode fisik. Metode kimia terdiri dari koaservasi dan ko-kristalisasi. Sedangkan metode spray drying, spray cooling, fluidized bed coating, ekstrusi, dan *freeze drying* tergolong sebagai metode fisik.

Teknik Mikrokapsul dengan metode kimia yang pertama adalah koaservasi. Pada metode ini Mikrokapsul dibuat melalui pembentukan koaservat yang melibatkan mekanisme pemisahan fase cair-cair dari larutan encer menjadi fase kaya polimer dan fase miskin polimer (Asri *et al.*, 2021).

Mikrokapsul dengan metode kimia berikutnya adalah ko-kristalisasi dengan sukrosa sebagai bahan penyalut. Metode ini dilakukan dengan penambahan bahan aktif ke sirup sukrosa super jenuh sehingga terjadi nukleasi campuran bahan inti dan sukrosa (Karangutkar & Ananthanarayan, 2020).

Salah satu metode fisik Mikrokapsul yang paling banyak digunakan adalah spray drying. Spray drying tergolong sebagai proses Mikrokapsul yang mampu menghasilkan enkapsul secara komersial dengan biaya yang rendah (Asri *et al.*, 2021). Metode ini memiliki produktivitas yang tinggi, tetapi memiliki batasan kemungkinan terjadinya degradasi termal. Metode ini terdiri dari empat tahapan:

pengemulsian atau pendispersian bahan aktif dalam bahan penyalut, atomisasi campuran, pengontakan campuran dengan media pemanas (biasanya udara panas), dan pemisahan produk dari udara panas.

Teknik Mikrokapsul dengan metode fisik selanjutnya adalah teknologi spray cooling yang berbasis pada atomisasi dari campuran (mengandung material inti dan penyalut) di dalam chamber dengan suhu di bawah titik leleh dari penyalut. Maka dari itu, penyalut akan berubah menjadi bentuk solid dan akan diperoleh powder yang berbentuk mikro partikel. Spray cooling atau spray chilling bisa dikatakan serupa dengan spray drying, namun atomisasi dilakukan dengan suhu dingin menggunakan aliran udara atau lingkungan yang dingin dan tidak ada perpindahan massa (Krokida, 2017).

Berikutnya ada teknik Mikrokapsul yang juga menggunakan proses atomisasi, teknik ini adalah fluidized bed coating. Mikrokapsul pada metode ini dilakukan dengan menggunakan proses pelapisan (coating) pada permukaan partikel bubuk atau partikel dalam bentuk pelet. Bahan inti disuspensikan dengan aliran udara dengan suhu tertentu dan disemprot dengan material penyalut melalui atomisasi. Masing-masing partikel secara bertahap akan terselubungi dengan penyalut seiring bertambahnya waktu pada zona spraying. Bahan penyalut harus memiliki viskositas tertentu sehingga bisa dipompakan dan diatomisasi, harus tahan panas dan stabil, serta mampu membentuk lapisan tipis di atas permukaan partikel (Asri *et al.*, 2021)

Teknik Mikrokapsul selanjutnya adalah dengan metode ekstrusi. Mikrokapsul dengan ekstrusi yang melibatkan penggunaan alat ekstruder dengan satu atau lebih ulir yang berputar secara kontinu dan biasa disebut sebagai melt extrusion (Asri *et al.*, 2021). Teknik ini banyak digunakan untuk membuat mikrokapsul perasa makanan seperti mikrokapsul zat terpen yang terdapat pada jeruk. Tahapan awal proses ekstrusi adalah penyiapan penyalut yang terdiri dari campuran maltodekstrin dan sukrosa. Selanjutnya, zat terpen dari jeruk dan campuran penyalut serta air dimasukkan ke dalam alat twin screw extruder. Die dengan 156 lubang berdiameter 0.9 dan pemotong (*hot die face cutting*) digunakan untuk mendapatkan butiran kecil dari ekstrudat silinder yang dihasilkan (Tackenberg *et al.*, 2015). Teknik ekstrusi secara sederhana juga bisa dilakukan dengan bantuan syringe seperti yang

dilakukan oleh Wibowo et al. untuk membuat mikrokapsul minyak cengkeh di dalam matriks kalsium alginat – gelatin (Wibowo *et al.*, 2021).

Mikrokapsul dengan metode fisik juga bisa dilakukan dengan proses *freeze drying*. Prinsip dasar dari *freeze drying* adalah pengeringan dengan suhu rendah dan tekanan vakum. Sama seperti spray drying, pada metode ini zat aktif dan penyalut didispersikan terlebih dahulu di dalam air. Selanjutnya dilakukan proses pre-treatment berupa pembekuan material dan akhirnya dilakukan pengeringan secara sublimasi langsung dengan tekanan dan suhu rendah. Pada mikrokapsul senyawa etanolik ekstrak *Elsholtzia ciliata*, pembekuan suspensi penyalut dengan senyawa ekstrak dilakukan pada -80°C selama 24 jam (Pudziuvelyte *et al.*, 2020). Kemudian campuran dikeringkan dalam alat freeze dryer dengan suhu -50°C tekanan 0.05 mbar selama 24 jam. Setelah pengeringan, dihasilkan cake rapuh yang dapat dihancurkan menjadi kepingan kecil jika diperlukan.

Hal yang perlu diperhatikan dalam mikrokapsul untuk bidang pangan adalah bahwa material penyalut harus bersifat aman untuk dikonsumsi. Beberapa bahan penyalut yang banyak digunakan untuk Mikrokapsul bahan pangan adalah: (Asri *et al.*, 2021)

- a. Polisakarida seperti pati dan turunannya
- b. Ekstrak tanaman seperti gum arabik, pektin, dan ekstrak kedelai;
- c. Ekstrak dari tanaman laut (karagenan dan alginat);
- d. Polisakarida dari hewan seperti dekstran, chitosan, xanthan dan gelatin.

Mencit (*Mus musculus*)

Mencit merupakan hewan yang sering digunakan sebagai hewan laboratorium karena memiliki kelebihan seperti siklus hidup relatif pendek, jumlah anak per kelahiran banyak, variasi sifat-sifatnya tinggi, mudah ditangani, serta sifat produksi dan karakteristik reproduksinya mirip hewan mamalia lain, seperti sapi, kambing, domba, dan babi. Selain itu, mencit dapat hidup mencapai umur 1-3 tahun (Nugroho, 2018).

Mencit sering dijumpai dalam riset-riset di laboratorium yang berkaitan dengan bidang fisiologi, farmakologi, biokimia, patologi, histopatologi, toksikologi,

embriologi, zoologi komparatif serta bidang biomolekuler. Di bidang kedokteran, mencit digunakan untuk keperluan diagnostik, sedangkan dalam bidang psikologi, hewan tersebut digunakan di laboratorium untuk pengamatan tingkah laku. Mencit sering digunakan sebagai objek penelitian klinis karena struktur anatomi dan fisiologinya yang mempunyai kemiripan dengan manusia. Tabel 2 di bawah ini merupakan perbandingan antara mencit dan manusia ditinjau dari beberapa aspek.

Tabel 2. Perbedaan utama antara mencit dan manusia

Parameter	Mencit	Manusia
Ordo	Rodentia	Rodentia
Family	Muridae	Hominidae
Genus dan Spesies	Mus musculus	Homo sapiens
Matang seksual	5-6 minggu	10-15 tahun
Berat badan dewasa (betina)	18-35 gr	75 kg
Berat badan dewasa (Jantan)	20-40 gr	87 kg
Luas permukaan tubuh	0.03-0.06 cm ²	1.6-1.9 m ²
Masa hidup	1-3 tahun	Rata-rata 67 tahun
Masa hidup terpanjang yang pernah dilaporkan	4 tahun	122 tahun
Tungkai alat berjalan	4	2
Tungkai tangan	0	2
Kuku	ada	ada
Ekor	ada	ada
Rumus vertebrae	C7 T13 L6 S4 Cd28	C7 T12 L5 S5 Cd4

(Nugroho, 2018)

Di samping kemiripan anatomi dan fisiologi, mencit merupakan kelompok mamalia yang telah diketahui karakter genetiknya, sehingga tidak heran bahwa mencit cocok digunakan sebagai hewan uji laboratorium untuk penelitian-penelitian yang berkaitan dengan genetik. Diantara hewan-hewan mamalia, mencit adalah hewan yang mempunyai kemiripan genetik dengan manusia. Teknik pemberian sediaan atau simplisia, teknik pengambilan dan perhitungan darah mencit menjadi

hal yang menarik untuk dipelajari agar dalam analisis data yang terkait dengan variabel-variabel tersebut dapat dilakukan dengan baik dan benar.

Penggunaan mencit sebagai hewan uji juga harus memenuhi standar etika hewan (*Animal ethics*). Penggunaan mencit sebagai hewan uji di laboratorium mulai dari pemeliharaan mencit hingga dikorbankan tidak menyebabkan penderitaan terhadap hewan uji.

Mencit memiliki taksonomi sebagai berikut:

Klasifikasi Mencit

Kingdom : Animalia
 Filum : Chordata
 Sub filum : Vertebrata
 Class : Mamalia
 Sub class : Theria
 Ordo : Rodentia
 Sub ordo : Myomorpha
 Famili : Muridae
 Sub family : Murinae
 Genus : Mus
 Species : *Mus musculus*

Aspek penting dalam pemeliharaan mencit sebagai hewan uji di laboratorium mulai dari tempat pemeliharaan, pakan, minum dan perawatan selama menjadi hewan uji. Kandang mencit di laboratorium dapat berupa kotak dengan ukuran panjang 40 cm x lebar 30 cm x tinggi 18 cm untuk kepadatan 5-7 ekor mencit. Rasio jantan dan betina yaitu: 1 ekor jantan dengan 4 ekor betina. Bahan kandang berupa plastik, aluminium atau baja tahan karat, serta dapat juga dari bahan kaca seperti akuarium. Prinsip umumnya adalah kandang harus mudah dibersihkan, disterilkan, tahan lama, tidak mudah dikerat oleh mencit. Bahan dari Polivinil klorida (PVC) tidak disarankan karena mudah dikerat oleh mencit dan susah disterilkan karena tidak tahan panas.

Pakan untuk mencit pada dasarnya dibuat dengan memperhatikan zat-zat gizi yang terkandung di dalamnya seperti mengandung komponen karbohidrat, protein, lemak, mineral serta nutrien gizi lainnya seperti vitamin. Besaran nilai gizi tersebut dapat bervariasi sesuai umur maupun jenis kelamin, namun sebagai acuan komposisi berikut ini dapat digunakan: protein, 20-25%; lemak, 10-12%; pati, 45-55%; serat kasar, 4% atau kurang; dan abu, 5-6%. Pakan mencit harus juga mengandung vitamin A (15.000-20.000 IU/kg); vitamin D (5000 IU/kg); alfa tokoferol (50 mg/kg); asam linoleat (5-10 g/kg); timin (15-20 mg/kg); riboflavin (8 mg/kg); pantotenat (20 mg/kg); vitamin B12 (30 UG/kg); biotin (80-200 UG/kg); piridoksin (5 mg/kg); intisol (10-1000 mg/kg); dan kolin (20 h/kg). Di samping faktor nilai gizi, pakan mencit yang dibuat harus mudah dicerna, enak dan mencit mau mengkonsumsinya.

Hewan uji mencit, merupakan hewan yang cenderung berkelompok, sedikit penakut dan tidak tahan dengan sinar yang terang (fotophobia), termasuk dalam hewan nokturnal (beraktivitas lebih pada malam hari), butuh ketenangan di sekitar area pemeliharannya dan jarang menggigit (Nugroho, 2018).

Etika Hewan uji

Etika hewan atau dikenal dengan animal ethics, terus menjadi pemberitaan yang penting di dalam dunia penelitian. Pada dasarnya aturan etika hewan berprinsip untuk mengatur peneliti agar bertanggung jawab terhadap semua penggunaan hewan uji, baik mulai dari pemeliharaan sebelum digunakan sebagai percobaan hingga dikorbankan sebagai sampel penelitian (Nugroho, 2018).

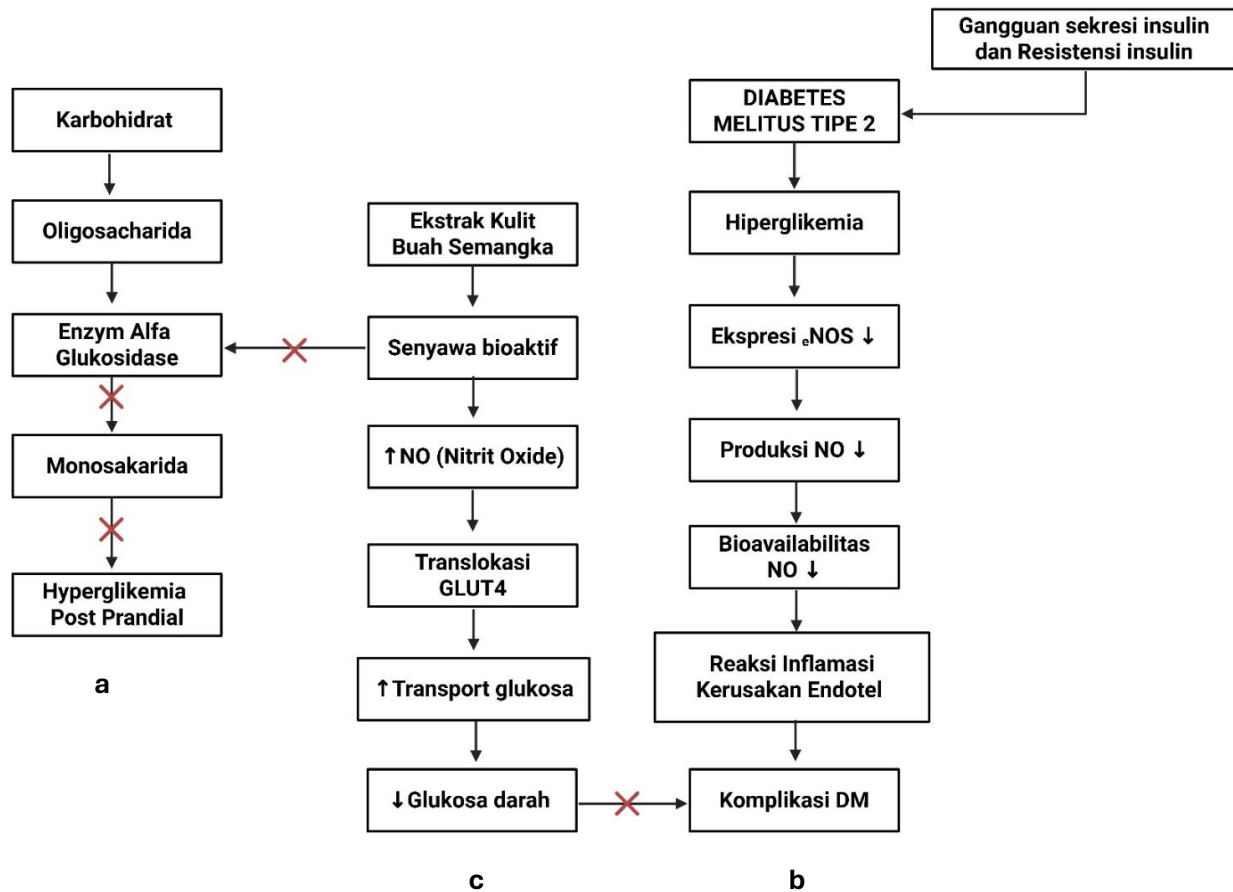
Termasuk juga cara transportasi dari tempat asal hewan uji, hingga ke tempat penelitian akan berlangsung. Dalam konteks yang detail, kode etik penggunaan hewan uji ini bermaksud untuk mencegah terjadinya penyalahgunaan dan penganiayaan terhadap hewan uji.

Di samping itu menjamin hewan uji diperlakukan dengan baik pada masa pra-penelitian, penelitian maupun pasca penelitian, sehingga hasilnya dari percobaan dapat dimanfaatkan dengan baik dan sebesar-besarnya bagi kemajuan ilmu pengetahuan.

Di negara-negara maju, penerapan kode etik hewan untuk keperluan penelitian sangat ketat diberlakukan. Di negara-negara maju seperti Amerika, Australia telah ada regulasi yang mengatur penggunaan hewan untuk keperluan penelitian. Hewan-hewan uji yang mendapat 171 payung hukum tidak saja hewan-hewan tingkat tinggi yang termasuk dalam kelompok mamalia, namun hingga kelompok pisces juga telah mendapatkan kode etik penggunaan hewan dalam kelompok tersebut.

Implementasi kode etik hewan uji sudah diawali dengan adanya keputusan bersama Menteri Negara Riset dan Teknologi No 108/M/Kp/IX/2004, Menteri Kesehatan No 1045/Menkes/SKB/IX/2004 dan Menteri Pertanian No 540.1/Kpst/OT.160/9/2004 mengenai pembentukan komisi bioetik nasional (KBN) dan komisi nasional etik penelitian. Komisi tersebut merupakan pelembagaan penanganan masalah bioetik dan etik tingkat nasional. Berangkat dari pemikiran kebutuhan pemakaian hewan uji untuk riset *in vivo* termasuk penggunaan hewan uji untuk keperluan edukasi, kode etik penggunaan hewan uji menjadi hal yang sangat penting dan mendesak untuk direalisasikan (Nugroho, 2018).

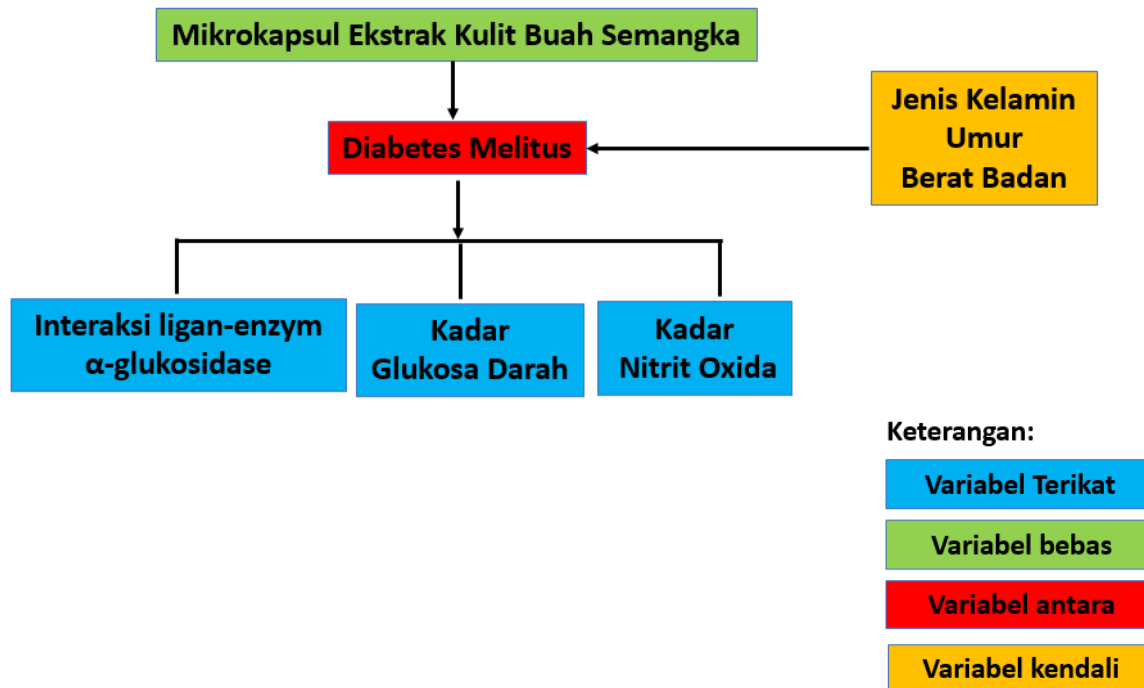
Kerangka Teori



Ket:

- Senyawa bioaktif dari ekstrak kulit buah semangka dapat menghambat Enzim α -Glukosidase yang bertanggung jawab untuk melepaskan glukosa dari oligosakarida. Kadar gula darah dapat dikontrol dengan membatasi penyerapan glukosa, yang dapat dicapai dengan memperlambat hidrolisis oligosakarida. Hal ini menjadi alasan untuk meneliti tentang inhibitor α -glukosidase, yang menghambat aktivitas enzim α -Glukosidase di usus kecil. Sehingga mengurangi risiko diabetes tipe II (Zhu *et al.*, 2019).
- Gangguan sekresi insulin dan resistensi insulin pada diabetes tipe II menyebabkan hiperglikemia, yang menurunkan produksi eNOS dan NO. Hal ini mengakibatkan penurunan bioavailabilitas NO, peradangan, dan kerusakan endotel, berkontribusi terhadap komplikasi diabetes (*Impaired Nitric Oxide Metabolism in Type 2 Diabetes: At a Glance*, 2022).
- L-citrulline pada diabetes tipe 2 meningkatkan penyerapan glukosa dengan meningkatkan sekresi insulin dan meningkatkan translokasi GLUT4 di otot rangka, sehingga meningkatkan kontrol glikemik dan mengurangi kadar glukosa (Bagheripour *et al.*, 2023). Flavonoid meningkatkan translokasi GLUT4, memfasilitasi peningkatan penyerapan glukosa dan meningkatkan kontrol glikemik pada diabetes (Saikia *et al.*, 2025), hal ini dapat mencegah terjadinya komplikasi diabetes melitus.

Kerangka konsep



Keterangan:

Variabel Bebas (Independent Variable): Variabel bebas adalah faktor yang dimanipulasi atau diuji dalam penelitian ini, yaitu mikrokapsul ekstrak kulit buah semangka.

Variabel terikat (dependen Variabel): variabel yang dipengaruhi atau diukur dalam penelitian ini, yaitu Interaksi ligan-enzym α-glukosidase, kadar glukosa darah, kadar nitrit oxide dan perubahannya tergantung pada variabel bebas.

Variabel Antara (Intervening Variable): variabel yang berperan sebagai penghubung atau mediator yang mempengaruhi hubungan antara variabel independen dan variabel dependen, yaitu Diabetes melitus.

Variabel Kendali (Control Variable): Variabel kendali adalah faktor yang dijaga agar tidak memengaruhi hasil penelitian. Dalam hal ini, kondisi mencit, seperti umur, jenis kelamin, dan berat badan harus dikendalikan agar hasil penelitian lebih valid dan akurat.

Hipotesis

- a. Terdapat hasil skrining fitokimia dan hasil analisis senyawa bioaktif ekstrak kulit buah semangka menggunakan FTIR, GC-MS, dan LC-MS/MS.
- b. Terdapat potensi ekstrak kulit buah semangka secara *in silico* terhadap enzim α -glukosidase.
- c. Ekstrak kulit buah semangka dapat dibuat dalam bentuk Mikrokapsul dan memenuhi uji Karakteristik Mikrokapsul
- d. Terdapat potensi ekstrak kulit buah semangka dalam penghambatan enzim alfa glukosidase secara *in vitro*.
- e. Terdapat efektivitas Mikrokapsul dari kulit buah semangka sebagai anti diabetes secara *in vivo* pada mencit.
- f. Terdapat pengaruh ekstrak kulit buah semangka terhadap kadar Nitrit Oksida (NO).