

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tanaman Sambung Nyawa

1. Sistematika tanaman sambung nyawa

Sistem klasifikasi tanaman sambung nyawa sebagai berikut (Mou & Dash 2016) :

| | |
|--------------|---|
| Kerajaan | : Plantae |
| Sub divisi | : Angiospermae |
| Divisi | : Spermatophyta |
| Kelas | : Dicotyledone |
| Ordo | : Asterales (Campanulatea) |
| Famili | : Asteraceae |
| Genus | : Gynura |
| Spesies | : <i>Gynura procumbens</i> (Lour) Merr |
| Nama Umum | : Sambung Nyawa |
| Nama Sinonim | : <i>Cacalia cylindriflora</i> Wall., <i>Cacalia finlaysoniana</i> Wall, <i>Cacalia procumbens</i> Lour, <i>Cacalia reclinata</i> Roxb, <i>Cacalia sarmentosa</i> , <i>Crassocephalum baoulense</i> , <i>Crassocephalum latifolium</i> , <i>Gynura affinis</i> , <i>Gynuraa gusanensis</i> , <i>Gynura baoulensis</i> , <i>Gynura buntingii</i> , <i>Gynura cavaleriei</i> (Mou & Dash 2016). |



Gambar 1. Tanaman Sambung Nyawa (Mou & Dash 2016).

2. Nama lain

Nama lain dari daun sambung nyawa diantaranya paetumpung (Thailand), mollucan spinach (Malaysia) dan akar sebiak (China).

3. Deskripsi tanaman

Sambung nyawa merupakan tanaman obat yang termasuk dalam famili Asteraceae. Ciri dari tanaman sambung nyawa yaitu berdaun hijau, bentuk bulat telur memanjang, panjang 1,5-6 cm, lebar 3-5 cm, ujung daun runcing, pangkal daun membulat atau rompong, pinggir daun rata atau agak bergelombang. Tangkai daun 5 mm-1,5 cm. Kedua permukaan daun berambut halus. Pada penampang melintang melalui tulang daun tampak epidermis atas terdiri dari 1 lapis sel berbentuk empat persegi panjang, mengecil pada tulang daun, kutikula tipis, tidak terdapat stomata, rambut penutup terdiri dari 4-5 sel.

Serbuk berwarna hijau. Fragmen pengenal adalah rambut penutup terdiri dari 4-5 sel, melengkung, rambut kelenjar, fragmen jaringan bunga karang dengan tetes-tetes minyak, fragmen epidermis atas, fragmen epidermis bawah, fragmen pembuluh dengan penebalan cincin dan spiral (Kemenkes 2010).

4. Khasiat tanaman sambung nyawa

Menurut Mou dan Dash (2016) efek farmakologis dari tanaman sambung nyawa diperoleh dari penggunaan daun. Tanaman ini sangat populer digunakan pada beberapa negara di Asia Tenggara sebagai tanaman obat. Tanaman ini berkhasiat sebagai antidiabetes, antiinflamasi, antivirus herpes simpleks (Mou & Dash 2016), antioksidan (Kaeweejan 2015), antimikroba, antihipertensi dan kardioprotektif (Tan *et al.* 2016).

5. Kandungan kimia

Hasil identifikasi senyawa fitokimia dari tanaman sambung nyawa menunjukkan bahwa daun sambung nyawa banyak mengandung zat aktif antara lain flavonoid, tanin, alkaloid, saponin dan triterpenoid (Mou & Dash 2016).

5.1. Flavonoid. Flavonoid adalah suatu senyawa fenol yang terbesar yang ditemukan di alam. Flavonoid di alam juga sering dijumpai dalam bentuk glikosidanya. Senyawa-senyawa ini merupakan zat warna merah, ungu, biru dan sebagian zat warna kuning pada tanaman (Kristanti *et al.* 2008). Flavonoid tersebut

dapat bersifat sebagai antidiabetes karena flavonoid mampu berperan sebagai senyawa yang menekan kadar glukosa dan meningkatkan aktivitas glukokinase hepatik dengan meningkatkan pelepasan insulin dari pulau Langerhans pankreas (Bhusnan *et al.* 2010).

Ekstrak etanol daun sambung nyawa (*Gynura Procumbens* (Lour) Merr) dapat digunakan untuk mengobati penyakit diabetes melitus, mekanisme penyembuhan penyakit diabetes melitus dengan adanya flavonoid yang berperan secara signifikan meningkatkan aktivitas enzim antioksidan dan mampu meregenerasi sel-sel β pankreas yang rusak sehingga defisiensi insulin dapat diatasi dan dapat memperbaiki sensitifitas reseptor insulin (Marianne, dkk. 2011). Flavonoid bekerja dengan cara menghambat enzim alfa amilase dan alfa glukosidase yang berfungsi menguraikan karbohidrat menjadi monosakarida yang dapat diserap oleh usus. Penghambatan pada kedua enzim ini mengakibatkan terganggunya proses pemecahan karbohidrat menjadi monosakarida sehingga tidak dapat diserap oleh usus. Dengan demikian, kadar gula darah tidak meningkat setelah mengkonsumsi makanan atau minuman yang mengandung gula atau senyawa yang dapat dipecah menjadi gula. Efek inilah yang diduga dapat menurunkan kadar gula darah pada penderita diabetes mellitus (Sofia 2011).

5.2. Tanin. Tanin adalah senyawa polifenol yang memiliki berat molekul cukup tinggi (>1000) dan dapat membentuk kompleks dengan protein. Tanin terdapat luas dalam tumbuhan pembuluh. Tanin memberikan rasa kesat dan pahit. Sifat utama tanin adalah mampu berikatan dengan protein (Heinrich 2009). Tanin diketahui dapat memicu metabolisme glukosa dan lemak, sehingga timbunan kedua sumber kalori ini dalam darah dapat dihindari. Tanin juga mempunyai aktivitas hipoglikemik yaitu dengan meningkatkan glikogenesis, selain itu tanin juga berfungsi sebagai astringent atau pengkhelat yang dapat mengerutkan membran epitel usus halus sehingga mengurangi penyerapan sari makanan yang menghambat asupan gula dan laju peningkatan gula darah tidak terlalu tinggi (Meidiana & Widjanarko 2014).

5.3. Saponin. Saponin merupakan senyawa kimia yang banyak terdapat pada tanaman. Strukturnya terdiri dari aglikon (triterpene atau steroid) dan gugus

glukosa. Saponin memiliki banyak fungsi biologi dan farmakologi diantaranya sebagai hemolisa, kardiotonik, hipoglikemik, hipokolesterolemik, modulator imun, hepatoproteksi, antioksidan, dan antikardiogenik (Yoshikawa *et al.* 2006). Saponin dapat dideteksi dengan pembentukan larutan koloidal dengan air yang apabila digojog menimbulkan buih yang stabil. Saponin (triterpenoid, steroidal glikosidase) memiliki aktivitas menstimulasi pelepasan insulin dan memblok pembentukan glukosa dalam aliran darah (Bhusnan *et al.* 2010).

5.4. Alkaloid. Alkaloid merupakan suatu golongan senyawa organik yang terbanyak ditemukan di alam. Hampir seluruh alkaloid berasal dari berbagai jenis tumbuhan. Semua alkaloid mengandung atom nitrogen yang bersifat basa dan merupakan bagian dari cincin heterosiklik (Ahmad 1986) dalam ikatan primer, sekunder, atau kuartener, dan bersifat basa, serta pada umumnya berasa pahit dan mempunyai aksi farmakologi tertentu (Robinson 1995). Alkaloid merupakan salah satu metabolit sekunder yang terbesar pada tanaman. Alkaloid mempunyai aktivitas farmakologi dan sering digunakan secara luas dalam bidang pengobatan (Harborne 1987). Alkaloid terbukti mempunyai kemampuan regenerasi sel β pancreas yang rusak (Arjadi & Susatyo 2010). Ekstrak etanol daun sambung nyawa mengandung senyawa alkaloid yang bersifat sebagai antioksidan yang dapat menekan aktivitas radikal bebas pada diabetes melitus (Sofia 2011).

5.5. Triterpenoid. Triterpenoid merupakan senyawa yang diturunkan dari skualena dengan kerangka karbon berasal dari enam satuan isoprena. Paling sedikit ada empat golongan senyawa yang termasuk triterpenoid yaitu triterpen, steroid, saponin, dan glikosida jantung (Harborne 1987). Senyawa ini merupakan komponen aktif dalam tumbuhan obat yang telah digunakan untuk penyakit diabetes (Robinson 1995).

B. Simplisia

1. Definisi simplisia

Simplisia adalah bahan alamiah yang digunakan sebagai obat yang belum mengalami proses apapun kecuali dinyatakan lain, umumnya berupa bahan yang telah dikeringkan. Simplisia dapat berupa simplisia nabati, simplisia hewani, dan

simplisia pelikan atau mineral. Simplisia nabati adalah simplisia yang berupa tanaman utuh, bagian tanaman atau eksudat tanaman. Eksudat tanaman adalah isi sel yang secara spontan keluar dari tanaman atau isi sel yang dengan cara tertentu dikeluarkan dari selnya dan belum berupa zat kimia murni. Simplisia hewani adalah simplisia yang berupa hewan utuh, bagian hewan atau zat-zat berguna yang dihasilkan oleh hewan dan belum berupa zat kimia murni. Simplisia pelikan (mineral) adalah simplisia berupa bahan pelikan (mineral) yang belum diolah atau telah diolah dengan cara sederhana dan belum berupa zat kimia murni (Depkes 1985).

2. Pengumpulan

Bagian simplisia yang diambil dari tanaman, misalnya daun, bunga, buah, akar atau rimpang karena zat berkhasiat tidak terdapat pada seluruh bagian dari tanaman. Kadangkala ada bagian dari tanaman justru beracun dan tidak dikehendaki. Bila yang dikumpulkan daun sebaiknya tidak tercampur dengan bagian lain dari tanaman seperti biji, bunga, atau tangkai. Pengumpulan simplisia juga perlu memperhatikan kondisi khusus, misalnya pemanenan daun yang dilakukan sewaktu daun masih muda atau ketika masih tunas (Dalimartha 2008).

3. Pencucian dan pengeringan

Pencucian simplisia bertujuan untuk melepaskan kotoran (tanah, debu dan kotoran lainnya) yang melekat pada tanaman obat sehingga mikroba atau kotoran yang dapat merusak dan mengubah komposisi zat pada tanaman dapat dihilangkan. Proses pencucian dilakukan dengan cara mengalirkan air bersih pada simplisia sehingga kotoran dapat terlarut dan terbuang. Kualitas air yang digunakan untuk membersihkan simplisia harus air bersih yang tidak mengandung mikroba atau logam, air yang digunakan disarankan dengan air tanah yang bersih (Dalimartha 2008).

Pengeringan simplisia bertujuan mengurangi kadar air simplisia, sehingga simplisia tidak mudah rusak, berjamur, atau kandungan bahan aktif berubah jika disimpan dalam waktu cukup lama. Sebelum proses pengeringan, simplisia seperti rimpang, batang, atau kulit kayu dipotong kecil-kecil untuk mempercepat proses pengeringan. Pengeringan dilakukan secara alami, dilakukan dengan menjemur di

bawah sinar matahari langsung. Simplisia ini dihamparkan merata setipis mungkin dengan alas tikar atau plastik dengan sambil sering dibalik agar keringnya merata (Dalimartha 2008).

C. Ekstraksi

1. Pengertian

Ekstraksi adalah kegiatan penarikan zat dapat larut dari bahan yang tidak dapat larut dengan pelarut cair. Simplisia yang disari mengandung zat aktif yang dapat larut dan zat yang tidak larut seperti serat, karbohidrat, protein dan lain-lain (Depkes 1986). Prinsip ekstraksi adalah melarutkan senyawa polar dalam pelarut polar dan senyawa non polar dalam pelarut non polar (Pratama 2017). Pemilihan penyari harus mempertimbangkan banyak faktor. Cairan penyari yang baik harus memenuhi kriteria-kriteria : murah, stabil secara fisika dan kimia, netral dan tidak mudah terbakar, selektif, tidak mempengaruhi zat berkhasiat (Anonim 1993).

2. Ekstrak

Ekstrak adalah sediaan pekat yang diperoleh dengan mengekstraksi zat aktif dari simplisia nabati atau simplisia hewani menggunakan pelarut yang sesuai kemudian semua atau hampir semua pelarut diuapkan dan massa atau serbuk yang tersisa diperlakukan sedemikian hingga memenuhi baku yang telah ditetapkan (Depkes RI 1995).

Menurut Farmakope Indonesia edisi III, ekstrak terdiri dari tiga macam yaitu ekstrak cair, ekstrak kental dan ekstrak kering. Ekstrak cair adalah ekstrak yang diperoleh dari hasil penyarian bahan alam masih mengandung larutan penyari. Ekstrak kental adalah ekstrak yang telah mengalami proses penguapan, dan tidak mengandung cairan penyari lagi, tetapi konsistensinya tetap cair pada suhu kamar. Ekstrak kering adalah ekstrak yang telah mengalami proses penguapan dan tidak mengandung pelarut lagi dan mempunyai konsistensi padat (berwujud kering).

3. Maserasi

Maserasi merupakan metode sederhana yang paling banyak digunakan. Metode ini dilakukan dengan memasukkan serbuk tanaman dan pelarut yang

sesuai ke dalam wadah inert yang tertutup rapat pada suhu kamar. Proses ekstraksi dihentikan ketika tercapai kesetimbangan antara konsentrasi senyawa dalam pelarut dengan konsentrasi dalam sel tanaman. Setelah proses ekstraksi, pelarut dipisahkan dari sampel dengan penyaringan. Kerugian utama dari metode maserasi ini adalah memakan banyak waktu dan pelarut yang digunakan cukup banyak. Selain itu, beberapa senyawa akan sulit diekstraksi pada suhu kamar. Namun di sisi lain, metode maserasi dapat menghindari rusaknya senyawa-senyawa yang bersifat termolabil (Mukhriani 2014).

4. Pelarut

Sistem pelarut yang digunakan dalam ekstraksi dipilih berdasarkan kemampuannya dalam melarutkan jumlah yang maksimum dari zat aktif dan seminimum mungkin bagi unsur yang tidak diinginkan. Pelarut yang biasa digunakan dalam penelitian adalah air, etanol, atau campuran etanol dengan air (Ansel 1989).

Pelarut yang digunakan dalam penelitian ini adalah etanol 96%, pelarut ini sangat efektif dalam menghasilkan jumlah bahan aktif yang optimal. Pelarut ini juga memiliki kandungan air yang lebih sedikit dibanding dengan etanol 70% yang mengakibatkan berkurangnya proses reaksi enzimatik karena adanya air sehingga ekstrak lebih tahan lama. Etanol merupakan pelarut serba guna yang baik digunakan pada ekstraksi pendahuluan, selain etanol dapat juga digunakan metanol, butanol, air dan lain-lain. Cairan pengestraksi yang biasa digunakan adalah campuran etanol dan air, dimana etanol sangat efektif dalam menghasilkan jumlah bahan aktif optimal. Keuntungan etanol adalah tidak menyebabkan pembengkakan membran sel dan memperbaiki stabilitas bahan obat terlarut, etanol juga mempunyai sifat yang mampu mengendapkan albumin dan menghambat kerja enzim (Voight 1994).

5. Metode ekstraksi

Metode penyarian dipilih berdasarkan beberapa faktor seperti sifat dari bahan obat dan daya penyesuaian dengan tiap macam metode ekstraksi dan kepentingan dalam memperoleh ekstrak yang sempurna atau mendekati sempurna dari obat. Sifat dari bahan mentah obat dapat merupakan faktor utama yang harus

dipertimbangkan dalam memperoleh metode ekstraksi. Metode penyarian yang biasa digunakan yaitu metode maserasi, metode soxletasi, metode perkolasi dan metode infudasi (Ansel 1989).

Adapun beberapa metode penyarian antara lain :

5.1. Metode maserasi. Maserasi adalah proses pengekstrakan simplisia dengan menggunakan pelarut dan beberapa kali pengocokan atau pengadukan pada temperatur kamar. Setelah proses ekstraksi, pelarut dipisahkan dari sampel dengan penyaringan (Mukhriani 2014). Keuntungan ekstraksi dengan cara maserasi adalah pengerjaan dan peralatan yang digunakan sederhana. Sedangkan kerugiannya yakni cara pengerjaan lama, membutuhkan pelarut yang banyak dan penyarian yang kurang sempurna (Anonim 2000). Metode ini paling cocok untuk bahan yang termolabil (Tiwari *et al.* 2011).

5.2. Metode perkolasi. Perkolasi adalah cara penyarian yang dilakukan dengan mengalirkan cairan penyari melalui serbuk simplisia yang telah dibasahi umumnya dilakukan pada temperature kamar. Proses perkolasi terdiri dari tahap pengembangan bahan, tahap perendaman, tahap perkolasi antara, tahap perkolasi sebenarnya (penampungan ekstrak) secara terus menerus sampai diperoleh ekstrak (perkolat). Perkolasi adalah prosedur yang paling sering digunakan untuk mengekstrak bahan aktif dalam penyusunan tingture dan ekstrak cairan (Tiwari *et al.* 2011).

5.3. Metode soxhletasi. Soxhletasi adalah ekstraksi menggunakan pelarut yang selalu baru, dengan menggunakan soklet sehingga terjadi ekstraksi kontinyu dengan jumlah pelarut relative konstan dengan adanya pendingin balik (Anonim 2000). Keuntungan dari metode ini adalah proses ekstraksi berkesinambungan sehingga sampel terekstraksi dengan sempurna, proses ekstraksi lebih cepat dibanding maserasi dan pelarut yang digunakan harus stabil. Sedangkan kelemahannya adalah sampel yang digunakan harus sampel yang tahan panas atau tidak dapat digunakan pada sampel yang tidak tahan panas, karena sampel yang tidak tahan panas akan teroksidasi atau tereduksi ketika proses soxhletasi berlangsung (Sarke *et al* 2006).

5.4. Metode infusa. Infusa adalah ekstraksi dengan pelarut air pada temperature 90°C selama 15 menit. Infusa adalah ekstraksi menggunakan pelarut air pada temperature penangas air dimana bejana infus tercelup dalam penangas air mendidih. Temperature yang digunakan (96-98°C) selama waktu tertentu (15-20 menit) (Anonim 2000). Cara ini sangat sederhana dan sering dipergunakan oleh perusahaan obat tradisional. Pembuatan infus dilakukan dengan mencampur simplisia dengan derajat halus yang cocok dalam panci dengan air secukupnya, dipanaskan di atas penangas air selama 15 menit terhitung mula suhu 90° sambil diaduk, kemudian dikerai selagi panas melalui kain flannel, ditambahkan air secukupnya melalui ampas sehingga diperoleh volume (Depkes 1986).

5.5. Metode refluks. Refluks adalah metode ekstraksi yang menggunakan alat pada temperature didihnya selama waktu tertentu dan jumlah pelarut terbatas yang relative konstan dengan adanya pendingin balik (Witono 2016). Metode refluks termasuk metode berkesinambungan dimana cairan penyari secara kontinyu menyari komponen kimia dalam simplisia cairan penyari dipanaskan sehingga menguap dan uap tersebut dikondensasikan oleh pendingin balik, sehingga mengalami kondensasi menjadi molekul-molekul cairan dan jatuh kembali ke labu alas bulat sambil menyari simplisia. Proses ini berlangsung secara berkesinambungan dan biasanya dilakukan 3 kali dalam waktu 4 jam (Depkes 1986).

D. Diabetes Mellitus

1. Pengertian

Diabetes melitus adalah sekelompok gangguan metabolisme dari lemak, karbohidrat, dan protein yang menghasilkan gangguan dalam sekresi insulin, kerja insulin (sensitivitas), atau keduanya (Dipiro *et al.* 2015). Peningkatan kadar glukosa darah yang berkaitan dengan DM terjadi akibat sekresi insulin yang tidak adekuat atau tidak ada, dengan atau tanpa gangguan kerja insulin (Katzung 2010).

2. Klasifikasi diabetes mellitus

Jenis diabetes mellitus menurut organisasi kesehatan dunia (WHO) yaitu :

2.1. Diabetes mellitus tipe 1. Diabetes mellitus tipe 1 (Diabetes Mellitus yang tergantung insulin [Insulin Dependent Diabetes Mellitus/ IDDM]) merupakan 5-10% dari semua kasus diabetes mellitus, biasanya ditemukan pada anak atau orang dewasa dan tidak ada pembentukan insulin sehingga penderita memerlukan suntikan insulin setiap hari. Pada diabetes mellitus tipe 1 terjadi destruksi pada sel β Langerhans sehingga mengakibatkan produksi insulin berhenti atau sedikit sekali (Nugroho 2012).

2.2. Diabetes mellitus tipe 2. Diabetes mellitus tipe 2 yaitu adanya resistensi insulin atau gangguan sekresi insulin. Pada tipe 2 ini tidak selalu dibutuhkan insulin, kadang-kadang cukup dengan diet dan antidiabetik oral. Karenanya tipe ini sering disebut dengan *noninsulin dependent diabetes mellitus* atau NIDDM (Robbins *et al.* 2007). Disebabkan oleh dua hal yaitu respon jaringan terhadap insulin atau sering disebut dengan resistensi insulin dan penurunan produksi insulin akibat regulasi sekresinya terganggu atau terjadi kerusakan fungsional pada sel β Langerhans. Sebagian besar penderita diabetes mellitus tipe 2 disebabkan karena kegemukan karena kelebihan makanan (Nugroho 2012).

Patogenesis diabetes mellitus tipe II lebih sedikit diketahui, meskipun tipe ini sering ditemukan. Pada diabetes tipe ini dapat terjadi akibat efek genetik dan juga dipengaruhi oleh lingkungan. Dua efek metabolisme yang menandai diabetes mellitus tipe II adalah gangguan sekresi insulin pada sel β dan ketidakmampuan jaringan perifer merespon insulin (Robbins *et al.* 2007).

2.3. Diabetes mellitus gestasional. Diabetes mellitus yang terjadi pada kehamilan yaitu toleransi terhadap glukosa secara normal yang berfluktuasi selama kehamilan. Sebagian besar perempuan dengan diabetes mellitus gestasional memperlihatkan pemulihan kadar glukosa normal setelah persalinan (Sacher & Mc Pherson 2004). DM gestasional ini menyulitkan kira-kira 7% dari semua kehamilan. Penemuan klinik sangat penting sebagai terapi yang akan mengurangi jumlah kesakitan dan jumlah kematian bayi baru lahir (Dipiro *et al.* 2008).

2.4. Diabetes mellitus lain. Diabetes mellitus tipe lain merupakan diabetes mellitus yang timbul akibat penyakit lain yang mengakibatkan gula darah meningkat misalnya infeksi berat, pemakaian obat kortikosteroid dan lain-lain. Dalam klasifikasi diabetes mellitus ini individu mengalami hiperglikemia akibat kelainan spesifik seperti kelainan genetik fungsi sel β dan endokrinopati (Nabyl 2012).

3. Gejala

Gejala Diabetes Mellitus dapat digolongkan menjadi gejala akut dan gejala kronik (Parkeni 2011).

3.1. Gejala akut diabetes mellitus. Permulaan gejala yang ditunjukkan oleh penderita DM meliputi serba banyak (poli) yaitu banyak makan (poliphagi), banyak minum (polidipsi) dan banyak kencing (poliuri). Gejala utama penderita diabetes yaitu poliuri (peningkatan pengeluaran urin) karena air mengikuti glukosa yang keluar melalui urin (Corwin 2009). Keadaan tersebut jika tidak segera diobati maka akan timbul gejala banyak minum, banyak kencing, nafsu makan mulai berkurang atau berat badan turun dengan cepat (turun 5-10 kg dalam 2-4 minggu), mudah lelah dan apabila tidak lekas diobati akan timbul rasa mual, bahkan penderita akan jatuh koma yang disebut dengan koma diabetik (Parkeni 2011).

3.2. Gejala kronik diabetes mellitus. Gejala kronik yang sering dialami oleh penderita DM adalah kesemutan, kulit terasa panas, atau seperti tertusuk-tusuk jarum, rasa tebal di kulit, kram, capai, mudah mengantuk, mata kabur, biasanya sering gantiacamata, gatal sekitar kemaluan terutama wanita, gigi mudah goyah dan mudah lepas, kemampuan seksual menurun, bahkan impotensi dan para ibu hamil sering mengalami keguguran atau kematian janin dalam kandungan, atau dengan bayi berat lahir lebih dari 4 kg (Soegondo 2013).

4. Diagnosis diabetes melitus

Diagnosis DM harus didasarkan atas pemeriksaan konsentrasi glukosa darah. Penentuan diagnosis DM harus memperhatikan asal bahan darah yang diambil dan cara pemeriksaan yang dipakai. Pemeriksaan yang dapat dilakukan untuk mendiagnosis diabetes mellitus antara lain adalah pemeriksaan urin untuk

mendeteksi adanya glukouria. Pemeriksaan darah yang meliputi glukosa darah puasa, glukosa darah sewaktu, tes toleransi glukosa oral (TTGO), glukosa darah kapiler dan tes glikohemoglobin (HbA1c) (Porth & Matfin 2009).

Pemeriksaan yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa dengan cara enzimatis dengan bahan darah plasma vena. Kriteria diagnosis DM meliputi kadar HbA1C 6,5%, kadar glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) atau kadar glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L). Kadar glukosa plasma 2 jam pada TTGO ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) sesudah pemberian glukosa 75 g (Dipiro *et al.* 2015).

5. Manifestasi klinik diabetes mellitus

Penderita diabetes mellitus tipe 1 biasanya memiliki tubuh yang kurus dan cenderung berkembang menjadi diabetes ketoasidosis karena insulin sangat kurang disertai peningkatan hormon glukagon. Sejumlah 20-40% pasien mengalami diabetes ketodiasis setelah beberapa hari mengalami polyuria (pengeluaran urin secara berlebihan), polydipsia (minum air secara berlebihan), polifagia (makan secara berlebihan) dan kehilangan berat badan (Sukandar *et al.* 2008).

Pasien dengan diabetes mellitus tipe 2 sering mengalami asimtomatik. Munculnya komplikasi dapat mengindikasikan bahwa pasien telah menderita diabetes mellitus selama bertahun-tahun, umumnya muncul neuropati dan terdeteksi letargi, polyuria, nokturia dan polydipsia sedangkan penurunan bobot badan secara signifikan jarang terjadi (Sukandar *et al.* 2008).

6. Komplikasi diabetes melitus

Komplikasi yang sering terjadi pada penyakit diabetes melitus diakibatkan karena kelainan pembuluh darah seperti makro dan mikroangiopati. Mikroangiopati diabetika misalnya akan menimbulkan berbagai perubahan pada pembuluh-pembuluh darah halus (*kapiler*) yang ada di ginjal, mata, dan juga pada saraf. Akibatnya timbul berbagai komplikasi seperti pada kapiler glomerulus ginjal yang akan menyebabkan *neuropati diabetic* dan pada retina mata yang akan menyebabkan *retinopati diabetic* dan berakhir dengan kebutaan, sedangkan komplikasi pada saraf akan menimbulkan *neuropati diabetic*. Akibat

makroangiopati yang melibatkan pembuluh darah lebih besar dapat terjadi penyumbatan pada pembuluh darah jantung yang menyebabkan penyakit jantung koroner. Penyempitan pada pembuluh darah tungkai bawah dapat menyebabkan gangrene pada kaki, sedangkan kelainan pada pembuluh darah otak menyebabkan *pati cerebrovascular* yang mengakibatkan stroke. Timbulnya komplikasi kronis ini memang bukan disebabkan oleh beratnya penyakit diabetes melitus, tetapi lebih disebabkan oleh lamanya menderita penyakit tersebut (Dalimartha 2005). Komplikasi dibagi menjadi dua yaitu perbandingan akut dan komplikasi kronis. Komplikasi mencakup ketoasidosis diabetik hiperosmolar non ketotik, dan hipoglikemia (Perkeni 2011). Komplikasi kronik adalah makroangiopati, mikroangiopati dan neuropati (Soegondo dkk. 2004).

6.1. Komplikasi pada sistem kardiovaskuler. Tingginya kadar glukosa dalam darah menyebabkan penebalan membran basal pembuluh-pembuluh kecil. Hal tersebut menyebabkan pengurangan penyaluran oksigen dan zat gizi ke jaringan-jaringan. Selain itu, terjadi pula gangguan pada endotel arteri yang menyebabkan permeabilitas sel endotel, sehingga molekul yang mengandung lemak masuk ke arteri serta terjadinya pengendapan trombosit, makrofag dan jaringan fibrosis. Penebalan dinding arteri menyebabkan hipertensi yang semakin merusak lapisan endotel arteri yang menimbulkan suatu gaya hingga merobek sel-sel endotel. Efek kardiovaskuler dari diabetes yang lain adalah penyakit arteri koroner dan stroke. Aterosklerosis juga menyebabkan penyakit vaskuler perifer yang sering dijumpai pada penderita DM kronis dan hal ini mendorong dilakukannya amputasi (Corwing 2008).

6.2. Gangguan penglihatan. Kurangnya aliran oksigen (hipoksia) ke retina yang diakibatkan oleh hiperglikemia, menyebabkan terjadinya retinopati. Terbentuknya daerah-daerah infark (Jaringan yang mati) yang diikuti neovaskularisasi (pembentukan pembuluh baru) dan bertunasnya pembuluh-kanal lama. Pembuluh-pembuluh baru dan tunas-tunas dari pembuluh lama berdinding dan sering hemoragik, sehingga menyebabkan kolapsnya kapiler dan syaraf yang tersisa yang menyebabkan kebutaan. Gangguan penglihatan yang disebabkan oleh diabetes melitus adalah katarak dan glaukoma (Corwing 2008).

6.3. Kerusakan ginjal. Tingginya kadar gula dalam darah menyebabkan pelebaran glomerulus. Hal ini menyebabkan penderita DM mengalami kebocoran protein ke urin. Kebocoran protein yang menembus glomerulus secara langsung akan merusak nefron, sehingga lebih banyak protein yang keluar bersama urin. Proteinuria dikatkan dengan penurunan fungsi ginjal. Penurunan fungsi ginjal menyebabkan kemampuan mensekresi ion hidrogen ke dalam urin menurun. Penurunan pembentukan vitamin D oleh ginjal menyebabkan penguraian tulang. Selain itu, penurunan pembentukan eritropoietin dapat menyebabkan defisiensi sel darah merah dan anemia. Filtrasi glomerulus yang menurun drastis juga dapat menyebabkan gagal ginjal (Corwing 2008).

6.4. Neuropatic diabetik. Neuropatik Diabetik merupakan penyakit saraf yang disebabkan oleh diabetes melitus. Neuropatik diabetik yang disebabkan oleh hipoksia sel-sel saraf dan juga dari hiperglikemia, termasuk hiperglikolisisasi protein yang melibatkan fungsi saraf. Sel-sel penunjang saraf, terutama sel Schwann mengatasi beban peningkatan glukosa kronis, yang menyebabkan demielinisasi segmental saraf perifer. Demielinisasi menyebabkan perlambatan hantaran saraf dan menurunnya sensitivitas. Hilangnya sensitivitas terhadap suhu dan nyeri sehingga meningkatkan kemungkinan pasien mengalami cedera yang parah dan tidak disadari. Kerusakan saraf otonom perifer ini juga dapat menyebabkan hipotensi posturna, perubahan fungsi gastrointestinal, gangguan pengosongan kandung kemih disertai infeksi saluran kemih, bagi pria menyebabkan disfungsi ereksi dan impotensi (Corwing 2008).

7. Terapi farmakologi diabetes mellitus

7.1. Golongan biguanida. Mekanisme obat golongan ini adalah menghambat glukoneogenesis dan meningkatkan penggunaan glukosa di jaringan. Contoh obat golongan biguanida adalah metformin hidroklorida, fenformin dan buformin. Pemberian biguanida pada orang nondiabetik tidak menurunkan kadar gula darah, tetapi sediaan biguanida ternyata menunjukkan efek potensiasi dengan insulin (Sukandar *et al.* 2008).

7.2. Golongan sulfonilurea. Dikenal 2 generasi sulfonilurea, generasi I terdiri dari tolbutamid, tolazamid, dan klorpropamid. Generasi II yang potensi

hipoglikemik lebih besar yaitu glibenklamid, glikazid dan glimepirid (Mansjoer *et al.* 2001). Mekanisme kerja golongan obat ini sering disebut sebagai insulin sekretagogueus, kerjanya merangsang sekresi insulin dari granula sel β Langerhans. Contoh obat golongan ini adalah klorpropamid, glibenklamid, glipisid, gliklazid, glikuidon, glimepirid (Dipiro *et al.* 2015).

7.3. Golongan meglitinid. Mekanisme kerja meglitinid adalah hampir sama dengan sulfonilurea yaitu dengan memblokir ATP-sensitif K^+ Channels pada sel β pankreas untuk merangsang sekresi insulin. Obat ini kurang poten dibanding sulfonilurea, namun aksinya lebih cepat. Contoh obatnya adalah repaglinid dan netelignid (Dipiro *et al.* 2015).

7.4. Golongan thiazolidin. Mekanisme kerjanya adalah meningkatkan sensitivitas insulin pada otot dan jaringan adiposa serta menghambat glukogenesis hepatis. Contoh golongan obat ini yaitu proglitazon, resiglitazon dan troglitazon (Dipiro *et al.* 2015).

7.5. Golongan inhibitor α -glukosidase. Obat golongan ini bekerja secara kompetitif menghambat kerja *alpha glucosidase* di dalam saluran cerna, sehingga menurunkan penyerapan glukosa dan menurunkan hiperglikemia *post prandial*. Obat ini bekerja di lumen usus dan tidak menyebabkan hipoglikemia serta tidak berpengaruh terhadap kadar insulin. Contoh golongan obat ini adalah akarbose dan miglitol (Dipiro *et al.* 2015).

7.6. Golongan amilinomimetik. Obat golongan ini berperan dalam menurunkan kadar glukosa *post prandial* dengan cara mengurangi sekresi glukagon, selama makan dan memperlambat waktu pengosongan makanan di lambung. Contoh golongan obat ini adalah pramlintida (Dipiro *et al.* 2015).

7.7. Golongan agonis glukagon-like peptida 1 (GLP-1). GLP-1 merupakan salah satu hormon *incretin* yang diekresikan sebagai bentuk respon terhadap makanan dan adanya reduksi glukagon yang tidak sesuai. Aktivitas hormon tersebut dapat memicu pelepasan insulin dan mengurangi produksi glukosa oleh hati. Obat golongan ini juga dapat mengurangi waktu pengosongan lambung sehingga jika dikonsumsi pasien tidak akan merasa lapar sehingga memberikan efek penurunan berat badan dan penurunan glukosa *post prandial*

yang signifikan. Contoh golongan obat ini adalah exenatida dan liraglutida (Dipiro *et al.* 2015).

7.8. Golongan inhibitor dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4). DPP-4 merupakan enzim yang mempercepat inaktivasi hormon-hormon *incretin* seperti GLP-1. Dibutuhkan inhibitor DPP-4 untuk merangsang sekresi insulin dan mengurangi sekresi glukagon. Contoh golongan obat ini adalah sitagliptin, saxagliptin, linagliptin dan alogliptin (Dipiro *et al.* 2015).

7.9. Golongan inhibitor sodium-glucose-Co-transporter 2 (SGLT 2). Sodium-glucose-Co-transporter 2 (SGLT 2) merupakan suatu molekul pembawa yang bekerja menyerap atau mengambil glukosa di tubulus proksimal. Jika jumlah glukosa yang diserap SGLT 2 semakin banyak, akan meningkatkan derajat keparahan DM. Mekanisme kerja obat golongan ini adalah meningkatkan pengeluaran glukosa melalui urin. Contoh dari golongan obat ini adalah canagliflozin, dapagliflozin dan empagliflozin (Dipiro *et al.* 2015).

8. Terapi non farmakologi diabetes mellitus

Terapi non farmakologi pada diabetes mellitus ada berbagai cara yaitu :

8.1. Terapi gizi medis (diet). Perencanaan makan sebaiknya dengan kandungan zat gizi yang cukup disertai pengurangan total lemak terutama lemak jenuh. Dianjurkan pembatasan kalori sedang yaitu 250-500 kkal lebih mudah dari asupan rata-rata sehari (Soegondo 2013).

8.2. Olahraga. Sudah lama diketahui bahwa olahraga menimbulkan penurunan kadar gula darah yang disebabkan oleh karena meningkatnya penggunaan glukosa di daerah perifer. Ini berlaku baik pada orang normal maupun pada penderita diabetes mellitus yang ringan. Tetapi bila kadar gula darah tinggi (lebih dari 18 mmol/L=320 mg%) dan bila ada ketosis, olahraga sebaliknya akan menyebabkan keadaan diabetes lebih parah, gula dan ketonemia akan meninggi karena bertambahnya glukoneogenesis dan ketogenesis dalam hepar (Tan & Rahardja 2002).

8.3. Berhenti merokok. Nikotin dapat mempengaruhi secara buruk penyerapan glukosa oleh sel, akibatnya kadar glukosa menjadi naik (Tan dan Rahardja 2002).

A. Insulin

Insulin merupakan salah satu hormon di dalam tubuh manusia yang dihasilkan oleh sel β pulau Langerhans yang berada di dalam kelenjar pankreas. Kelenjar pankreas ini terletak di dalam rongga perut bagian atas tepatnya di belakang lambung. Insulin merupakan suatu polipeptida, sehingga dapat juga disebut protein. (Dalimartha 2005). Insulin secara kimiawi terdiri dari dua rantai peptida (A dan P) dengan masing-masing 21 dan 30 asam amino, yang saling dihubungkan oleh dua jembatan disulfida. Berat molekulnya 5700. Pada tahun 1974, sintesis totalnya ditemukan, tetapi meliputi sekitar 200 reaksi kimiawi dan sangat mahal (Tan & Rahardja 2002).

Insulin dapat meningkatkan simpanan lemak maupun glukosa (sumber energi) dalam sel sasaran khusus, serta mempengaruhi pertumbuhan sel dan fungsi medan metabolisme berbagai jaringan. Klasifikasi akhir diabetes mellitus mengidentifikasi terdapatnya suatu kelompok pasien yang hampir tidak mempunyai sekresi insulin dan kelangsungan hidupnya tergantung pemberian insulin eksogen (diabetes tipe 1). Sebagian besar penderita diabetes tipe 2 tidak memerlukan insulin eksogen untuk kelangsungan hidupnya, tetapi banyak memerlukan suplemen eksogen dari sekresi endogen untuk mencapai kesehatan yang optimum (Katzung 2002).

B. Stress Oksidatif pada Diabetes Mellitus

Stress oksidatif didefinisikan sebagai suatu keadaan dimana terjadi ketidakseimbangan antara prooksidan antioksidan di dalam tubuh (Power & Jacson 2008). Ketidakseimbangan ini dikarenakan adanya ketidakseimbangan antara produksi radikal bebas dengan sistem pertahanan antioksidan didalam tubuh (Finaund 2006).

Pada stress oksidatif terjadi peningkatan produksi dan penurunan kemampuan eliminasi molekul-molekul yang bersifat sangat reaktif di dalam tubuh seperti *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan *Reactive Nitrogen Species* (RNS). Produksi yang berlebih ini akan mengakibatkan keadaan patologik seperti kerusakan protein, lipid dan DNA (Johansen 2005).

Pada diabetes terdapat tiga jalur munculnya stress oksidatif, yaitu autooksidasi glukosa, glikasi protein nonenzimatik, dan jalur poliol sorbitol (aldose reduktase).

1. Autooksidasi glukosa.

Proses autooksidasi glukosa dikatalisis oleh senyawa logam dalam jumlah kecil seperti besi dan seng. Hasil katalisis tersebut adalah senyawa oksigen reaktif. Autooksidasi glukosa terjadi pada fase I proses glikasi nonenzimatik pada protein yang secara alamiah masih bersifat reversibel. Fase ini merupakan sumber hidrogen peroksida yang mampu menghambat CuZn SOD. Selain hidrogen peroksida, radikal superoksida juga dihasilkan oleh proses autooksidasi glukosa tersebut serta terkait dengan pembentukan protein glikasi dalam plasma penderita diabetes. Akibat yang ditimbulkan berupa peningkatan aktivitas radikal superoksida serta kerusakan enzim superoksida dismutase (Soesilowati 2003 & Droge 2002).

2. Glikasi protein nonenzimatik.

Pada keadaan hiperglikemia, produksi berbagai pereduksi antara lain glukosa, glukosa-6-fosfat, dan fruktosa akan meningkat melalui proses glikolisis dan jalur poliol. Glukosa sebagai gula pereduksi dapat menjadi agen yang bersifat toksik. Sifat toksik tersebut disebabkan oleh kemampuan kimiawi gugus karbonil aldehid yang dimilikinya. Meskipun sebagian besar keberadaan gula pereduksi dalam larutan sebagai struktur cincin nonaldehid, glukosa dalam bentuk rantai lurus merupakan aldehid (Rahbani-Nobar *et al.* 1999). Aldehid merupakan senyawa yang mampu berikatan secara kovalen sehingga terjadi modifikasi protein. Modifikasi protein dapat dibangkitkan dalam tubuh melalui berbagai mekanisme enzimatik dan nonenzimatik (Anderson *et al.* 1999).

Selain glukosa, semua jenis gula pereduksi juga mampu menyelenggarakan reaksi glikasi pada bermacam protein. Selain protein, target kerusakan lain adalah lipid-amino seperti *fosfatidiletanolamin*, dan DNA (Rahbani-Nobar *et al.* 1999). Reaksi pengikatan aldehid pada protein dikenal sebagai reaksi glikasi. Hewan dengan diabetes, proses glikasi dapat teramati secara luas pada berbagai organ dan jaringan termasuk ginjal, hati, otak, paru dan

saraf (Oldfield *et al.* 2001). Secara keseluruhan, perubahan kimia ini dikenal sebagai reaksi Maillard (Beckman *et al.* 2001).

Reaksi Maillard dapat terjadi pada kondisi penuaan fisiologis *in vivo* sebaik kondisi *in vitro* serta meningkat pada keadaan hiperglikemia (Oldfield *et al.* 2001 & Ueno *et al.* 2002). Selain itu reaksi maillard juga berkaitan dengan komplikasi kronik DM. Reaksi ini secara umum terdiri atas 4 tahap, meliputi kondensasi nonenzimatik gula pereduksi, aldehid atau ketosa dengan gugus amino bebas dari protein atau asam nukleat membentuk glikosilamin. Reaksi ini dikenal sebagai fase satu serta secara alamiah bersifat reversibel dan terjadi dalam beberapa jam (kurang dari 24 jam). Selanjutnya pada fase kedua akan terjadi penataan ulang glikosilamin menjadi produk Amadori. Reaksi ini terjadi akibat kadar glukosa yang masih tinggi dalam waktu lebih dari 24 jam. Produk Amadori tersebut bersifat toksik bagi jaringan namun masih reversible. Kadar produk Amadori pada sejumlah protein meningkat sebanding dengan derajat hiperglikemia pada DM. Kemudian pada fase ketiga, penataan ulang dan dehidrasi berganda produk Amadori menjadi amino atau senyawa karbonil reaktivitas tinggi seperti *3-deoxyglucosane*. Fase terakhir reaksi antara senyawa karbonil dengan gugus amino lain dilanjutkan proses penataan ulang membentuk beragam *advance glycosylation end products* (AGE-product/AGEs) sebagai petunjuk *cross linking* dan *browning* pada protein (Niwa *et al.* 1997; Simanjuntak dan Sudaryanti 1998; Carr dan Frei 1999; Soesilowati 2003).

AGEs merupakan salah satu produk penanda modifikasi protein sebagai akibat reaksi gula pereduksi terhadap asam amino. Akumulasi AGEs di berbagai jaringan merupakan sumber utama radikal bebas yang mampu berperan dalam peningkatan stress oksidatif, serta terkait dengan patogenesis komplikasi diabetes mirip pada penuaan yang normatif. Pada diabetes, akumulasi AGEs secara umum mempercepat terjadinya aterosklerosis, nefropati, neuropati, retinopati, serta katarak. Pengikatan AGEs terhadap reseptor makrofag spesifik (RAGE) mengakibatkan sintesis sitokin dan faktor pertumbuhan serta peningkatan stress oksidatif (Shoda *et al.* 1997; Carr dan Frei 1999; Droge 2002; Ueno *et al.* 2002; Beckett dan Kalsi 2003).

3. Jalur poliol-sorbitol (aldose reduktase).

Pada normoglikemia, sebagian besar glukosa seluler mengalami fosforilasi menjadi glukosa-6-fosfat oleh enzim heksokinase. Bagian kecil dari glukosa yang tidak mengalami fosforilasi memasuki jalur poliol, yakni jalur alternatif metabolisme glukosa (Ueno *et al.* 2002). Melalui jalur ini, glukosa dalam sel dapat diubah menjadi sorbitol dengan bantuan enzim aldose reduktase (AR) (Nishimura 1998). Enzim aldose reduktase dapat ditemukan pada sejumlah jaringan mamalia termasuk lensa dan retina. Enzim tersebut mengkonversi glukosa menjadi polialkohol sorbitol dan retina. Enzim tersebut mengkonversi glukosa menjadi polialkohol sorbitol melalui reduks gugus aldehid glukosa (Rahbani-Nobar *et al.* 1999).

Dalam keadaan normal, konsentrasi sorbitol di dalam sel rendah. Akan tetapi, apabila terjadi keadaan hiperglikemia konsentrasi sorbitol meningkat. Sorbitol dengan bantuan enzim sorbitol dehydrogenase (SDH), akan diubah menjadi fruktosa. Degradasi sorbitol ini berjalan lambat sehingga sorbitol menumpuk dalam sel, sehingga dapat menyebabkan peningkatan tekanan osmotik dan selanjutnya dapat merusak sel (Nishimura 1998).

Masuknya substrat (substrat flux) melalui jalur poliol, selain dapat meningkatkan kada sorbitol dan fruktosa intraseluler, juga menurunkan rasio NADPH terhadap NADP⁺. Selain itu, rasio NADH terhadap NAD⁺ sitosolik juga menurun. Berkurangnya NADPH di dalam sel akibat meningkatnya AR dapat menghambat aktivitas enzim lain yang membutuhkan NADPH.

C. Antioksidan

Antioksidan adalah senyawa-senyawa yang mampu menghilangkan, membersihkan, menahan efek radikal. Antioksidan menstabilkan radikal bebas dengan melengkapi kekurangan elektron yang dimiliki radikal bebas, selain itu antioksidan juga berguna untuk mengatur agar tidak terjadi proses oksidasi berkelanjutan di dalam tubuh (Selawa *et al.* 2013).

Tubuh manusia menghasilkan senyawa antioksidan, tetapi tidak cukup kuat untuk berkompetensi dengan radikal bebas yang dihasilkan setiap harinya

oleh tubuh sendiri. Kekurangan antioksidan dalam tubuh membutuhkan asupan dari luar. Sebenarnya, antioksidan juga berkompetensi sesamanya sehingga membutuhkan campuran yang cukup tepat (Hernani & Rahardjo 2005).

Antioksidan digolongkan berdasarkan sumbernya dan berdasarkan mekanisme kerjanya. Berdasarkan sumbernya antioksidan dibedakan menjadi antioksidan alami dan antioksidan sintetis. Berdasarkan mekanisme kerjanya antioksidan primer, antioksidan sekunder dan antioksidan tersier.

1. Penggolongan antioksidan

1.1. Antioksidan primer. Pembentukan senyawa radikal bebas yang baru dapat dicegah oleh jenis antioksidan primer. Antioksidan tersebut mengubah radikal bebas menjadi molekul yang berkurang dampak negatifnya, sebelum radikal bebas itu bereaksi. Antioksidan primer seperti enzim GPx (Glutation peroksidase) yang berfungsi sebagai pelindung hancurnya sel-sel dalam tubuh dan mencegah peradangan karena radikal bebas. Enzim GPx ada di dalam tubuh kita dimana kerjanya membutuhkan bantuan gizi atau mineral lainnya seperti mangan, seng dan tembaga.

1.2. Antioksidan sekunder. Fungsi jenis ini adalah menangkap senyawa serta menghentikan terjadinya reaksi yang berantai dalam pembentukan radikal bebas. Contoh antioksidan sekunder yaitu vitamin E (alfa tokoferol), vitamin C (asam askorbat), betakaroten dan kurkuminoid.

1.3. Antioksidan tersier. Radikal bebas menyebabkan kerusakan sel dan jaringan. Contoh enzim yang memperbaiki DNA pada inti sel adalah metionin sulfoksida reduktase yang dapat mencegah terjadinya penyakit kanker yang berperan dalam perbaikan biomolekul yang disebabkan oleh radikal bebas (Winarsi 2007).

2. Jenis-jenis antioksidan

2.1. Antioksidan endogen. Antioksidan endogen yaitu sejumlah komponen protein dan enzim yang disintesis dalam tubuh yang berperan dalam menangkali oksidasi oleh radikal bebas yang terdiri dari katalase, superoksida dismutase, serta protein yang berikatan dengan logam seperti transferin dan seruloplasmin. Antioksidan endogen dibagi menjadi 2

kelompok antioksidan enzimatis dan antioksidan nonenzimatis. Antioksidan enzimatis seperti enzim superoksida dismutase (SOD), katalase dan glutathion peroksidase (GPx). Sedangkan antioksidan nonenzimatis dibagi menjadi 2 kelompok lagi yaitu antioksidan larut lemak seperti tokoferol, karotenoid, flavonoid, quinon, bilirubin dan antioksidan larut air seperti asam askorbat, asam urat, protein pengikat logam, dan protein pengikat heme.

2.2. Antioksidan eksogen. Antioksidan eksogen bersumber dari makanan terdiri atas tokoferol (vitamin E), asam askorbat (vitamin C), karotenoid dan flavonoid. Antioksidan jenis eksogen ini dapat dimodifikasi dengan makanan dan suplemen (Winarsi 2007).

3. Radikal bebas

Menurut Widodo (2013) radikal bebas adalah suatu atom atau molekul yang sangat reaktif dengan elektron yang tidak memiliki pasangan. Karena secara kimia molekulnya tidak berpasangan, maka radikal bebas cenderung untuk bereaksi dengan molekul sel tubuh. Beberapa komponen tubuh yang rentan terhadap serangan radikal bebas antara lain DNA, membran sel, protein dan lipid. Radikal bebas dapat didefinisikan sebagai molekul atau senyawa yang keadaanya bebas dan mempunyai satu atau lebih elektron bebas yang tidak berpasangan. Elektron dari radikal bebas yang tidak berpasangan ini sangatlah mudah menarik elektron dari molekul lainnya sehingga radikal bebas tersebut menjadi lebih reaktif (Hernani & Rahardjo 2005).

Radikal bebas mencari reaksi-reaksi agar dapat memperoleh kembali elektron pasangannya. Serangkaian reaksi dapat terjadi yang menghasilkan serangkaian radikal bebas, setelah itu radikal bebas dapat mengalami tabrakan kaya energi dengan molekul lain yang merusak ikatan di dalam molekul. Pada akhirnya, radikal bebas dapat merusak membran sel, retikulum endoplasma atau DNA, kesalahan DNA akibat radikal bebas diduga berkontribusi terhadap perkembangan beberapa jenis kanker. Diduga pula bahwa sel endotel yang melapisi pembuluh darah dapat rusak akibat radikal bebas yang dihasilkan selama metabolisme normal lipid yang mengakibatkan aterosklerosis (Widodo 2013).

Tubuh terus menerus membentuk radikal oksigen. Radikal bebas juga terbentuk akibat pengaruh respon luar tubuh seperti polusi udara, sinar ultra violet, dan asap rokok (Khlifi *et al.* 2005). Radikal bebas sebenarnya penting bagi kesehatan dalam memerangi peradangan, membunuh bakteri, dan mengembalikan tonus otot polos pembuluh darah dan organ-organ dalam tubuh kita. Radikal bebas yang dihasilkan melebihi batas proteksi antioksidan seluler, maka akan menyerang sel itu sendiri. Struktur sel yang berubah turut merubah fungsinya, yang akan mengarah pada proses timbulnya penyakit (Sauriasari 2006).

4. Mekanisme kerja antioksidan

Mekanisme antioksidan dalam menghambat oksidasi atau menghentikan reaksi berantai pada radikal bebas dari lemak yang teroksidasi, dapat disebabkan oleh empat mekanisme reaksi, yaitu pelepasan hidrogen dari antioksidan, pelepasan elektron dari antioksidan, adisi lemak ke dalam cincin aromatik pada antioksidan dan pembentukan senyawa kompleks antara lemak dan cincin aromatik dari antioksidan (Ketaren 1986).

Antioksidan dapat dikelompokkan menjadi tiga kelompok berdasarkan mekanisme reaksinya, yaitu antioksidan primer, sekunder dan tersier. Antioksidan primer disebut juga antioksidan endogenous atau enzimatis. Suatu senyawa dikatakan sebagai antioksidan primer apabila dapat memberikan atom hidrogen secara cepat kepada radikal, kemudian radikal antioksidan yang terbentuk segera menjadi senyawa yang lebih stabil. Enzim tersebut menghambat pembentukan radikal bebas dengan cara memutus reaksi berantai (polimerisasi), kemudian mengubahnya menjadi produk yang lebih stabil. Antioksidan sekunder disebut juga sebagai antioksidan eksogeneus atau nonenzimatis. Antioksidan kelompok ini juga disebut sistem pertahanan preventif, yaitu terbentuknya senyawa oksigen reaktif dihambat dengan cara pengkelatan metal atau dirusak pembentukannya dengan cara memotong reaksi berantai dari radikal bebas atau dengan cara menangkapnya. Kelompok antioksidan tersier meliputi sistem DNA-*repair* dan metionin sulfoksida reduktase. Enzim-enzim ini berfungsi dalam perbaikan biomolekuler yang rusak akibat reaktivitas radikal bebas. Kerusakan DNA yang tereduksi senyawa

radikal bebas dicirikan oleh rusaknya struktur pada gugus non-basa maupun basa (Winarsi 2007).

Radikal bebas dapat berkurang dan diubah menjadi air dengan kerjasama tiga enzim antioksidan utama/antioksidan endogen yaitu SOD, CAT dan GPx. SOD mengkatalis O_2 ke H_2O_2 (langkah pertama), selanjutnya catalase dan glutathion peroksidase mengubah H_2O_2 menjadi H_2O oleh dua jalur yang berbeda. Jika tidak dicegah maka radikal hidroksil dari hidroperoksida akan mengakibatkan kerusakan oksidatif sel seperti kerusakan DNA, karboksilasi dari protein dan lipid peroksidasi, termasuk lipid di membran mitokondria. Sehingga jalur kerusakan oksidatif ini akan berakhir kepada kematian selular (Moron & Cortazan 2012).

D. Metode Uji Antidiabetes

1. Metode uji toleransi glukosa

Pengujian dilakukan dengan memberikan bahan glukosa untuk melihat pengaruh terhadap toleransi glukosa. Prinsip metode ini adalah hewan uji dipuaskan selama 16-20 jam tetapi tetap diberi minum, kemudian diambil cuplikan darah vena lalu diberikan sediaan obat yang diuji diberikan larutan glukosa secara oral. Pengambilan cuplikan darah vena diulangi setelah perlakuan pada waktu-waktu tertentu (Etuk 2010).

2. Metode induksi senyawa diabetogenik

2.1. Streptozotisin dan nikotinamid. Diabetogenik contohnya streptozotocin (STZ) merupakan antibiotik antineoplastik berasal dari *Streptomyces achromogenes* atau sintesis yang dapat berefek pada metabolisme glukosa (Martindale 1989). STZ digunakan untuk menginduksi DM tipe 1 atau DM tipe 2 pada hewan uji (Szkudelski 2001). Pada tikus dan anjing, STZ dosis 50 mg/kg secara IV dapat menginduksi DM sedangkan dosis 40mg/kg berulang secara IP dapat menginduksi DM tipe 1 (Martindale 1989).

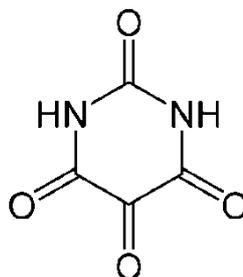
STZ merupakan analog nitrosourea dimana bagian N-methyl N nitrosourea (MNU) terkait dengan carbon hexose. Aksi toksik STZ bersifat alkilasi DNA. Nitrosourea biasanya lipofil dan serapan jaringan melewati membran plasma berlangsung cepat. STZ selektif terakumulasi dalam sel β pankreas melalui

glukosa transporter GLUT2 afinitas rendah dalam membran plasma (Lenzen 2008; Elsner M *et al* 2000; Schnedl 1994).

STZ menyebabkan toksisitas sel β pankreas karena memiliki GLUT2 lebih banyak dan merupakan sumber radikal bebas (Bedoya *et al* 1996). STZ menghambat siklus kreb, menurunkan produksi ATP mitokondria, selanjutnya menghambat sekresi insulin yang diinduksi glukosa (Lenzen 2007; Szkudelski 2001).

NA atau vitamin B3 adalah vitamin yang larut dalam air, sebagai penghambat enzim poly ADP-ribose polymeras (PARP). NA merupakan prekursor biokimia dari *nikotinamid adenine dinukleotida* (NAD). NA berperan untuk perbaikan status pada energi pada jaringan iskhemik, sebagai antioksidan, perbaikan metabolisme dan penghambat apoptosis. Hal ini membuatnya memiliki potensi untuk terapi IDDM. NA tidak memiliki efek samping dan bermanfaat untuk menunda awal mula IDDM. Terapi pre diabetes dengan NA memperbaiki metabolisme DM. NA melindungi sel β dari paparan sitotoksik STZ, melindungi dari radikal bebas, stress oksidatif, memperbaiki syaraf dan mengurangi volume infark pada iskhemik secara *in vivo*. Mekanisme pasti aksi NA dalam DM masih dalam penelitian (Alensi FQ 2009). NA dan thymidine menghambat poly ADP ribose sintetase. Hal ini menyebabkan penurunan radikal hidroksi yang bereaksi dengan DNA. NA menunjukkan perannya sebagai radikal hidroksi *scavenger* (Ledoux 1988).

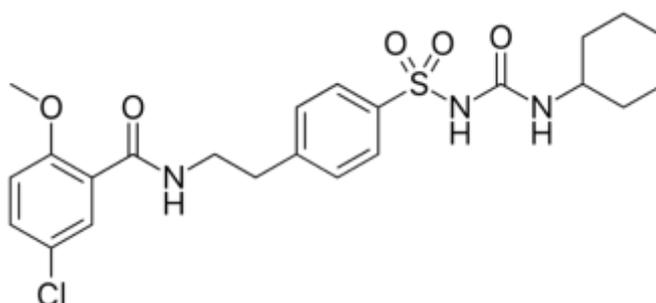
2.2. Induksi aloksan. Aloksan adalah suatu substrat yang secara struktural adalah derivat pirimidin sederhana. Aloksan diperkenalkan sebagai hidrasi aloksan pada larutan encer. Aloksan murni diperoleh dari oksidasi asam urat oleh asam nitrat. Aloksan merupakan bahan kimia yang digunakan untuk menginduksi diabetes pada binatang percobaan. Aloksan monohidrat untuk menginduksi diabetes melitus dengan mekanisme menghancurkan sebagian (parsial) sel β pulau Langerhans. Pemberian aloksan adalah dengan cara yang tepat menghasilkan kondisi diabetik eksperimental (hiperglikemik) pada binatang percobaan (Yuriska 2009).



Gambar 2. Struktur aloksan.

Sebagai diabetogenik, aloksan dapat digunakan secara intravena, intraperitoneal dan subkutan menggunakan 2-3 kali dosis intravena (Nugroho 2006). Berdasarkan penelitian Zada (2009) dosis 125 mg/kg bb secara intraperitoneal dapat mengakibatkan hiperglikemik. Yuriska (2009) dengan dosis 125 mg/kg bb secara intraperitoneal dapat mengakibatkan diabetes pada tikus galur wistar.

E. Glibenklamid



Gambar 3. Struktur glibenklamid

1. Indikasi dan kontraindikasi

Glibenklamid diindikasikan pada pengobatan diabetes melitus tipe 2 onset maturitas stabil dan tidak terkomplikasi ringan atau tidak parah, yang tidak dapat diobati hanya dengan diet saja. Glibenklamid dikontraindikasikan pada wanita hamil dan menyusui, porfiria, dan ketoasidosis. Tidak boleh diberikan sebagai obat tunggal pada penderita yang kebutuhan insulinnya tidak stabil, dan diabetes melitus berat (Depkes 2005).

2. Dosis dan aturan pakai

Pengobatan dengan glibenklamid dimulai dari dosis rendah (2,5 mg) diberikan pada pagi hari, sedangkan profil mingguan glukosa serum dipantau. Dosis permulaan 1 kali sehari 2,5-5 mg, bila perlu dinaikkan setiap minggu sampai maksimal 2 kali sehari 10 mg (Tjay & Raharja 2002).

3. Farmakokinetika

Diberikan peroral, obat-obatan ini terikat pada protein serum dimetabolisme di hati dan dieksresikan di hati atau ginjal (Myeck *et al.* 2001). Metabolismenya di hepar, pada pemberian dosis tunggal hanya 25% metabolitnya dieksresikan melalui urin (Gunawan 2009).

4. Mekanisme kerja

Glibenklamid bekerja dengan menghambat *ATP-Sensitive pottaasium channel* di sel β pankreas, sehingga memantau untuk mengurangi jumlah gula dalam darah orang dengan diabetes tipe 2. Mengurangi kadar glukagon dalam serum, dan meningkatkan pengikatan insulin pada jaringan target dan reseptor (Myeck *et al.* 2001).

4. Efek samping

Glibenklamid mempunyai efek samping antara lain : gejala saluran cerna berupa mual, diare, sakit perut, hiper sekresi asam lambung, di daerah jantung. Gejala susunan saraf pusat berupa vertigo, menimbulkan gejala hipertiroidisme dan ikterus obstruktif. Hipoglikemia dapat terjadi pada penderita yang tidak mendapat dosis tepat, tidak makan cukup, atau dengan gangguan fungsi hati atau ginjal (Sukandar *et al.* 2008).

F. Metode Analisa Kadar Glukosa Darah

Macam-macam metode analisa kadar glukosa dalam darah adalah sebagai berikut :

1. Metode analisa kadar glukosa darah dengan glukometer

Kadar glukosa darah ditetapkan dengan menggunakan alat Glucometer (GlucoDr Biosensor AGM-2100). Cuplikan darah yang diambil dari vena lateralis ekor tikus dalam jumlah sangat sedikit yang berkisar hanya 1 μ l disentuhkan dalam

test strip, kemudian alat tersebut akan segera mengukur kadar glukosa darah setelah strip terisi oleh darah.

1.1 Prosedur penggunaan glukometer. Prosedur penggunaan glukometer adalah masukkan *check strip* untuk validasi alat dan mengetahui kondisi alat glukometer, dimana alat dinyatakan valid jika pada layar muncul tulisan “OK”, kemudian set kode alat dengan cara mencocokkan kode nomor yang muncul pada layar *GlucOdr test meter* dengan yang tertera pada tabung wadah *GlucOdr strip*. *Test strip* dimasukkan ke lubang alat *GlucOdr test meter*, ambil sampel darah dengan *GlucOdr lancing device*, tempelkan darah pada *test strip*, maka darah akan otomatis terserap ke dalam strip, pastikan test strip terisi penuh. Layar akan memunculkan angka 11, kemudian alat akan segera mengukur dengan menghitung mundur dari angka 11 sampai 1 dan akan keluar hasil pengukuran kadar glukosa darah. Pengukuran selanjutnya digunakan *test strip* yang baru.

1.2. Prinsip glukometer. Prinsip glukometer yaitu sampel darah akan masuk ke dalam strip melalui aksi kapiler. Glukosa yang ada dalam darah akan bereaksi dengan glukosa oksidase dan kalium ferisianida yang ada dalam strip dan akan dihasilkan kalium ferisianida. Kalium ferisianida yang dihasilkan sebanding dengan konsentrasi glukosa yang ada dalam sampel darah. Oksidasi kalium ferisianida akan menghasilkan muatan listrik yang akan diubah oleh glukometer untuk ditampilkan sebagai konsentrasi glukosa pada layar.

β -D-Glukosa + kalium ferisianida $\xrightarrow{\text{glukosa}}$ oksidase as. Glukonat + Kalium ferisianida

Kalium ferisianida $\xrightarrow{\text{oksidasi}}$ kalium ferisianida + e⁻ (Linghuat 2008).

2. Metode GLUC-DH (*Glucose Dehydrogenase*)

GLUC-DH adalah sebuah metode rutin enzimatik yang dibedakan dari yang lain oleh kespesifikannya yang tinggi, kepraktisan dan keluwesannya. Pengukuran dilakukan pada daerah UV. Prinsip metode ini adalah glucose dehydrogenase mengkatalisa oksidasi dari glucose menurut persamaan berikut :



Metode Gluc-DH dapat digunakan pada bahan sampel yang dideproteinisasi atau yang tidak dideproteinisasi, serta untuk hemolisate (Merck 1987).

3. Metode GOD-PAP

Metode GOD-PAP yaitu reaksi kolorimetrik-enzimetik untuk pengukuran pada daerah cahaya yang terlihat oleh mata. Prinsip dari metode ini adalah glucose oxidase (GOD) mengkatalisa oksidase dari glucose menurut persamaan berikut :

Glukosa + O₂ + H₂O $\xrightarrow{\text{GOD}}$ asam glukonat + H₂O₂ (2) Hidrogen peroksida yang terbentuk bereaksi dengan 4-aminoantipyrin dan 2,4-dichlorohenol dengan adanya peroxidase (POD) dan menghasilkan antipirylquinonimine, yaitu suatu zat warna merah. Jumlah zat warna yang terbentuk ini sebanding dengan konsentrasi glukosa (Merck 1987).

4. Metode O-Toluidine.

Prinsip metode ini adalah glucose bereaksi dengan o-toluidine dalam asam asetat panas dan menghasilkan senyawa berwarna hijau yang ditemukan secara fotometris. Metode o-toluidine dapat digunakan untuk sampel yang dideproteinisasi maupun yang tidak dideproteinisasi (Merck 1987).

G. Hewan Uji

Hewan uji adalah setiap hewan yang dipergunakan pada sebuah penelitian biologis dan biomedis yang dipilih berdasarkan syarat atau standar dasar yang diperlukan dalam penelitian tersebut. Dalam memperlakukan hewan uji untuk penelitian diperlukan pengetahuan yang cukup mengenai berbagai aspek tentang sarana biologis, dalam hal penggunaan hewan percobaan laboratorium.

1. Sistematika hewan uji

Sistematika tikus menurut DepKes (2009), sebagai berikut :

| | |
|-------------|---------------|
| Dunia | : Animalia |
| Filum | : Chordata |
| Sub Filum | : Vertebrata |
| Classis | : Mamalia |
| Sub classis | : Plasentalia |
| Orde | : Rodentia |
| Familia | : Muridae |
| Genus | : Rattus |

Species : *Rattus norvegicus*.

2. Karakteristik utama tikus putih

Tikus putih suhu tubuh normal 37,5 °C dan aktivitasnya nokturnal (pada malam hari). Jika dipegang dengan cara yang benar tikus tenang dan mudah ditangani. Tikus yang dibiakkan di laboratorium lebih cepat dewasa dan lebih mudah berkembang biak, berat badan mempengaruhi antara tikus biakkan dan tikus liar (Smith dan Mangoenwidjojo 1998).

H. Histopatologi Organ Pankreas

1. Pengertian Histopatologi

Histopatologi merupakan studi tentang manifestasi struktur penyakit di bawah cahaya mikroskop. Pada histopatologi dapat dibedakan menjadi histopatologi jaringan normal, variasi proses penyakit dan perubahan-perubahan yang mungkin timbul sebagai hasil dari penelitian jaringan penyakit yang dilakukan.

Pemeriksaan histopatologi bertujuan untuk mengetahui perubahan-perubahan yang terjadi pada pankreas tikus yang mengalami hiperglikemik setelah induksi aloksan (Rahayu 2004).

2. Struktur dan anatomi pankreas

Pankreas adalah suatu kelenjar eksokrin sekaligus juga endokrin, mempunyai konsistensi yang lunak karena banyak mengandung jaringan dan dibagi menjadi beberapa bagian yaitu koput, korpus dan kaudadimana memiliki berat rata-rata 80 gram.

Secara fisiologis fungsi pankreas dapat bertindak sebagai kelenjar eksokrin dan endokrin. Fungsi endokrin pankreas dilakukan oleh sekelompok sel yang disebut pulau *Langerhans* yang memproduksi hormon insulin dan glukagon yang penting dalam metabolisme karbohidrat. Fungsi eksokrin dilakukan oleh kelenjar tubuloacinar, pankreas mensekresi 500-1.200 ml getah pankreas setiap hari ke duodenum (Katzung 2012).

Pulau Langerhans terdiri dari tiga sel utama yakni sel alfa, sel beta dan sel delta yang dapat dibedakan satu sama lain melalui ciri morfologi dan

pewarnaannya. Sel beta mencakup 60% dari sel pulau *Langerhans*, sel ini berada di bagian tengah dari setiap pulau dan mensekresikan insulin dan amilin. Sel alfa yang mencakup 25% dari seluruh sel, mensekresikan glukagon, sedangkan seldelta yang mencakup 10% dari seluruh sel mensekresikan somasostatin. Paling sedikit terdapat satu jenis sel lain yang disebut sel PP yang terdapat dalam jumlah yang kecil pada pulau *Langerhans* yakni polipeptida pankreas. Hubungan yang erat antara berbagai jenis sel yang terdapat dalam pulau *Langerhans* memungkinkan komunikasi dari sel-sel dan pengaturan secara langsung sekresi berbagai jenis hormon oleh hormon lainnya (Guyton & Hall 2006).

3. Kerusakan pankreas

Pada hewan percobaan yang diinduksi dengan aloksan akan terjadi pembentukan radikal bebas dan radikal aloksan melalui metabolisme oksidasi reduksi. Radikal ini mengakibatkan kerusakan sel beta pankreas (Suarsana *et al.* 2010). Perubahan pada pankreas dapat berupa:

3.1. Berkurangnya jumlah dan ukuran islet. Hal ini paling sering terjadi pada DM tipe 1, terutama pada penyakit yang berkembang cepat. Sebagian besar islet tampak kecil, tidak menonjol dan sulit ditemukan. Pada DM tipe 2, kerusakan sel beta terjadi belakangan dan biasanya tidak lebih dari 20-50%.

3.2. Degranulasi sel beta yang sudah rusak. Hal ini lebih sering terjadi pada pasien DM tipe 1 yang baru didiagnosis, saat masih terdapat beberapa sel beta.

3.3. Peningkatan jumlah dan ukuran islet. Hal ini merupakan gambaran khas pada neonatus nondiabetes yang lahir dari ibu diabetes. Diperkirakan sel islet janin mengalami hiperplasia sebagai respon terhadap ibu hiperglikemik (Kumar 2007).

4. Histopatologi pankreas

Kerusakan pankreas yang terjadi akibat diabetes mellitus dapat dilihat pada perubahan morfologi pulau Langerhans, baik diameter, jumlah pulau, jumlah sel endokrin dan presentase nekrosis sel yang terjadi. Penurunan massa sel beta pankreas dapat disebabkan oleh kematian sel akibat efek toksik glukosa darah yang berlebih dalam waktu yang lama (Ridwan *et al.* 2012). Kematian sel dapat

terjadi karena stress oksidatif yang disebabkan karena peningkatan kadar kalsium intraseluler dan peningkatan beban produksi insulin oleh sel beta pankreas sebagai stimulus terhadap hiperglikemia (Farid *et al.*2014).

4.1. Jumlah pulau Langerhans. Hewan percobaan DM akan mengalami penurunan jumlah pulau Langerhans dibandingkan dengan hewan percobaan normal. Apabila jaringan pankreas normal diamati pada hewan percobaan, maka per lapang pandang pankreas ditemukan lebih dari dua buah pulau Langerhans. Sedangkan pada hewan percobaan DM tipe 2, kadang-kadang tidak satupun pulau Langerhans ditemukan (Andayani 2003).

4.2. Nekrosis. Nekrosis adalah kematian sel akibat kerusakan fatal yang ditandai dengan kerusakan struktur dan fungsi sel secara menyeluruh yang diikuti dengan lisisnya sel dan peradangan jaringan sehingga terdapat ruang-ruang kosong pada pulau Langerhans (Nurdiana 1998). Nekrosis terjadi setelah suplai darah hilang atau setelah terpapar toksin yang ditandai dengan pembekakan sel, denaturasi protein dan kerusakan organel yang dapat menyebabkan disfungsi berat jaringan (Kumar *et al.*2007). Nekrosis membuat perubahan terutama terletak pada inti. Nekrosis memiliki tiga pola yaitu piknosis merupakan penyusutan atau pengerutan inti, karioreksis inti terfragmentasi yaitu inti yang terbagi atas fragmen-fragmen dan kariolisis yaitu pemudaran kromatin basofil akibat aktivase DNase (Lestari 2011).

5. Metode pembuatan preparat histopatologi

Metode pembuatan preparat histopatologi menggunakan pewarnaan hematoxylin eosin (HE). Pewarnaan hematoxylin eosin adalah jenis pewarnaan yang sering digunakan. Prosedur ini digunakan dalam proses pembuatan preparat histopatologi dari berbagai spesies hewan sakit atau mati yang memerlukan pemeriksaan histopatologi untuk memperkuat diagnosis hewan yang bersangkutan (Muntiha 2001). Pada pewarnaan HE, digunakan dua macam zat warna yaitu hematoxylin yang berfungsi untuk memulas inti sel dan memberikan warna biru (basofilik), serta eosin yang digunakan untuk memulas sitoplasma sel dan jaringan penyambung dan memberikan warna merah muda dengan nuansa yang berbeda (Jusuf 2009). Penggunaan jaringan pankreas dengan

pewarnaan HE adalah morfologi umum jaringan pankreas meliputi keadaan sel-sel pada pulau Langerhans dan sel-sel sinar, adanya peradangan serta menghitung jumlah pulau Langerhans per lapang pandang (Uray 2009).

I. Landasan Teori

Diabetes mellitus (DM) sebagai salah satu penyakit yang berhubungan dengan radikal bebas merupakan penyakit gangguan metabolisme yang ditandai dengan hiperglikemia yang berhubungan dengan abnormalitas metabolisme karbohidrat, lemak dan protein yang disebabkan oleh penurunan sekresi insulin atau penurunan sensitivitas insulin, atau keduanya dan menyebabkan komplikasi kronis mikrovaskular, makrovaskular, dan neuropati (Dipiro *et al.* 2009).

Pada penderita DM terjadi perubahan histopatologi pulau Langerhans yang disebabkan oleh kondisi hiperglikemik pada penderita diabetes mellitus. Hal tersebut terjadi karena hiperglikemia pada penderita dapat memicu terjadinya pembentukan *reactive oxygen spesific* yang dapat menyebabkan stress oksidatif dan mempengaruhi pankreas (Setiawan & Suhartono 2005).

Salah satu tanaman yang berpotensi sebagai antidiabetes adalah daun sambung nyawa yang telah digunakan secara empiris untuk pengobatan diabetes, antihipertensi, antivirus herpes simplek, antioksidan, antiinflamasi, antimikroba, antihipertensi dan kardioprotektif. Daun sambung nyawa mengandung flavonoid, saponin, tanin dan triterpenoid. Flavonoid yang memerankan peran penting dalam pengobatan diabetes dan pencegahan komplikasinya (Mou & Dash 2016).

Ekstrak etanol daun sambung nyawa dapat digunakan untuk mengobati penyakit diabetes militus, mekanisme penyembuhan penyakit diabetes melitus dengan adanya flavonoid yang berperan secara signifikan meningkatkan aktivitas enzim antioksidan dan mampu meregenerasi sel-sel β pankreas yang rusak sehingga defisiensi insulin dapat diatasi dan dapat memperbaiki sensitifitas reseptor insulin. Flavonoid bekerja dengan cara menghambat enzim alfa amilase dan alfa glukosidase yang berfungsi menguraikan karbohidrat menjadi monosakarida yang dapat diserap oleh usus. Penghambatan pada kedua enzim ini mengakibatkan terganggunya proses pemecahan karbohidrat menjadi

monosakarida sehingga tidak dapat diserap oleh usus. Dengan demikian, kadar gula darah tidak meningkat setelah mengkonsumsi makanan atau minuman yang mengandung gula atau senyawa yang dapat dipecah menjadi gula. Efek inilah yang diduga dapat menurunkan kadar gula darah pada penderita diabetes mellitus (Sofia 2011).

Mekanisme antioksidan dari alkaloid juga berperan dalam memperbaiki kerusakan sel β pankreas adalah menstabilkan radikal bebas dengan melengkapi kekurangan elektron yang memiliki radikal bebas dan menghambat terjadinya reaksi berantai dari pembentukan radikal bebas yang dapat menimbulkan stres oksidatif (Zubaidah & Rosdiana 2016).

Gambaran histopatologi pankreas pada kelompok tikus yang normal adalah kondisi pulau Langerhans sel pankreas dalam keadaan relatif baik yang ditandai dari kondisi Pulau Langerhans yang relatif rapat. Sedangkan pada kelompok tikus diabetes, kondisi pulau Langerhans mengalami kerusakan yang ditandai dengan adanya ruang-ruang kosong di bagian tengah pulau Langerhans karena terjadinya nekrosis dan degenerasi sel-sel endokrin pulau Langerhans (Ismi & Zubaidah 2013).

Untuk mengetahui perubahan histopatologi pulau Langerhans baik jumlah pulau maupun presentase nekrosis sel endokrin pulau Langerhans pada jaringan pankreas menggunakan pewarnaan Hematoxylin Eosin (HE). Pengamatan jaringan pankreas dengan pewarnaan HE adalah morfologi umum jaringan pankreas meliputi keadaan sel-sel pulau Langerhans, adanya peradangan serta menghitung jumlah pulau Langerhans per lapangan pandang (Uray 2009).

Dalam penggunaan antidiabetes, mekanisme yang diharapkan adalah menurunkan kadar glukosa darah dan memperbaiki histopatologi dari pankreas serta perbaikan ekskresi protein insulin pankreas. Oleh karena itu diharapkan dapat memperbaiki histopatologi pankreas dan ekskresi protein insulin pankreas.

J. Hipotesis

Pertama, ekstrak etanol daun sambung nyawa (*Gynura procumbens* (Lour) Merr) dapat menurunkan kadar gula darah pada tikus putih jantan galur Wistar.

Kedua, ekstrak etanol daun sambung nyawa (*Gynura procumbens* (Lour) Merr) mempunyai efek meningkatkan meningkatkan diameter sel endokrin pada organ pankreas tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi aloksan.

Ketiga, pemberian dosis tertentu ekstrak etanol daun sambung nyawa (*Gynura procumbens* (Lour) Merr) memiliki efektivitas dalam menurunkan kadar gula darah dan meningkatkan diameter sel endokrin pada organ pankreas tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi aloksan.

