BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus adalah suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia atau kenaikan kadar gula darah yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya. Berdasarkan penyebabnya, diabetes melitus dibagi menjadi 4 kategori, yaitu diabetes melitus tipe 1, diabetes melitus tipe 2, diabetes melitus gestasional, dan diabetes melitus tipe lain (PERKENI, 2021). Diabetes melitus tipe 1 atau yang dikenal dengan *Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (IDDM) merupakan salah satu kelainan sistemik dengan gangguan metabolisme glukosa yang disebabkan karena kerusakan sel β pankreas baik oleh proses autoimun maupun idiopatik sehingga produksi insulin berkurang bahkan terhenti. Sekresi insulin yang rendah mengakibatkan gangguan pada metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein. Di beberapa negara kasus diabetes melitus tipe 1 mencakup 5-10% dari seluruh jumlah penderita diabetes di negara masing-masing, dan lebih dari 90% penderita diabetes melitus tipe 1 terjadi pada anak dan remaja (IDAI, 2015; *American Diabetes Association*, 2018).

Insulin merupakan landasan terapi yang paling utama dalam pengobatan diabetes melitus tipe 1. Tidak sedikit dari penderita diabetes melitus tipe 1 yang rutin menggunakan insulin menghadapi komplikasi yang parah, khususnya pada anak dan remaja. Perkembangan teknologi membuat pemahaman mengenai diabetes melitus tipe 1 disempurnakan sehingga memungkinkan terjadinya pengelolaan strategi khususnya pada anak dan remaja (von Scholten *et al.*, 2021). Penggunaan obat tradisional secara umum

dinilai lebih aman daripada penggunaan obat sintesis. Hal ini disebabkan dalam penggunaan obat tradisional mayoritas masyarakat merasakan khasiat dan tidak merasakan efek samping yang signifikan serta mempunyai nilai yang ekonomis (Kurnia Putri dkk 2023; Pane *et al.*, 2021). Salah satu bahan alam yang berkhasiat dalam memonitoring dan memelihara terapi antidiabetes serta tidak memiliki efek samping yang serius secara klinis yaitu buah pare.

Pare telah banyak digunakan sebagai terapi komplementer atau terapi alternatif dalam pengobatan diabetes melitus di berbagai negara. Pare dapat berfungsi sebagai antivirus, antibakteri, antikanker, antiinflamasi, dan antioksidan yang dapat memodulasi sistem kekebalan tubuh (Li, Z. *et al.*, 2020; Kim, B. *et al.*, 2023). Pare memiliki berbagai jenis, yaitu pare putih atau mentega, pare hijau, dan pare belut. Pare hijau (*Momordica charantia L.*) memiliki kandungan zat aktif berkhasiat *charantin* lebih tinggi dibandingkan dengan varietas lain sehingga pare hijau digunakan dalam penelitian ini. Jenis pare ini memiliki kandungan senyawa kimia yang terdiri dari campuran saponin steroid (*charantin*), kandungan protein mirip insulin yang disebut *polypeptide-P* atau p-insulin, dan alkaloid seperti analog momordin (Kim, S. *et al.*, 2020). *Charantin* diyakini sebagai agen potensial peningkat sensitivitas insulin sehingga dapat menyebabkan penurunan kadar glukosa darah puasa secara signifikan, intoleransi glukosa plasma, dan resistensi insulin dalam model tikus diabetes yang diinduksi tinggi lemak (Kusuma dan Yuli Maesaroh, 2020). *Charantin* adalah steroid saponin yang memediasi efek seperti insulin, yang telah diidentifikasi sebagai kontributor utama aktivitas antidiabetes. Mekanisme kerja dari *charantin*, yaitu mengaktifasi AMP-activated protein kinase (AMPK) yang akan menstimulasi sel β kelenjar pankreas untuk memproduksi insulin lebih banyak dan meningkatkan cadangan glikogen di hati (Afita dkk, 2022).

Pada penelitian pendahuluan oleh Cortez-Navarrete *et al.* (2018) dilakukan uji klinis acak pada pasien prediabetes menurut klasifikasi *American Diabetes Association*. Para pasien diberikan dosis oral kapsul ekstrak kering buah pare sejumlah 2000 mg/hari yang dapat dikonsumsi sebanyak dua kapsul dua kali sehari sebelum sarapan dan makan malam selama 12 minggu. Pemberian ekstrak kering buah pare tersebut memberikan efek antidiabetes yang potensial pada pasien prediabetes. Penelitian yang juga dilakukan oleh Soo Kyoung Kim *dkk* (2020) dengan percobaan khasiat dan keamanan buah pare sebagai antidiabetes menggunakan ekstrak kering buah pare yang dikonsumsi sejumlah 2380 mg/hari selama 12 minggu menghasilkan efek antidiabetes yang potensial pada manusia. Hal ini dapat dibuktikan pada pasien diabetes yang mengonsumsi pil ekstrak buah pare terjadi penurunan kadar glukosa puasa dan indeks resistensi insulin yang menurun, serta tidak didapatkan perubahan enzim hati atau serum kreatinin dan tidak terlihat adanya efek samping yang serius secara klinis selama konsumsi 12 minggu. Pada penelitian Bukyung Kim *dkk* (2023) dirancang sebagai uji klinis acak selama 12 minggu uji coba. Disiapkan suplemen ekstrak buah pare, sebuah produk “SugarKatcher S52” yang didapatkan dari hasil ekstraksi buah pare mentah yang dikeringkan kemudian diekstraksi menggunakan etanol 70%. Ekstrak buah pare menunjukkan kekuatan antioksidan tertinggi serta aktivitas penghambatan α -glukosidase dan lipase pankreas. Peserta prediabetes diinstruksikan untuk dapat mengonsumsi dua tablet tiga kali sehari (2,4 g/hari) selama 12 minggu. Dari penelitian tersebut, tidak didapatkan efek samping yang toksik dan kritis, serta suplemen ekstrak buah pare didapatkan memiliki efek antidiabetes yang potensial pada manusia, yang dapat dilihat dari penurunan glukosa darah dan penekanan glukagon yang signifikan setelah dilakukan tes toleransi glukosa oral (TTGO). LD₅₀ dosis oral ekstrak kering buah pare diperkirakan >5000

mg/kgBB pada mencit galur DDY dan LD₅₀ ekstrak alkohol per oral diperkirakan 362 mg/100 g pada tikus (Abdillah *et al.*, 2020; Permenkes, 2016). Tujuan terapi dari penelitian ini adalah sebagai pendamping dalam penurunan kadar gula darah pasien diabetes melitus tipe 1 khususnya pada anak dan remaja sehingga dipilih dosis oral 2,4 g/hari. Dosis yang digunakan dalam penelitian ini dipilih berdasarkan hasil penelitian Bukyung Kim dkk (2023), dimana dalam dosis tersebut menunjukkan adanya penurunan kadar glukosa darah dan penekanan glukagon yang signifikan serta tidak terlihat adanya efek samping yang serius secara klinis.

Ekstrak buah pare yang digunakan dalam penelitian ini adalah ekstrak kering dengan tujuan untuk menjaga stabilitas bahan aktif dari proses kimiawi enzim yang dapat mengubah bahan aktif menjadi senyawa yang tidak diinginkan (Saifudin, Rahayu dan Teruna, 2011). Ekstrak kering buah pare (*Momordica charantia L.*) yang digunakan pada penelitian ini diperoleh dari PT. Borobudur Industri Jamu yang diekstraksi dengan metode perkolasi dan menggunakan pelarut etanol 70%. Pengolahan ekstrak buah pare menggunakan metode pengeringan *vacuum belt dryer* untuk menghasilkan ekstrak kering dalam bentuk granul dan menghasilkan bau yang khas. Metode pengeringan tersebut digunakan karena proses pengeringannya dapat berlangsung lebih cepat sehingga lebih efisien waktu serta dapat mengontrol sifat fisik dari produk yang dihasilkan. Selain itu, metode pengeringan *vacuum belt dryer* dapat meningkatkan efisiensi produksi karena bahan kering yang dibutuhkan pada produk akhir dapat diatur dengan parameter yang disesuaikan, seperti volume pengumpanan, kecepatan pengangkutan, suhu, dan tekanan (Liu *et al.*, 2023). Ekstrak kering yang dihasilkan selanjutnya dilakukan standarisasi untuk menentukan kembali kualitas ekstrak sebelum digunakan untuk menjadi formulasi sediaan *hard candy* yang menghasilkan sediaan dengan kualitas yang baik (Ditjen POM, 2000).

Pada penelitian ini akan dilakukan pengembangan bentuk sediaan *confectionery* menjadi sediaan farmasetik berdasarkan hasil penelitian terdahulu dengan tujuan untuk membantu menurunkan kadar glukosa darah pada pasien diabetes melitus tipe 1 dengan bentuk yang menarik perhatian, memiliki nilai ekonomis, serta memiliki efek samping yang rendah. Produk *confectionery* merupakan suatu produk bahan makanan semi basah, seperti permen, cokelat, *marshmallow*, *Turkish delights*, dan *nougat* (Efe and Dawson, 2022). Permen merupakan salah satu jenis makanan selingan berbentuk padat yang banyak digemari oleh sebagian besar masyarakat. Menurut tingkat kekerasannya, permen digolongkan menjadi dua kelompok besar, yaitu permen keras dan permen lunak. Permen keras atau *hard candy* merupakan permen non kristalin yang memiliki tekstur keras dan penampakan mengkilat yang tersedia dalam berbagai bentuk, ukuran, dan karakteristik (Shallenberger and Birch, 2001; Ozel *et al.*, 2024). Komponen utama dalam pembuatan *hard candy* adalah sukrosa, sirup glukosa, dan air. Dalam penelitian ini, digunakan isomaltulosa sebagai pengganti sukrosa dan sirup glukosa karena isomaltulosa akan memberi asupan energi yang konstan dan stabil untuk menghindari peningkatan atau penurunan kadar gula darah dan insulin yang drastis dalam tubuh sehingga aman dikonsumsi oleh pasien diabetes melitus. Isomaltulosa juga dapat menghasilkan rasa yang enak di mulut sehingga dapat menutupi rasa tidak enak dari ekstrak buah pare yang digunakan (Lawrence, 2003; Sokolowska, 2022).

Pemilihan suatu bahan tambahan perlu diperhatikan agar dapat menghasilkan suatu sediaan *hard candy* yang memenuhi persyaratan dan berkualitas. Bahan tambahan yang digunakan dalam formula *hard candy*, antara lain isomaltulosa sebagai pengganti sukrosa dan sirup glukosa, air, dan komponen pengikat. Komponen pengikat yang dipilih pada penelitian ini adalah gum arab. Pemilihan ini didasarkan pada penambahan gum arab

sehingga menghasilkan sediaan *hard candy* yang tidak terlalu keras, dapat memperbaiki tekstur, dapat mengurangi higroskopisitas, serta dapat menjaga kualitas produk dengan mengurangi kelengketan dalam sediaan (Imeson, 2009). Semakin besar persentase gum arab yang digunakan dalam proses pembuatan *hard candy*, maka tekstur yang terbentuk dalam sediaan tersebut akan semakin kenyal atau lunak, memberikan sensasi yang lebih lembut saat dikonsumsi dan meningkatkan pengalaman menikmati sediaan *hard candy* tersebut. Isomaltulosa merupakan pemanis alternatif pengganti sukrosa yang memiliki nilai kalori dan indeks glikemik rendah, yaitu sejumlah 2 kcal/g dan 32. Semakin besar konsentrasi isomaltulosa yang digunakan maka kadar air yang dihasilkan akan semakin tinggi. Hal ini disebabkan oleh adanya peningkatan proporsi isomaltulosa dikarenakan gugus hidroksil pada isomaltulosa cukup banyak jumlahnya sehingga kemampuan membentuk ikatan hidrogen dengan molekul air lebih besar. Air merupakan komponen penting dalam bahan pangan yang dapat mempengaruhi penampakan, tekstur, cita rasa, serta daya tahan makanan dari serangkaian kontaminan mikrobia (Koeswardhani, 2014).

Dosis yang digunakan dalam penelitian ini adalah 400 mg buah pare dalam bentuk ekstrak tanpa *filler* karena terbukti efektif dan aman dalam penurunan kadar gula dalam darah (Bukyung Kim *et al.*, 2023). Ekstrak buah pare diperoleh dari PT. Borobudur Industri Jamu, Semarang. Selain senyawa bioaktif, ekstrak tersebut berisi bahan pengisi dengan perbandingan ekstrak buah pare dan filler, yaitu 1:10 (b/b) sehingga perlu dilakukan konversi untuk mendapatkan dosis 400 mg buah pare dalam sediaan *hard candy*, yaitu 4000 mg dalam 1 sediaan *hard candy* dengan bobot 8 g/sediaan yang dapat dikonsumsi sebanyak tiga kali sehari.

Dalam rangka memperoleh suatu sediaan *hard candy* dengan kualitas yang memenuhi persyaratan, maka perlu diperhatikan pemilihan

bahan tambahan dalam formulasi *hard candy* dari komposisi formula yang optimum. Komposisi yang optimum tersebut dapat diperoleh dengan cara optimasi. Optimasi merupakan suatu cara yang memberikan keuntungan baik pemahaman maupun kemudahan dalam mencari dan memakai suatu rentang faktor-faktor untuk formula dan prosesnya. Metode optimasi yang digunakan pada penelitian ini dalam rangka memperoleh komposisi konsentrasi antara isomaltulosa dan gum arab, yaitu metode desain faktorial dengan software *design expert*. Metode desain faktorial menggunakan variabel faktor dan level. Faktor merupakan variabel bebas yang dapat ditentukan, sedangkan level merupakan nilai konsentrasi yang berbeda dari faktor (Greenhill *et al.*, 2020). Pada penelitian ini, digunakan 2 faktor sehingga diperoleh 4 formula (2^2), yakni faktor A yang merupakan konsentrasi isomaltulosa dan faktor B yaitu konsentrasi gum arab. Pemilihan ini didasarkan karena *hard candy* yang dihasilkan dengan pemanis isomaltulosa mudah membentuk gelembung akibat proses pengadukan yang dapat berkontribusi terhadap tingginya nilai keseragaman bobot dan tekstur yang dihasilkan dari sediaan *hard candy*. Isomaltulosa dapat digunakan tanpa kombinasi maupun dikombinasikan dengan suatu bahan pengikat. Kombinasi dengan bahan pengikat tersebut bertujuan supaya sediaan *hard candy* yang dihasilkan tidak terlalu keras sehingga konsumen dapat menikmati tekstur sediaan di mulut. Gum arab sebagai bahan pengikat merupakan aditif yang cocok untuk dikombinasikan dengan isomaltulosa karena dapat membentuk lapisan yang dapat melapisi partikel flavor, sehingga dapat melindungi dari oksidasi, evaporasi, dan absorpsi air dari udara (Imeson, 2009).

Respon yang digunakan pada penelitian ini adalah kadar air, keseragaman bobot, dan kekerasan. Alasan pemilihan respon tersebut adalah kadar air digunakan untuk menentukan daya tahan dan daya simpan sediaan, keseragaman bobot digunakan untuk mengetahui keseragaman bobot dari

sediaan yang dihasilkan., serta kekerasan digunakan untuk mengetahui daya tahan untuk pecah akibat gaya tekan yang tidak bersifat deformasi yang dapat digunakan sebagai petunjuk kelayakan sediaan *hard candy* untuk dikonsumsi. Studi toleransi manusia menunjukkan bahwa konsumsi isomaltulosa hingga 50 g/hari dapat ditoleransi dengan baik oleh sebagian besar individu (Sentko, Willibald-Ettle and Ingrid, 2012). Rentang konsentrasi lazim isomaltulosa yang digunakan dalam pembuatan sediaan *hard candy* berkisar antara 20-100%, sedangkan rentang konsentrasi lazim gum arab yang digunakan berkisar antara 1-46,5%. Konsentrasi isomaltulosa dan gum arab yang digunakan pada penelitian ini mengacu pada penelitian terdahulu dengan level batas bawah (-1) sebesar 35% dan level batas atas (+1) sebesar 40% untuk isomaltulosa, sedangkan untuk gum arab digunakan level batas bawah (-1) sebesar 2% dan level batas atas (+1) sebesar 6%.

Sediaan *hard candy* ekstrak buah pare yang sudah dibuat selanjutnya akan dilakukan evaluasi untuk menjamin mutu dan kualitasnya, yang terdiri dari uji mutu fisik, evaluasi aseptabilitas, dan evaluasi stabilitas. Evaluasi mutu fisik sediaan *hard candy* meliputi organoleptik (bentuk, warna, dan aroma), pH, keseragaman bobot, kekerasan, warna, aktivitas air, kadar air, kadar abu, dan zat aktif berkhasiat dalam sediaan. Analisis secara statistik dilakukan menggunakan *software IBM SPSS Statistics 25.0* dengan metode *one way ANOVA* untuk mengidentifikasi ada atau tidaknya perbedaan antar formula dan metode *independent t-test* untuk mengidentifikasi ada atau tidaknya perbedaan antar bets pembuatan sediaan *hard candy* (Mat and Djajadikerta 2021). Apabila teridentifikasi adanya perbedaan yang bermakna, maka dilakukan uji Tukey HSD (*Honestly Significant Difference*) (Nanda *et al.*, 2021). Analisa data optimasi diolah menggunakan *software design expert* secara *Yate's Treatment* dengan tingkat kepercayaan ($\alpha = 0,05$).

1.2 Rumusan Masalah

1. Apa pengaruh dari konsentrasi isomaltulosa dan gum arab serta interaksinya terhadap mutu fisik sediaan *hard candy* ekstrak buah pare, yang meliputi organoleptik, pH, keseragaman bobot, kekerasan, warna, aktivitas air, kadar air, kadar abu, dan kromatografi lapis tipis (KLT) zat aktif berkhasiat dalam sediaan.
2. Apa rancangan komposisi formula sediaan *hard candy* ekstrak buah pare dengan menggunakan kombinasi isomaltulosa dan gum arab yang optimum dan memenuhi persyaratan mutu fisik sediaan *hard candy*, yang meliputi organoleptik, pH, keseragaman bobot, kekerasan, warna, aktivitas air, kadar air, kadar abu, dan kromatografi lapis tipis (KLT) zat aktif berkhasiat dalam sediaan.

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh dari konsentrasi isomaltulosa dan gum arab serta interaksinya terhadap mutu fisik sediaan *hard candy* ekstrak buah pare, yang meliputi organoleptik, pH, keseragaman bobot, kekerasan, warna, aktivitas air, kadar air, kadar abu, dan kromatografi lapis tipis (KLT) zat aktif berkhasiat dalam sediaan.
2. Mendapatkan rancangan komposisi formula sediaan *hard candy* ekstrak buah pare dengan menggunakan kombinasi isomaltulosa dan gum arab yang optimum dan memenuhi persyaratan mutu fisik sediaan *hard candy*, yang meliputi organoleptik, pH, keseragaman bobot, kekerasan, warna, aktivitas air, kadar air, kadar abu, dan kromatografi lapis tipis (KLT) zat aktif berkhasiat dalam sediaan.

1.4 Hipotesis Penelitian

1. Konsentrasi isomaltulosa dan gum arab sebagai kombinasi bahan tambahan memengaruhi mutu fisik sediaan sediaan *hard candy* ekstrak buah pare, yang meliputi organoleptik, pH, keseragaman bobot, kekerasan, warna, aktivitas air, kadar air, kadar abu, dan kromatografi lapis tipis (KLT) zat aktif berkhasiat dalam sediaan.
2. Rancangan komposisi formula sediaan *hard candy* ekstrak buah pare dengan menggunakan kombinasi isomaltulosa dan gum arab yang optimum memenuhi persyaratan mutu fisik sediaan *hard candy*, yang meliputi organoleptik, pH, keseragaman bobot, kekerasan, warna, aktivitas air, kadar air, kadar abu, dan kromatografi lapis tipis (KLT) zat aktif berkhasiat dalam sediaan.

1.5 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah yang berguna dalam pembuatan sediaan *hard candy* ekstrak buah pare dengan menggunakan kombinasi isomaltulosa dan gum arab sebagai kombinasi bahan tambahan yang memenuhi persyaratan mutu fisik sediaan *hard candy*.