

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Buah Pare (*Momordica charantia*)

Buah Pare (*Momordica charantia*) termasuk tumbuhan famili *Cucurbitaceae* . Daunnya warna hijau, dan kuning warna bunganya. Buahnya memiliki tekstur bertonjol serta ketika belum matang berwarna hijau dan ketika matang warnanya jingga. Terdapat rongga yang isinya biji dengan bungkus tipis berwarna putih ketika belum matang dan merah saat matang. Buah pare dimanfaatkan untuk tanaman pengobatan antidiabetes, antipiretik, antigout atau peradangan sendi disebabkan kadar asam urat tinggi (Bahagia et al., 2018).



Gambar II.1 *Momordica charantia*.
(sumber: Bahagia et al., 2018)

Kemampuan buah pare menjadi antiinflamasi , antioksidan, antitumor, neuroprotektif, serta antimikroba. Buah pare memiliki kandungan kompleks diantaranya insulinmimetik karantin mencegah penyerapan glukosa, polipeptida-p, mineral , senyawa antioksidan yang terkandung di dalam buah pare yaitu saponin (peningkatan sel beta pankreas → sekresi insulin meningkat) , flavonoid

(menurunkan stress oksidatif) , polifenol , momordicin, isotiocianate , cinnamic acid, glukosinolat , vitamin (C, E, B1, B2, B3 B9 (folat)) , kalium, kalsium, magnesium, fosfor, zinc, dan besi yang dapat menurunkan kadar glukosa darah, inflamasi, dan apoptosis. Proses ekstrak buah pare diawali menyiapkan buah pare segar 50gr kemudian diberi 70% etanol sebagai pelarut dan ditempatkan di tempat tertutup yang disimpan satu hari lalu di campurkan dan disaring. Ampas yang telah terkumpul dimaserasi dengan 70% etanol , di proses sampai mendapatkan maserat jernih dan higienis . Proses selanjutnya yaitu proses penguapan dengan temperatur vakum sekitar 40 derajat celcius kemudian membutuhkan freeze dryer untuk pengeringan . Prosedur pemanfaatan pare untuk penurunan kadar glukosa pada jaringan perifer dan otot skelet, supresi enzim glukoneogenesis, inhibisi diferensiasi adiposa, inhibisi ambilan glukosa pada usus, dan stimulasi enzim jalur HMP (Joseph , 2013).

Adanya peningkatan hormon insulin menyebabkan bertambahnya kadar glukosa transporter 4 (GLUT4) . Buah pare menimbulkan terjadinya peningkatan sensitivitas sel terhadap insulin , permeabilitas sel , dan metabolisme sel . Monosakarida diabsorpsi oleh usus dalam bentuk karbohidrat . Jumlah absorpsi monosakarida oleh usus yaitu 120 gr per jam. Inhibisi bisa menghindari hiperglikemia post prandial dengan cara absorpsi glukosa di usus halus dengan merusak enzim alfa-glukosidase (Bahagia et al., 2018) .

B. Diabetes Mellitus Gestasional dan Kehamilan

Pengertian Diabetes Mellitus (DM) adalah penyakit tak menular termasuk penyakit metabolik dengan keadaan hiperglikemia atau tingginya kadar gula dalam darah secara kronis karena kerja insulin dan kelainan sekresi insulin. Secara umum, ada dua jenis DM yaitu (DMT1) Diabetes Mellitus Tipe 1 dan (DMT2) Diabetes Mellitus Tipe 2 . (DMT1) Diabetes Mellitus Tipe 1 adalah keadaan yang bergantung pada insulin karena reaksi sistem kekebalan tubuh atau autoimun menyerang sel beta pankreas yang menghasilkan insulin. Hal tersebut mengakibatkan tubuh memproduksi sangat sedikit insulin atau tidak memproduksi insulin sama sekali biasanya terjadi di anak-anak serta remaja. Menurunnya produksi insulin mengakibatkan peningkatan dari kadar gula darah karena sel tubuh mampu mengambil gula pada darah. Lalu DM tipe umum kedua yaitu kejadian DMT2 kurang lebih 80% dari 90% di lingkungan masyarakat dengan karakteristik keadaan hiperglikemia karena defisiensi relatif insulin dan resistensi insulin yang tidak cukup untuk memecah glukosa pada pankreas . DMT2 biasanya ditemukan di orang dewasa, serta wanita memiliki insidensi lebih tinggi daripada laki-laki (Pristiwanto et al., 2022). Ketidakmampuan sel tubuh secara optimal untuk merespon insulin atau resistensi insulin karena hiperglikemia terjadi di usia lebih 30 tahun disertai tingginya tekanan darah atau hipertensi, obesitas, kolestrol tinggi akibat pola makan yang buruk, serta pola hidup yang kurang baik dan higienis (PERKENI, 2021). Selain itu, beberapa jenis DM lain yaitu Maturity-Onset Diabetes Of The Young (MODY) ialah kelainan sel β -pankreas disebabkan adanya defek genetik dengan ciri usia muda (sebelum 25 tahun), hiperglikemia, namun tidak

dihubungkan dengan resistensi insulin. Terakhir, (DMG) atau Diabetes Mellitus Gestasional saat kehamilan sering terjadi di trimester kedua atau ketiga. Terdapat 2 istilah diabetes ketika hamil, yaitu Diabetes Melitus Pre Gestasional dan Diabetes Melitus Gestasional. Diabetes Melitus Pre Gestasional artinya diabetes terjadi di ibu hamil dengan riwayat diabetes sebelumnya, baik Diabetes Melitus Tipe 1 ataupun tipe 2. Sedangkan Diabetes Melitus Gestasional adalah diabetes terjadi selama kehamilan yang sebelumnya ibu hamil tidak menderita diabetes (Gondo, 2022).

Prevalensi data universal tahun 2011, masyarakat memiliki DM kurang lebih 366 juta orang. Pada wilayah berpenghasilan menengah rendah kejadian DMT2 sebanyak 80%. Urutan ke-6 dengan sebesar 10,3 juta jiwa penderita diabetes terbesar yaitu Indonesia. Data prevalensi pada penderita DM 2,0% di tahun 2013, kemudian bertambah menjadi 3,4% tahun 2015 (Baynest, 2015). Diabetes Mellitus bisa tidak terdeteksi akibat penyakit tidak memunculkan gejala (asimtomatik), kerusakan vaskular sebelum penyakit ini terdeteksi, dan seringkali dikenal "Silent Killer" atau pembunuh manusia diam-diam (Gibney dkk., 2008 dalam Harry Gondo, 2022). Menurut International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) menyarankan semua perempuan menjalani tes glukosa plasma puasa di kunjungan prenatal pertama mereka (jika kadar glukosa ≥ 92 mg/dL merupakan indikasi dari Diabetes Melitus Gestasional), dan bahwa perempuan yang memiliki kadar glukosa plasma puasa < 92 mg/dL menjalani Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) 2 jam 75 g antara usia kehamilan 24 dan 28 minggu (Plowset al., 2018). Menurut (Isngadi et al., 2015) Diagnosis DMG dapat ditegakkan jika:

- Kadar glukosa plasma puasa ≥ 92 mg/dl,
- Sesudah 1 jam pemberian glukosa 75 gr, kadar glukosa plasma puasa >180 mg/dl,
- Sesudah 2 jam pemberian glukosa 75 gr, kadar glukosa plasma puasa >153 mg / dl.

Faktor terjadinya DMG diantaranya usia kehamilan lebih 24 minggu, berkurangnya kerja insulin atau resistensi insulin akibat produksi hormon dari plasenta, riwayat diabetes turunan keluarga, kelebihan berat badan atau obesitas, pernah keguguran, mengalami PCOS (*Polycysti covary syndrome*), hipertensi, bayi lahir dengan ukuran berat badan lebih 4,5kg (makrosomia). Pencegahan risiko DM bisa dengan diet sehat, olahraga ringan, dan ibu hamil kontrol glukosa darah yang rutin. Memperoleh saran pra-konsepsi dan pengobatan asam folat dosis tinggi merupakan manajemen pada perempuan dalam usia subur yang menderita diabetes sebelum kehamilan (IDF, 2021).

C. Preeklamsia

Preeklamsia mempengaruhi 2-7% ibu hamil non diabetes. Kemudian pada perempuan dengan DM1 dan DM2 memiliki faktor resiko seperti nuliparitas atau tidak pernah melahirkan, ibu melahirkan dengan berat badan bayi lahir di atasrata-rata atau makrosomia fetus, lanjut usia, diabetes gestasional, serta kontrol guladarah yang buruk pada ibu hamil (Valdes E, 2012). Terjadinya hipertensi atau tekanan darah tinggi pada kehamilan > 20 minggu yang memiliki protein dalam urin atau proteinuria lebih dari > 150 mg / 24 jam disebut dengan preeklamsia.

Biasanya ditemukan pada kehamilan kembar atau ukuran plasenta yang besar, dan plasenta berkembang tanpa adanya fetus atau kehamilan mola. Dengan dilakukan pemeriksaan patologi anatomi plasenta pada preeklamsia menghasilkan adanya sklerotik dan infark mengakibatkan remodeling arteri spiralis yang tidak sempurna maka akan terjadi proses apoptosis yang berlebih serta terjadi kurangnya invasi trofoblas karena efek penyempitan pembuluh darah arteriole dan arteri (Cunningham et al, 2014 dari scholar.unand.ac.id). Timbulnya penyulit kehamilan pada ibu dan persalinan pada bayi yang akan dilahirkan merupakan salah satu dampak dari ibu hamil dengan DMG dan preeklamsia. Berikut merupakan dampak lain dari DMG :

Gambar II.2 Dampak DMG

	yang terdapat	yang jarang
Ibu	Preeklamsia/eklamsia	DMG kehamilan berikut
	Persalinan yang sulit	DM tipe 2
	Operasi sesar	Prematur PJK
Bayi	Hipoglikemia neonatal	Obesitas
	Hiperbilirubinemia neonatal	DM tipe 2
	LGA atau makrosomia	Hipertensi
	Distosia bahu	PJK
	Perawatan intensif perinatal	

Dimodifikasi dari: Diabetes Care. 2013; 36(3): 583–90²⁶ dan Nat Rev Endocrinol. 2012; 8(11): 639–49²⁷
DM: diabetes melitus; DMG:diabetes melitus gestasional, LGA: large for gestasional age, PJK: penyakit jantung koroner

Sumber: jurnal diagnosis dan penatalaksanaan hiperglikemia dalam kehamilan 2021

Gambar II.3 Resiko Preeklamsia

Kelompok Risiko Berdasarkan Karakteristik Klinis	rekomendasi uji diagnostik (TTGO)
Risiko rendah bila memenuhi semua kriteria berikut <ul style="list-style-type: none"> • Termasuk etnis dengan prevalensi DMG rendah • Riwayat DM pada <i>first degree relatives</i> (-) • Usia <25 tahun • Berat badan sebelum hamil normal • Berat badan saat lahir normal • Riwayat gangguan metabolisme glukosa (-) • Riwayat obstetri yang buruk (-) 	Tidak diperlukan
Risiko sedang Tidak termasuk dalam kelompok risiko rendah maupun tinggi	Dilakukan pada usia kehamilan 24–28 minggu
Risiko tinggi bila memenuhi dua atau lebih* dari kriteria berikut <ul style="list-style-type: none"> • Obesitas • Riwayat DM pada <i>first degree relatives</i> (+) • Riwayat gangguan toleransi glukosa (+) • Riwayat melahirkan bayi makrosomia (+) • Terdapat glukosuria • Group etnis dengan prevalensi tinggi (<i>Hispanic, American, Native American, Asian American, African American, Pacific Islander, Asian dan South Asian</i>)²¹ 	Dilakukan pada pemeriksaan kehamilan pertama kali atau secepat mungkin setelahnya. Bila hasilnya normal maka diulang pada usia kehamilan 24–28 minggu.

Modifikasi dari N Engl J Med. 1999; 341(23): 1749-56²¹. * A1HG Publication No. 12(13)-E021-EF October 2012
DM: Diabetes melitus, DMG: Diabetes melitus gestasional, TTGO: tes toleransi glukosa oral

Sumber: jurnal diagnosis dan penatalaksanaan hiperglikemia dalam kehamilan 2021

Penatalaksanaan pengelolaan DMG lain pada ibu hamil dengan aktivitas fisik seperti jalan kaki, aerobik low impact, dan berenang. Selain itu dengan

menentukan jumlah kebutuhan dan jenis makanan yang akan dikonsumsi disesuaikan melalui perencanaan makan yang terstruktur untuk melengkapi nutrisi bagi ibu hamil dan janin . Konsumsi nutrisi yang lengkap pada ibu hamil mendorong tercapainya sasaran kontrol glikemik , mengendalikan resiko terjadinya peningkatan ketosis , serta kontrol bertambahnya berat badan pada ibu hamil dengan mengikuti pertumbuhan komposisi makronutrien , kalori , dan serat pada Terapi Nutrisi Medis atau TNM (IMT normal ibu hamil $18,5 - 25,5 \text{ kg} / \text{M}^2$). Komposisi makronutrien pada ibu DMG artinya rendah lemak serta karbohidrat tinggi serat . Pengaturan gizi pada ibu yaitu:

- 25-30 kkal/kg + 50 kkal pada trimester 1,
- 25-30 kkal/kg + 250 kkal pada trimester 2,
- 25-30 kkal/kg + 450 kkal pada trimester 3.

Tambahan gizi yang diperlukan tubuh yaitu untuk memperbaiki resistensi insulin dibutuhkan vitamin C, D, E , zat besi dan omega untuk meminimalisir terjadinya preeklamsia dan sebagai antioksidan . Cara lain yaitu dengan (PGDM) Pemeriksaan Rutin Kadar Glukosa Darah Secara Mandiri oleh ibu hamil ataupun pendamping . Dengan sasaran optimal:

- glukosa darah puasa dan sebelum makan < 95 mg/dL,
- glukosa darah 1 jam sesudah makan < 140 mg / dL,
- glukosa darah 2 jam sesudah makan < 120 mg / dL.

Diberikan penanganan farmakologi bertujuan untuk pengendalian kadar glukosa dalam darah berupa obat insulin basal secara oral dengan prandial insulin human (regular) maupun analog insulin. Diberikan segera penanganan ini apabila

terdapat polihidramnion atau janin yang besar dengan glukosa darah puasanya > 108 mg / dl . Kemudian diberikan takaran metformin sesuai kebutuhan kadar glukosa darah yaitu dosis 1 - 2 tablet 500 mg / hari yang sebelumnya telah dikonsultasikan dengan dokter . Lalu diberikan metformin dosis maksimal 2000 mg / hari yang dilakukan perubahan takaran dosis setelah 10 hari (IDF, 2021).

D. Apoptosis

Kematian sel terprogram untuk dimediasi oleh aktivasi jalur caspase disebut apoptosis . Pemecahan protein substrat dan fragmentasi DNA merupakan hasil dari Caspase-3 yang berada di ruang intra-membran sitokrom-mitokondria oleh aktivasi hepta-ligomerisasi dan alosterik berasal dari molekul adaptor pengaktif faktor-1 (Apaf-1) . Kompleks apoptosom merupakan hasil dari apoptosis protease yang mengambil bagian caspase-9 menghasilkan proses proteolitik yang mengakibatkan aktivasi enzim dan pematangan katalitik caspase-3 . Hal itu dapat mengaktifkan apoptosis secara morfologi dan biokimia . Pada proses eksekusi apoptosis merupakan peranan penting bagi jalur caspase-3 dan 5 (Indranila, 2013). Dibutuhkan antioksidan alami untuk mengontrol kadar glukosa darah , mencegah komplikasi diabetes lebih lanjut dan mencegah peningkatan peradangan apoptosis. Buah Pare (*Momordica charantia*) yang memiliki zat bioaktif hampir di seluruh bagian tanaman yang berupa isotiosianat memiliki kandungan efek antioksidan dan menekan stres oksidatif pada diabetes, yakni saponin , flavonoid, polifenol, glikosurida cucurbitacin , momordicin, dan karatin (Haidari, et al., 2013 dalam scholar unand).

Bagian sisi maternal juga sisi fetal plasenta terjadi berlangsungnya proses apoptosis yang berperan pada proses penempelan trofoblas, diferensiasi trofoblas, invasi trofoblas, arteri spiralis transformasi, dan antigen paternal yang diekspresikan oleh sel trofoblas dalam proses toleransi imun. Metode bunuh diri internal yang tersusun secara selektif berfungsi utama pada homeostasis sel dan remodeling jaringan, terutama apoptosis pada perkembangan plasenta. Apoptosis yang tidak terencana menimbulkan degenerasi plasenta dalam keadaan preeklamsia (Shawn L, 2005 dalam scholar unand). Fase inisiasi (pengaktifan caspase) dan fase eksekusi adalah proses awal apoptosis menggunakan jalur tidak sama yakni jalur intrinsik dan ekstrinsik. Apoptosis dengan media dari TNF-receptor (TNF-R) superfamily berasal dari 80% asam amino berfungsi pada proses kematian dari apoptosis yang diperantarai spontan dari mitokondria menjadi respon pada kematian sel yang stres seperti kehilangan faktor pertumbuhan apoptosis morfologik berupa kerusakan DNA kondensasi atau pengeriputan sel, pembentukan lepuh di sel fragmentasi kromatin yang difagosit oleh makrofag di jalur ekstrinsik. Fase eksekusi pada proses apoptosis diperantarai oleh caspase 3 dan caspase 6 yang berperan menjadi eksekusioner (Ashe PC, 2003 dalam keeman K, 2009).

Diferensiasi dan invasi dari trofoblas merupakan pertumbuhan normal awal plasenta. Secara cepat sel trofoblas terpecah pada proses invasi dan diferensiasi sel bertujuan menghasilkan ikatan antara ibu dan embrio. Remodeling arteri spiralis menaikkan peredaran darah ke plasenta untuk perkembangan fetus oleh trofoblas lain yang bekerja pada invasi sel desidua. Remodeling jaringan secara konsisten pada proses apoptosis dalam berkebangnya plasenta fungsional. Penuaan pada sel

trofoblas secara selektif dieliminasi dan diubah memakai sel trofoblas yang baru tanpa berakibat pada sel yang ada di sekitarnya oleh diferensiasi dan poliferasi sel. Sel yang dihasilkan oleh apoptosis dari invasi dan hubungan trofoblas, serta proses diferensiasi trofoblas, perubahan arteri spiralis, dan proses yang diekspresikan oleh sel trofoblas yaitu toleransi antigen paternal pada imun .

E. Kultur Sel Trofoblas

Sel trofoblas pada penelitian ini diperoleh dari plasenta selaku epitel pengolah membran sel yang menjadi perantara antara ibu dan janin serta sebagai penyuplai oksigen dan nutrisi adalah fungsi dari plasenta . Langkah pertumbuhan sel trofoblas dalam rahim diawali penetasan dan tumbuhnya blatosis dari zona pelusida plasenta, kemudian terjadi proses adhesi dan ikatan antara dinding endometrium dan sel trofoblas. Maka akan terjadi proses diferensiasi dan poliferasi sel yang dilanjutkan oleh infiltrasi dan invasi diantara sel trofoblas dengan endometrium (Helmita et al., 2015).

F. TH1 dan TH2

TH1 dan TH2 terjadi selama kehamilan . TH1 akan menurun sedangkan TH2 akan meningkat, itulah sebabnya kehamilan membuat ibu dan janin sangat rentan terhadap infeksi. Sel TH1 berfungsi pada keadaan inflamasi sedangkan TH2 pada mekanisme alergi. Aktifitas TH1 membuat kondisi menjadi proinflamasi sebaliknya aktifitas TH2 membuat kondisi anti-inflamasi (Runtukahu et al., 2021).

G. ROS

Kondisi hiperglikemia berhubungan dengan peningkatan *Reactive oxygen species* (ROS) yang memicu peningkatan stres oksidatif (Son, 2012). *Reactive oxygen species* adalah kumpulan molekul heterogen, yaitu diantaranya termasuk

radikal bebas seperti hidroksil (OH), superoksida (O₂⁻), peroksil (RO₂), dan hidroperoksil (HRO₂⁻) dan non-radikal spesies seperti hidrogen peroksida (H₂O₂) dan asam klorida (HCl). Stres oksidatif terjadi ketika jumlah ROS melebihi jumlah antioksidan penetralisir, seperti *Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (NADPH) dan glutathione (GSH). Hiperglikemia dapat memicu akumulasi ROS pada jaringan atau sel dengan jalur metabolisme yang berbeda, diantaranya:

(1) peningkatan fluks glukosa melalui jalur poliol; (2) peningkatan pembentukan AGEs (*advanced glycation end product*) dan aktivasi reseptor AGEs; (3) aktivasi isoform protein kinase C (PKC) β , δ , dan α ; (4) meningkatkan keaktifan jalur heksosamin; dan (5) menurunkan pertahanan antioksidan. Karena tidak adanya adaptasi yang sesuai oleh jaringan pertahanan antioksidan endogen, terjadi akumulasi ROS yang memicu aktivasi jalur persinyalan intraseluler yang peka terhadap stres dan memicu komplikasi diabetes (Fiorentino et al., 2013).