

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Tanaman

1. Tanaman angšana (*Pterocarpus indicus* Willd)

Tanaman angšana (*Pterocarpus indicus* Willd) merupakan spesies asli Asia Tenggara, Kamboja, Tiongkok bagian utara, Timor-Leste, Indonesia, Malaysia, Papua Nugini, Filipina, Thailand, dan Vietnam. Tumbuhan ini merupakan pohon meranggas yang tingginya mencapai 30-40 m, dengan diameter batang lebih dari 2 m. Daunnya panjang 12-22 cm, menyirip dan mempunyai 5 sampai 11 helai daun. Bunganya mekar dalam malai sepanjang 6 hingga 13 cm dan mekar dari bulan Oktober-Januari. Warna bunganya kuning-oranye dan memiliki wangi yang semerbak (Joker, 2002). Gambar tanaman angšana (*Pterocarpus indicus* Willd) dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Tumbuhan Angšana (*Pterocarpus indicus* Willd).

2. Sistematika tanaman

Klasifikasi tanaman angšana (*Pterocarpus indicus*) menurut Ingeswari (2016) adalah sebagai berikut:

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Magnoliophyta
Subdivisi	: Angiospermae
Kelas	: Dicotyledone
Ordo	: Fabales
Famili	: Fabaceae
Genus	: Pterocarpus
Spesies	: <i>Pterocarpus indicus</i> Willd

3. Nama lain

Nama lain tanaman angšana (*Pterocarpus indicus* Willd) di beberapa negara antara lain: Cendana merah, sono kembang, angšana (Indonesia); angšana (Malaysia, Singapura), pradoo (Thai.), Zonnehout (Belanda), Pradoo (Filipina).

4. Morfologi tanaman

Pohon angšana (*Pterocarpus indicus* Willd) merupakan tanaman deciduous yang mencapai tinggi 30-40 meter dan diameter 2 meter. Meskipun demikian, kondisi pohonnya seringkali terlihat pendek dan bengkok. Ciri khasnya adalah getah merah tua atau "kino" yang keluar dari batangnya. Daunnya majemuk dengan 5-11 anak daun, berukuran 12-13 cm, berbulu dan tersusun bergantian.

Tanaman angšana menghasilkan bunga harum yang tumbuh di ujung dan ketiak daun. Bunga tersebut berwarna kuning-oranye (6-13 cm), berkelamin ganda, dan memiliki kelopak berbentuk lonceng dengan gigi lima. Bunga muncul sebelum daun baru, tetap berkembang setelah daun melimpah, dan hanya mekar selama satu hari. Mekarnya dipicu oleh kelembaban air, seringkali setelah hujan lebat. Angšana menghasilkan buah polong unik dengan sayap besar (samara). Polong berbentuk bulat, berwarna coklat muda (diameter 4-6 cm), dan dilindungi sayap 1-2,5 cm. Biji berdiameter 2-3 cm dan tebal 5-8 mm, dengan permukaan yang bervariasi dari halus hingga berbulu. Buah angšana matang dalam waktu 4-6 bulan.

5. Kandungan kimia tanaman

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Junanto *et al*, 2008 dan Fatimah, 2004, pada skrining fitokimia tanaman angšana diketahui menunjukkan hasil positif terhadap fenol, flavonoid, saponin, tanin, triterpenoid, lemak, protein, serat, kalsium, kalium, dan tembaga.

6. Kegunaan tanaman

Tanaman angšana (*Pterocarpus indicus* Willd) memiliki berbagai manfaat sebagai obat tradisional. Ekstrak kulit batangnya digunakan untuk mengobati disentri dan diare dengan cara direbus. Kulit kayu tanaman ini di Papua Nugini digunakan untuk mengobati tuberkulosis, sakit kepala dan luka. Sementara itu, di Malaysia, jus akar angšana digunakan untuk mengobati bisul sifilis dan sariawan. Daun mudanya digunakan untuk mengobati bisul dan ruam panas di Indonesia. Selain itu, ekstrak Narra juga dipopulerkan di Filipina sebagai

pengobatan untuk lepra, kram menstruasi, influenza, rheumatoid arthritis, dan diabetes. (Thomson, 2006).

B. Simplisia

1. Pengertian simplisia

Simplisia adalah bahan alami yang belum diolah dan digunakan langsung sebagai obat. Bahan ini harus dikeringkan dengan suhu tidak lebih dari 60°C, kecuali jika ditentukan lain (BPOM RI, 2014). Simplisia dapat digunakan sebagai obat dalam bentuk kering atau sebagai bahan dasar untuk membuat bahan baku obat lainnya. Dalam beberapa kasus, simplisia dapat diolah menjadi ekstrak total yang mengandung beberapa senyawa kimia dengan aktivitas farmakologi. Ekstrak ini dapat digunakan langsung sebagai obat atau dibuat menjadi bentuk formulasi sediaan obat tertentu (Depkes RI, 1995). Menurut "Materia Medika Indonesia", simplisia adalah bahan alami yang belum diolah dan digunakan sebagai obat, kecuali jika dinyatakan lain dalam bentuk bahan yang telah dikeringkan (Depkes RI, 2000).

2. Klasifikasi simplisia

Menurut Depkes RI (2000) simplisia dikategorikan dalam 3 golongan, sebagai berikut:

2.1 Simplisia nabati. Simplisia nabati terdiri dari tanaman utuh, bagian tanaman, atau eksudat tanaman. Eksudat tanaman sendiri merujuk pada isi sel yang keluar secara alami atau melalui proses tertentu, serta zat-zat nabati lain yang dipisahkan dari tanaman induknya melalui metode khusus.

2.2 Simplisia hewani. Simplisia hewani mencakup hewan utuh, bagian-bagian tertentu, atau zat-zat berguna yang dihasilkan oleh hewan. Zat-zat ini masih bersifat alami dan belum diproses menjadi senyawa kimia murni.

2.3 Simplisia pelikan (mineral). Simplisia pelikan atau mineral merupakan simplisia adalah simplisia yang berupa bahan pelikan atau mineral yang belum diolah dengan cara sederhana dan belum berupa zat kimia murni. Simlpisia mineral diperoleh dari laut, dataran tinggi maupun pegunungan yang mengandung banyak mineral dan bukan merupakan wilayah ekosistem yang termasuk ke dalam wilayah penjaan negara.

3. Tahap pembuatan simplisia

Proses pembuatan simplisia melibatkan beberapa tahapan penting. Menurut Gunawan *et al* (2010), tahapan tersebut meliputi: pengumpulan bahan baku, pemilahan awal, pencucian, pemotongan, pengeringan, pemilahan akhir, pengepakan, penyimpanan, dan pemeriksaan kualitas untuk memastikan standar mutu simplisia terjaga.

3.1 Pengumpulan bahan baku. Kadar senyawa aktif dalam simplisia sangat bervariasi, dipengaruhi faktor-faktor seperti bagian tanaman, umur tanaman, musim panen dan kondisi lingkungan. Waktu panen yang tepat sangat penting karena mempengaruhi komposisi senyawa aktif. Panen ideal dilakukan saat bagian tanaman mengandung senyawa aktif maksimal, yang biasanya terjadi pada usia atau tahap pertumbuhan tertentu.

3.2 Sortasi basah. Sortasi basah bertujuan menghilangkan kotoran dan benda asing dari bahan simplisia. Proses ini penting untuk membersihkan akar tanaman obat dari kotoran tanah, pasir, rumput, batang dan daun rusak. Pembersihan ini juga mengurangi populasi mikroorganisme yang terkandung dalam tanah, sehingga menjaga kualitas simplisia.

3.3 Pencucian. Pencucian simplisia merupakan langkah penting untuk menghilangkan kotoran dan tanah yang menempel pada permukaannya. Air bersih yang digunakan untuk pencucian harus memadai dan bebas dari kontaminasi. Namun, perlu diingat bahwa pencucian harus dilakukan dengan cepat dan hati-hati karena simplisia mengandung zat yang mudah larut dalam air. Dengan demikian, metode sortasi dan pencucian yang tepat sangat penting untuk mengontrol jumlah mikroba dalam simplisia dan memastikan kualitasnya.

3.4 Perajangan. Proses perajangan merupakan tahap penting dalam pengolahan bahan simplisia. Tujuannya adalah untuk memudahkan proses pengeringan, pembungkusan, dan penggilingan. Sebelum dirajang, tanaman yang baru dipanen harus dijemur selama satu hari dalam keadaan utuh. Kemudian, proses perajangan dapat dilakukan menggunakan pisau atau alat perajangan khusus untuk mendapatkan irisan yang diinginkan. Irisan tipis pada bahan yang dikeringkan memungkinkan penyerapan air yang lebih cepat, sehingga proses pengeringan menjadi lebih efisien, namun perlu diingat bahwa pengirisan yang terlalu tipis dapat mengakibatkan pengurangan atau kehilangan nutrisi.

3.5 Pengeringan. Pengeringan simplisia bertujuan memperoleh bahan yang tahan lama dan tidak mudah rusak. Proses ini mengurangi kadar air dan mencegah reaksi enzimatik yang menyebabkan penurunan kualitas. Pengeringan dapat dilakukan menggunakan sinar matahari langsung atau mesin pengering dengan memperhatikan faktor-faktor seperti suhu, kelembaban udara, aliran udara, waktu dan luas permukaan. Penggunaan peralatan plastik tidak disarankan. Metode pengeringan yang tidak tepat dapat menyebabkan "*Face hardening*" atau pengeringan tidak merata. Pengawasan ketat selama proses pengeringan sangat penting untuk mencegah hal ini.

3.6 Sortasi kering. Sortasi kering merupakan langkah akhir pembuatan simplisia. Tujuannya adalah memisahkan zat asing seperti bagian tanaman tidak diinginkan dan kotoran lainnya. Proses ini dilakukan sebelum pengemasan dan penyimpanan. Sortasi kering sangat membantu, terutama pada simplisia rimpang, karena dapat menghilangkan akar yang berlebihan dan kotoran seperti pasir, besi dan partikel tanah lainnya.

3.7 Pengemasan dan penyimpanan. Simplisia dapat rusak, memburuk atau berubah kualitasnya karena banyak faktor eksternal dan internal, termasuk cahaya, oksigen di udara, reaksi kimia internal, kondensasi, infiltrasi kelembaban, kontaminasi serangga dan jamur. Simplisia dapat rusak selama penyimpanan. Kerusakan tersebut dapat menyebabkan penurunan kualitas dan mutu, sehingga simplisia tidak akan memenuhi persyaratan yang disyaratkan dan ditentukan. Dalam menyimpan simplisia, perlu memperhatikan berbagai faktor yang dapat menyebabkan kerusakan simplisia, seperti cara produksi, persyaratan gudang simplisia, prosedur penilaian dan penjaminan mutu, serta prosedur pemeliharaan. Hal ini penting karena penyebab utama rusaknya simplisia adalah air dan kelembapan.

3.8 Pemeriksaan mutu. Pemeriksaan mutu simplisia dilakukan setelah pembelian dari distributor untuk memastikan kualitasnya. Simplisia yang memenuhi standar Farmakope Indonesia atau Materia Medika Indonesia harus memenuhi persyaratan tertentu. Kriteria penolakan meliputi: adanya lendir, kelembaban tinggi, serangan kapang, perubahan warna/bau, dan kerusakan akibat serangga. Pemeriksaan mutu dilakukan melalui metode organoleptik, makroskopik, kimia, dan biologi untuk simplisia tertentu.

C. Ekstraksi

1. Ekstraksi

1.1 Pengertian ekstrak dan ekstraksi. Menurut Farmakope Indonesia Edisi V, ekstrak didefinisikan sebagai sediaan kental yang dihasilkan melalui proses ekstraksi bahan aktif dari sumber tumbuhan atau hewan menggunakan pelarut yang tepat, kemudian diuapkan hingga mencapai konsentrasi yang memenuhi standar mutu.

Menurut Mukhriani (2014), ekstraksi merupakan proses pengambilan zat aktif dari tumbuhan, hewan, dan biota laut (salah satunya ikan). Senyawa aktif ini terdapat di dalam sel, namun terdapat perbedaan antara sel tumbuhan dan sel hewan, serta ketebalan sel juga berbeda, sehingga perlu digunakan pelarut yang sesuai pada proses ekstraksi. Tujuan dari ekstraksi bahan alam adalah untuk menarik senyawa aktif yang terkandung dalam bahan alam tersebut. Prinsip pemindahan bahan aktif ke dalam pelarut, dimana proses perpindahan dimulai pada lapisan antarmuka kemudian berdifusi ke dalam pelarut, merupakan dasar ekstraksi. Dalam melakukan proses ekstraksi, terdapat banyak metode yang dapat digunakan tergantung dari bahan dan sifat senyawa yang akan diekstrak dipisahkan, sehingga memungkinkan pemisahan yang efektif dan efisien.

Ekstraksi dilakukan secara khusus pada bahan dari tumbuhan yang meliputi: pembagian bagian tumbuhan menjadi daun, bunga, dan lain-lain, pengeringan, dan penggilingan bagian tumbuhan, identifikasi pelarut yang sesuai, pelarut polar (air, etanol, metanol, dll), pelarut semi polar. pelarut (etil asetat, metilen klorida, dll.), pelarut non-polar (n-heksana, petroleum eter, kloroform, dll.). Proses ekstraksi menggunakan metode yang sesuai dengan tujuan ekstraksi (Mukhriani, 2014).

1.2 Metode ekstraksi. Metode ekstraksi dapat dikelompokkan menjadi dua jenis, yaitu metode ekstraksi dengan cara panas dan cara dingin. Metode dengan cara panas meliputi refluks, destilasi uap air, digesti, infundasi, dan dekok. Sementara itu, metode cara dingin mencakup maserasi, perkolasi, dan soxhletasi. Pemilihan teknik ekstraksi disesuaikan dengan tujuan untuk memperoleh senyawa kimia tertentu yang diinginkan (Harborne, 1987). Penelitian ini menggunakan metode ekstraksi yang digunakan adalah maserasi.

Maserasi merupakan metode ekstraksi sederhana yang efektif untuk mengisolasi senyawa aktif dari serbuk simplisia halus (Voight, 1994). Proses ini melibatkan perendaman simplisia dalam pelarut

selektif, memanfaatkan perbedaan konsentrasi untuk menembus dinding sel dan mengeluarkan senyawa aktif. Mekanisme ini berlangsung secara kontinu hingga keseimbangan konsentrasi tercapai (Depkes RI, 1986).

Maserasi merupakan metode penyarian simplisia yang efektif untuk mengekstrak zat aktif larut dalam cairan penyari. Proses ini memerlukan pemilihan cairan penyari yang tepat, seperti pelarut non polar, semipolar, atau polar, dengan mempertimbangkan faktor-faktor seperti harga, ketersediaan, stabilitas fisik dan kimia, serta selektivitas. Cairan penyari ideal harus memenuhi kriteria tertentu, antara lain: murah, mudah diperoleh, stabil, netral, tidak mudah menguap atau terbakar, serta tidak mempengaruhi zat berkhasiat (Depkes RI, 1986). Kelebihan maserasi adalah peralatan sederhana dan mudah dioperasikan, sedangkan kelemahan metode ini memiliki adalah waktu pengerjaan lama dan hasil penyarian kurang optimal (Depkes RI, 1986).

2. Pelarut

Pelarut adalah cairan yang digunakan untuk melarutkan obat atau senyawa dalam simplisia. Senyawa aktif yang diekstraksi dari bahan tanaman dengan sempurna diperlukan pelarut yang sesuai. Pelarut dikatakan sesuai apabila bersifat selektif terhadap senyawa, memiliki kemampuan untuk melarutkan senyawa dengan mudah dan sesuai dengan sifat-sifat zat yang diekstraksi. Pemilihan pelarut merupakan salah satu faktor penting yang menentukan keberhasilan proses ekstraksi. Cara memilih pelarut yang digunakan untuk mengekstraksi bahan alam didasarkan pada daya kelarutan zat aktif atau senyawa yang diinginkan. Pelarut dikategorikan dalam 3 jenis yakni pelarut polar, semi polar dan non polar. Farmakope Indonesia menetapkan bahwa sebagai cairan penyari yang aman digunakan adalah air, etanol, etanol-air, atau eter (Kemenkes RI, 1986).

Prinsip dasar kelarutan adalah "*like dissolve like*", di mana pelarut polar melarutkan senyawa polar dan pelarut nonpolar melarutkan senyawa nonpolar (Kiswandong, 2011). Penelitian ini menggunakan etanol sebagai pelarut karena sifatnya yang selektif, tidak mendukung pertumbuhan mikroorganisme, non-toksik, dan netral. Etanol juga mudah bercampur dengan air, memerlukan sedikit energi pemanasan untuk pemekatan, dan efektif melarutkan berbagai senyawa seperti flavonoid, alkaloid, dan minyak menguap (Kemenkes RI, 1986). Hal ini meminimalkan pelarutan zat pengganggu.

Etanol 96% dipilih sebagai pelarut karena karakteristiknya yang unik: universalitas, polaritas, dan ketersediaan. Sifat selektif, non-toksik, dan daya serap yang baik membuatnya efektif mengekstraksi senyawa polar, non-polar, dan semi-polar. Etanol 96% dapat menembus dinding sel dengan mudah, menghasilkan ekstrak pekat, mengendapkan albumin, dan menghambat aktivitas enzim. Hal ini memungkinkan pencapaian jumlah bahan aktif optimal dengan minimal kontaminasi (Kemenkes RI, 1986; Trifani, 2012).

D. Diabetes Melitus

1. Definisi DM

Diabetes adalah penyakit yang disebabkan oleh ketidakseimbangan hormon yang mencegah sel-sel dalam tubuh menyerap glukosa dari darah. Penyakit ini terjadi ketika insulin dalam darah tidak mencukupi, atau ketika sel-sel tubuh tidak dapat merespons insulin dalam darah secara normal. DM biasanya ditandai dengan kadar gula darah atau peningkatan kadar gula darah di atas nilai normal yang cenderung tinggi (>200 mg/dl), disebut dengan hiperglikemia (Kemenkes RI, 2020).

Diabetes merupakan penyakit kronis yang kompleks dan memerlukan pengelolaan medis jangka panjang dengan strategi pengurangan risiko yang melibatkan berbagai faktor, tidak hanya pengendalian glikemik (ADA, 2018). Penyakit ini terjadi ketika tubuh tidak dapat memproses gula (glukosa) dengan efektif, sehingga menyebabkan penumpukan gula berlebih dalam darah. Jika tidak dikendalikan dengan baik, diabetes dapat menyebabkan kerusakan pada berbagai organ dan jaringan tubuh, seperti kerusakan penglihatan, gangguan fungsi ginjal, kerusakan saraf, luka pada kaki, penyakit jantung, stroke, dan bahkan kematian..

2. Klasifikasi DM

2.1 DM tipe 1. Pasien DM tipe 1 memiliki sedikit insulin. Sel beta pulau Langerhans di pankreas telah hancur dan tidak mampu menghasilkan insulin yang cukup untuk menjaga tubuh tetap sehat. DM tipe 1 terjadi sekitar 5%-10% dari semua pasien diabetes dan terjadi paling sering pada anak atau remaja. Orang dewasa juga dapat menjadi penderita, meskipun hal ini tidak lazim seperti pada mereka yang di bawah usia 20 tahun. Penghancuran sel beta yang bertanggung jawab untuk produksi insulin paling sering dikaitkan dengan respons autoimun,

yaitu tubuh pasien mengembangkan autoantibodi yang menyerang sel dalam pulau Langerhans. Tampaknya ada kecenderungan genetik untuk kondisi tersebut, meskipun tampak bahwa biasanya ada semacam "pemicu" yang pada produksi autoantibodi. Infeksi virus dan faktor lingkungan telah dikaitkan dengan perkembangan penyakit (Lieseke & Zeibig, 2018).

DM tipe 1 dapat berkembang selama beberapa minggu; gejala penyakit ini sering cukup cepat dibandingkan dengan DM tipe 2, yang berproses secara bertahap. Pasien DM tipe 1 umumnya menunjukkan gejala keletihan, sering buang air kecil, rasa haus meningkat, mual dan muntah, dan penurunan berat badan meskipun nafsu makan meningkat. Selama awitan awal gejala, pasien mungkin mengalami periode hiperglikemia serta hipoglikemia (gula darah rendah). Apabila diagnosis dan pengobatan tidak diterapkan pada awal proses penyakit, tubuh akan berespons terhadap kekurangan insulin dengan menggunakan asam lemak sebagai sumber energi bukan bergantung pada glukosa. Pengobatan diabetes tipe 1 membutuhkan injeksi insulin yang sering. Insulin tidak dapat diberikan secara oral, karena tidak efektif setelah dicerna. Ada berbagai jenis insulin; sebagian bekerja dengan cepat dan berada dalam sirkulasi untuk waktu singkat dan yang lainnya dirancang agar tahan lama. Pasien yang tergantung insulin harus memantau kadar glukosa darah mereka beberapa kali sehari dan menyesuaikan asupan insulin berdasarkan hasil tersebut (Lieseke & Zeibig, 2018).

2.2 DM tipe 2. DM tipe 2 ditandai oleh kurangnya aktivitas insulin pada sel tubuh. Hal ini mungkin disebabkan oleh resistansi insulin, yaitu sel mengalami penurunan kemampuan untuk berinteraksi dengan insulin sebagaimana mestinya. Hal ini disebabkan insulin tidak lagi bekerja pada sel tubuh untuk memungkinkan glukosa masuk ke dalam sel, kadar glukosa darah tetap tinggi. DM tipe 2 mungkin juga disebabkan oleh penurunan produksi insulin oleh sel beta pankreas. DM tipe 2 adalah bentuk paling umum penyakit DM yang dialami oleh sekitar 95% dari seluruh penderita DM. Pengobatan pertama DM tipe 2 adalah perubahan gaya hidup. Kebanyakan pasien yang didiagnosis menderita DM tipe ini mengalami penurunan berat badan. Tujuan pertama adalah menghilangkan sekitar 8% hingga 10% dari total berat badan. Penderita DM juga didorong untuk berolahraga setidaknya 150 menit per minggu untuk meningkatkan kesehatan mereka. Obat oral yang meningkatkan kemampuan tubuh untuk bereaksi

terhadap insulin atau merangsang sel beta pankreas untuk memproduksi lebih banyak insulin juga dapat digunakan. Apabila tindakan ini tidak efektif dalam mencapai kontrol glikemik (kadar glukosa darah yang tepat), pasien DM tipe 2 dapat diobati dengan injeksi insulin (Lieseke & Zeibig, 2018).

2.3 DM gestasional. DM gestasional (sering disingkat GDM) serupa dengan DM tipe 2 karena merupakan bentuk intoleransi glukosa dan bukan penurunan produksi insulin. Sekitar 4% dari semua wanita hamil mengalami diabetes gestasional. Obesitas, sebelumnya melahirkan bayi dengan berat lebih dari 4,5 kg dan riwayat keluarga positif diabetes juga meningkatkan risiko terjadinya diabetes gestasional. Wanita yang menderita diabetes gestasional biasanya akan mengalami hal yang sama pada kehamilan berikutnya dan berisiko tinggi mengalami diabetes tipe 2 di kemudian hari.

Penyebab pasti DM gestasional tidak jelas, namun diperkirakan bahwa resistansi insulin pada kasus diabetes gestasional muncul akibat adanya hormon tambahan dalam tubuh selama kehamilan. Plasenta menghasilkan kadar hormon tinggi (seperti kortisol dan estrogen) untuk mendukung dan mempertahankan kehamilan. Hormon tersebut memblokir atau mengurangi kerja insulin pada sel tubuh ibu, yang menyebabkan kadar glukosa darahnya menjadi tinggi. Tingginya kadar hormon biasanya tidak menjadi masalah hingga akhir kehamilan, karena pankreas ibu biasanya merespons kebutuhan insulin tambahan di awal kehamilan. Kehamilan yang berlanjut menyebabkan produksi insulin tambahan tidak dapat mengatasi efek dari hormon yang dihasilkan oleh plasenta, sehingga ibu akan menunjukkan peningkatan kadar glukosa darah (Lieseke & Zeibig, 2018).

2.4 DM tipe lain. DM tipe ini disebabkan oleh faktor-faktor lain, seperti kelainan genetik pada fungsi sel β dan insulin, sindrom diabetes monogenik (seperti diabetes neonatal dan juvenile), penyakit pankreas eksokrin (seperti fibrosis kistik dan pankreatitis), serta efek sampingan dari penggunaan obat-obatan dan bahan kimia tertentu, seperti glukokortikoid pada pengobatan HIV/AIDS atau setelah transplantasi organ.

3. Patofisiologi DM

3.1 Patofisiologi DM tipe 1. DM tipe 1 merupakan penyakit autoimun yang terjadi ketika sistem imun menyerang dan menghancurkan sel-sel penghasil insulin di pankreas. Hal ini

menyebabkan tubuh kekurangan insulin dan memerlukan terapi insulin (ADA, 2014; PERKENI, 2015). Karakteristik DM tipe 1 meliputi gejala kemunculan antibody anti-insulin, infiltrasi limfositik dan kerusakan sel pankreas, serta kegagalan produksi insulin oleh pankreas sehingga DM tipe 1 memerlukan terapi insulin dan tidak merespon insulin melalui obat oral (NIDDK, 2014).

3.2 Patofisiologi DM tipe 2. Diabetes ini disebabkan oleh kekurangan insulin, namun tidak selalu karena ketidakmampuan tubuh untuk memproduksi insulin sama sekali. Defisiensi sel beta atau resistensi insulin perifer dapat menyebabkan tubuh tidak mampu memproduksi insulin dalam jumlah yang memadai (ADA, 2014). Resistensi insulin perifer terjadi ketika reseptor insulin rusak, sehingga mengakibatkan melemahnya kemampuan insulin dalam mengirimkan sinyal biokimia ke sel (CDA, 2013). kasus diabetes tipe 2 yang tidak responsif terhadap obat oral, pemberian insulin melalui suntikan dapat menjadi pilihan pengobatan alternatif.

3.3 Patofisiologi DM gestasional. DM gestasional terjadi akibat peningkatan hormon yang menghambat kerja insulin selama kehamilan. Hal ini menyebabkan tubuh menjadi resisten terhadap insulin, sehingga kadar glukosa dalam darah meningkat. Kondisi ini berpotensi merusak reseptor insulin (ADA, 2014).

4. Manifestasi klinis diabetes melitus

Berikut ini tanda dan gejala umum yang disebabkan oleh penyakit diabetes melitus menurut PERKENI (2015):

4.1 Poliuria. *Poliuria* merupakan kondisi yang ditandai dengan produksi urin yang melebihi batas normal dalam waktu 24 jam. Penderita DM mengalami poliuria sebagai akibat dari kadar gula darah yang tidak terkontrol. Tubuh berusaha mengeluarkan kelebihan gula tersebut melalui sistem urin, sehingga frekuensi buang air kecil meningkat, terutama pada malam hari, dan urin yang dihasilkan juga mengandung glukosa.

4.2 Polydipsia. *Polidipsia* adalah suatu kondisi patologis yang ditandai dengan rasa haus yang berlebihan, yang disebabkan oleh gangguan keseimbangan cairan tubuh akibat kadar glukosa yang tinggi dalam urin.

4.3 Polifagia. Pasien DM sering kali mengalami gejala lapar dan lemas yang berlebihan, karena gangguan metabolisme glukosa

dalam tubuh, sehingga tubuh tidak dapat memanfaatkan glukosa sebagai sumber energi.

Tanda dan gejala diabetes melitus antara lain sering haus (*polidipsia*), sering lapar (*polifagia*), sering buang air kecil (*poliuria*), dan penurunan berat badan tanpa sebab yang jelas. Manifestasi Sebagian besar diabetes melitus tipe 1 adalah gejala yang terdiagnosis segera setelah onset penyakit dan bersifat akut. Ketoasidosis diabetik terjadi pada pasien diabetes melitus yang tidak diobati karena seringkali metabolisme mereka tidak stabil. Manifestasi diabetes melitus tipe 2 lebih berbahaya dan terkadang luput dari perhatian. Gejala utama pada penderita diabetes melitus adalah ketoasidosis.

5. Faktor resiko DM

Faktor risiko diabetes melitus dapat dikategorikan menjadi dua kelompok, yaitu faktor risiko yang dapat dimodifikasi dan faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi. Faktor risiko yang dapat dimodifikasi mencakup gaya hidup yang tidak seimbang, pola makan yang tidak sehat, obesitas, dan hipertensi. Sementara faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi meliputi usia lanjut, riwayat keluarga dengan diabetes, riwayat diabetes gestasional, dan jenis kelamin tertentu.

6. Komplikasi DM

Penderita DM memiliki risiko tinggi mengalami berbagai komplikasi multisistem. Komplikasi ini mencakup fluktuasi kadar gula darah ekstrem, gangguan kardiovaskular, kerusakan saraf (neuropati), peningkatan kerentanan infeksi, dan masalah periodontal. Kombinasi komplikasi ini dapat menyebabkan masalah serius pada kaki, sehingga memerlukan perawatan dan pengelolaan yang tepat (Priscilla Le Mone *et al.*, 2016).

6.1 Komplikasi akut

6.1.1 Hiperglikemia. Penderita DM berisiko mengalami komplikasi serius akibat hiperglikemia. Dua komplikasi utama adalah Ketoasidosis Diabetik (DKA) dan Keadaan *Hyperosmolar Hyperglycemic State* (HHS). Terdapat dua fenomena lain yang mempengaruhi kadar gula darah, yaitu efek fajar dan efek somogy. Efek fajar adalah kenaikan kadar gula darah pagi hari antara jam 4-8, tidak dipicu hipoglikemia. Sementara itu, efek Somogy merupakan kombinasi hipoglikemia malam dan hiperglikemia pagi, memicu resistensi insulin dalam 12-48 jam (Simamora, 2020).

6.1.2 Hipoglikemia. Penderita DM tipe 1 sering mengalami hipoglikemia, sedangkan penderita DM tipe 2 yang menggunakan obat hipoglikemik juga berisiko. Kondisi ini, disebut juga syok insulin, terjadi ketika kadar glukosa darah turun drastis. Faktor penyebab utama hipoglikemia adalah ketidakseimbangan antara dosis insulin, aktivitas fisik, dan asupan karbohidrat, seperti melewatkan makanan atau kesalahan dosis insulin (Simamora, 2020).

6.1.3 Ketoasidosis diabetic. Ketoasidosis diabetik (DKA) merupakan komplikasi serius yang terjadi akibat kekurangan insulin dan peningkatan hormon kontraindikator seperti kortisol. Kondisi ini sering dialami penderita diabetes saat mengalami stres fisik atau mental, yang memicu pelepasan hormon glukoneogenik. Faktor pemicu lainnya meliputi penyakit, infeksi, dan penggunaan insulin yang tidak tepat. Pengelolaan diabetes yang tepat sangat penting untuk mencegah terjadinya DKA (Simamora, 2020).

6.2 Komplikasi kronik. Komplikasi diabetes dapat dibagi menjadi dua kategori: akut dan kronis. Komplikasi akut dapat mengancam jiwa secara tiba-tiba, sedangkan komplikasi kronis menyebabkan penderita merasakan sakit dan menderita dalam jangka panjang, serta memerlukan biaya pengobatan yang tinggi. Biasanya, komplikasi kronis muncul 10-20 tahun setelah diagnosis diabetes ditegakkan (Nurrahmani, 2012).

6.2.1 Komplikasi makrovaskuler. Komplikasi makrovaskuler diabetes mencakup berbagai gangguan pembuluh darah besar, seperti penyakit jantung, stroke dan penyakit pembuluh darah perifer. Penderita sering mengalami klaudikasio, nyeri pada kaki saat beraktivitas, yang dapat berkembang menjadi tukak kaki iskemik sebagai gejala awal. Penting untuk memantau gejala ini guna mencegah komplikasi serius.

6.2.2 Komplikasi mikrovaskuler. Komplikasi mikrovaskuler diabetes merupakan ancaman serius bagi penderita diabetes. Terdapat tiga jenis utama, yaitu retinopati diabetik, neuropati diabetik, dan nefropati diabetik. Retinopati diabetik ditandai oleh iskemia retina dan neovaskularisasi, yang dapat menyebabkan perdarahan masif dan kebutaan. Neuropati diabetik menyebabkan hilangnya sensasi distal, nyeri, dan risiko tinggi tukak kaki serta amputasi. Sementara itu, nefropati diabetik ditandai oleh peningkatan ekskresi albumin urin, kelainan pembuluh darah halus pada ginjal, dan berisiko menyebabkan

gagal ginjal jika tidak di atasi dengan tepat (Pratama, 2013; Nurrahmaini, 2012).

E. Pengelolaan DM

Pengelolaan DM memiliki dua tujuan utama, seperti yang dinyatakan oleh Perkeni (2015) yaitu tujuan jangka pendek dan tujuan jangka panjang. Tujuan jangka pendeknya adalah menghilangkan gejala dan tanda DM, serta mencapai kontrol glukosa darah yang optimal untuk meningkatkan kenyamanan pasien. Sementara itu, tujuan jangka panjangnya adalah mencegah komplikasi mikroangiopati, makroangiopati dan neuropati untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas. Pengobatan DM dapat dilakukan secara farmakologis dan non-farmakologis untuk mencapai kedua tujuan tersebut.

1. Terapi farmakologi

1.1 Insulin. Insulin adalah hormon polipeptida yang terutama disekresikan oleh sel β di pulau Langerhans pankreas. Hormon tersebut berpotensi berkoordinasi dengan glukagon untuk memodulasi kadar glukosa darah. Insulin bertindak melalui jalur anabolik, sedangkan glukagon melakukan fungsi katabolik (Rahman *et al.*, 2021). DM tipe 1 ditandai dengan ketidakmampuan pankreas menghasilkan insulin, sehingga pasien memerlukan suntikan insulin untuk mengatur kadar gula darah mereka agar tetap stabil. Suntikan insulin merupakan satu-satunya pengobatan yang diperlukan untuk penderita DM tipe 1. Suntikan insulin dapat diberikan sesuai dengan kebutuhan pada kondisi DM tipe 2 dan diabetes gestasional, yang berbeda dengan kondisi DM tipe 1.

1.2 Golongan sulfanilurea. Sulfonilurea merupakan kelompok obat antidiabetik yang bekerja dengan merangsang sekresi insulin dari sel beta pankreas. Mekanisme kerjanya melibatkan pengaruh terhadap saluran kalium yang peka terhadap ATP, menyebabkan depolarisasi membran sel Langerhans. Hal ini memicu pembukaan saluran kalsium, memungkinkan masuknya ion kalsium ke dalam sel. Proses ini merangsang granula yang mengandung insulin untuk dilepaskan, sehingga insulin disekresikan dalam jumlah yang sebanding dengan peptide-C. Sulfonilurea juga dapat mengurangi penghapusan insulin oleh hati. Berdasarkan klasifikasi, sulfonilurea dibagi menjadi dua kelompok: generasi pertama termasuk klorpropamida, tolazamida, dan tolbutamida, sedangkan generasi kedua termasuk glipizide, glimepiride, dan glyburide (Katzung *et al.*, 2012).

1.3 Golongan biguanid. Metformin adalah satu-satunya obat dari golongan biguanida yang tersedia dan memiliki mekanisme kerja yang berbeda dari sulfonilurea, sehingga kedua jenis obat ini tidak dapat saling menggantikan. Efek utama metformin adalah menghambat glukoneogenesis dan meningkatkan pemanfaatan glukosa di jaringan tubuh. Metformin hanya bekerja apabila terdapat insulin endogen, obat ini efektif digunakan jika fungsi sel islet pankreas masih sebagian berfungsi. Metformin sering menjadi pilihan pertama untuk pasien diabetes dengan berat badan berlebih, terutama jika pengendalian diabetes melalui diet ketat tidak berhasil. Metformin juga dapat digunakan pada pasien dengan berat badan normal jika sesuai. Mekanisme kerja metformin belum sepenuhnya dipahami, namun diduga bekerja dengan mengaktifkan enzim *AMP-activated protein kinase* (AMPK) dan mengurangi produksi glukosa di hati (Simatupang A, 2019).

1.4 Golongan meglitinide. Golongan obat meglitinide memicu sekresi insulin dengan menghambat kanal kalium *ATP-independent* di sel beta Langerhans pankreas. Contoh obat dalam golongan ini adalah repaglinid dan nateglinid, (Katzung *et al*, 2012).

1.5 Golongan thiazolidindion (TZD). Thiazolidindion merupakan kelompok obat yang mengurangi resistensi insulin, meningkatkan penyerapan glukosa oleh jaringan perifer. Penggunaannya *contraindicated* pada pasien dengan gagal jantung dan gangguan hati. Pemantauan fungsi hati rutin diperlukan (Perkeni, 2011).

1.6 Penghambat α -Glikosidase (Akarbosa). Obat ini bekerja dengan cara menghambat aktivitas enzim α -glikosidase di usus halus, yang biasanya bertanggung jawab untuk memecah sukrosa dan karbohidrat lainnya, dengan menghambat enzim ini, obat tersebut memperlambat proses penyerapan karbohidrat dari makanan dan mengurangi kadar glukosa setelah makan (Dipiro *et al.*, 2014).

1.7 Penghambat DPP-IV. Inhibitor DPP-IV merupakan obat antidiabetes yang efektif. Obat ini mengatur kadar gula darah dengan mengurangi peningkatan glukagon setelah makan dan merangsang sekresi insulin. Kelebihan inhibitor DPP-IV adalah tidak meningkatkan risiko hipoglikemia, baik sebagai terapi tunggal maupun kombinasi dengan obat lain. Contoh obat ini adalah sitagliptin, saxagliptin, dan linagliptin. Mereka bekerja dengan meningkatkan kadar hormon GLP-1

dan GIP, sehingga mengurangi kadar glukosa darah pasca-makan (Dipiro *et al.*, 2014; Katzung *et al.*, 2015).

1.8 Golongan agonis glukagon-like peptide 1 (GLP-1).

Hormon GLP-1, yang diproduksi oleh sel L usus, berperan penting dalam mengatur glukosa darah. Agonis GLP-1, seperti liraglutide, exenatide, albiglutide dan lixisenatide, meningkatkan sekresi insulin, menghambat glukagon dan mengurangi nafsu makan. Pengobatan ini efektif untuk pasien diabetes melitus dengan obesitas, serta meningkatkan jumlah sel beta pankreas. Efek samping seperti mual dan muntah juga dapat terjadi (Perkeni, 2015).

1.9 Golongan amilinomimetik. Pramlintide merupakan golongan amilinomimetik, yaitu obat antihiperglikemik suntik yang menurunkan kadar glukosa postprandial dengan cara menghambat pelepasan glukagon dan memperlambat waktu pengosongan makanan di lambung (Katzung *et al.*, 2012).

1.10 Sekuestran asam empedu. Mekanisme kerja sekuestran asam empedu melibatkan pengikatan asam empedu, mencegah reabsorpsi ke dalam sirkulasi darah. Respons hati terhadap pengikatan ini adalah memproduksi asam empedu baru, yang pada gilirannya menurunkan kadar kolesterol LDL. Obat-obatan seperti cholestyramine, colestipol, cholestimide dan colessevelam termasuk dalam golongan ini (Dipiro, 2015).

2. Terapi non farmakologi

Terapi pada pasien diabetes mellitus tidak hanya terapi farmakologi tapi juga memerlukan penanganan nonfarmakologis, berikut ini merupakan terapi non farmakologi untuk penderita diabetes mellitus:

2.1 Edukasi. Edukasi bertujuan untuk promosi hidup sehat, perlu selalu dilakukan sebagai bagian dari upaya pencegahan dan merupakan bagian yang sangat penting dari pengelolaan diabetes melitus.

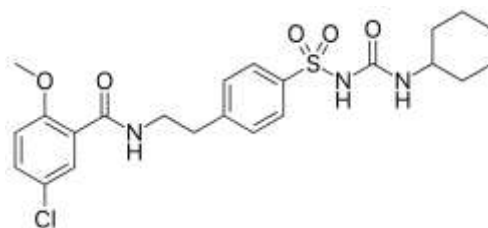
2.2 Diet. Pengelolaan pola makan penderita diabetes melibatkan prinsip-prinsip yang mirip dengan anjuran masyarakat umum, yaitu konsumsi makanan seimbang yang memenuhi kebutuhan kalori dan gizi individu. Penting untuk mempertahankan pola makan teratur terkait waktu, jenis dan jumlah makanan, terutama bagi mereka yang mengonsumsi obat diabetes atau insulin. Komposisi makanan ideal meliputi 60-70% karbohidrat, 20-25% lemak, dan 10-15% protein.

Indeks Massa Tubuh (IMT) atau *Body Mass Index* (BMI) dapat digunakan sebagai alat ukur sederhana memantau status gizi.

2.3 Olahraga. Olahraga Olahraga rutin merupakan salah satu komponen kunci dalam mengelola diabetes melitus. Penderita diabetes dapat mengontrol kadar glukosa darah, mengurangi risiko komplikasi, dan meningkatkan kualitas hidup melalui aktivitas fisik teratur. Olahraga harus dilakukan secara konsisten selama 20-30 menit, minimal 3-4 kali seminggu untuk mencapai hasil yang optimal. Penting memastikan hidrasi yang cukup sebelum, selama, dan setelah berolahraga. Ketoasidosis dapat terjadi jika olahraga dilakukan saat kadar gula darah melebihi 250 mg/dL atau terdapat keton dalam urin (Wulandari dan Martini, 2013).

F. Glibenklamid

Glibenklamid merupakan suatu obat antidiabetik oral yang termasuk dalam kategori sulfonilurea. Mekanisme kerjanya melibatkan stimulasi sel beta pankreas untuk meningkatkan produksi insulin, sehingga efektif dalam mengontrol kadar gula darah (Tresnawati *et al.*, 2016). Struktur kimia glibenklamid dapat dilihat pada gambar 2 berikut ini.



Gambar 2. Struktur Kimia Glibenklamid (Patil and Bonde, 2009).

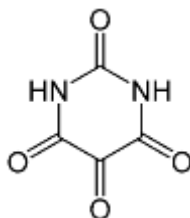
Glibenklamid atau gliburid, merupakan salah satu obat dari golongan sulfonilurea yang umum digunakan dalam pengobatan diabetes melitus tipe 2. Golongan sulfonilurea seringkali menjadi pilihan utama sebagai terapi awal untuk pasien diabetes tipe 2 yang tidak mengalami obesitas. Mekanisme kerja glibenklamid melibatkan stimulasi sekresi insulin dari sel beta pankreas. Proses ini dimulai ketika glibenklamid berinteraksi dengan saluran kalium yang peka terhadap ATP pada sel beta, menyebabkan perubahan potensial membran dan aktivasi kanal kalsium. Akibatnya, ion kalsium masuk ke dalam sel beta, merangsang

pelepasan granula insulin dan memfasilitasi sekresi insulin (Suherman, 2007).

Glibenklamid memiliki efek hipoglikemik yang berlangsung selama 24 jam, sehingga memungkinkan penggunaan obat ini dalam jangka panjang. Setelah diserap secara oral, glibenklamid memiliki waktu paruh 2-4 jam dan dimetabolisme di hati menjadi metabolit aktif yang masih memiliki efek hipoglikemik. Namun, penggunaan glibenklamid juga dapat menyebabkan beberapa efek samping yang serius, seperti hipoglikemia berkepanjangan, disfungsi hati, reaksi alergi, penyakit kuning kolestatik, agranulositosis, anemia aplastik, anemia hemolitik, dan gangguan pembentukan sel darah. Perlu diingat bahwa hipoglikemia berkepanjangan dapat menjadi fatal pada pasien lanjut usia atau pasien dengan gangguan hati atau ginjal yang parah (Sharma, 2012).

G. Aloksan

Aloksan adalah senyawa kimia dengan struktur pirimidin yang relatif sederhana. Secara kimia, aloksan dikenal sebagai 2,4,5,6-tetroxypyrimidine dengan rumus kimia $C_4H_2N_2O_4$. Proses sintesis aloksan melibatkan reaksi oksidasi asam urat dengan asam nitrat. Senyawa ini memiliki sifat hidrofilik, namun tidak stabil dan memiliki waktu paruh yang relatif singkat, yaitu 1,5 menit pada kondisi pH 7,4 dan suhu 37°C (Mantur, 2022). Ilustrasi struktur kimia aloksan dapat dilihat pada Gambar 3.



Gambar 3. Struktur Kimia Aloksan (Rochmawati, 2018).

Pemberian aloksan pada hewan uji merupakan metode yang efektif untuk menginduksi diabetes eksperimental. Dosis aloksan yang umum digunakan berkisar antara 120-150 mg/kgBB untuk mencapai kondisi hiperglikemik (Rochmawati, 2018). Dosis ini dapat disesuaikan berdasarkan metode pemberian yang digunakan, karena pemberian aloksan secara intravena memerlukan dosis 65 mg/kgBB, sedangkan pemberian secara intraperitoneal memerlukan dosis 2-3 kali lipat

(Szkudelski, 2001). Sebagai acuan, dosis tunggal yang direkomendasikan adalah 150 mg/kgBB (Etuk, 2010).

Aloksan menyebabkan kerusakan sel beta pankreas melalui pembentukan *Reactive Oxygen Species* (ROS), yang mengakibatkan hiperglikemia. Kerusakan ini disebabkan oleh penyerapan aloksan oleh sel beta pankreas, menyebabkan modifikasi lipid, DNA, dan protein. Aloksan juga mempengaruhi hati dan jaringan lain, namun dengan intensitas yang lebih rendah (Mantur, 2022). Pemberian aloksan menyebabkan penurunan produksi insulin dan meningkatkan kadar gula darah dalam waktu 72 jam. Proses ini melibatkan pelepasan ion kalsium dari mitokondria, yang mengakibatkan gangguan pada proses oksidasi seluler dan homeostasis. Hal ini berujung pada kematian sel, karena keseimbangan seluler terganggu (Mantur, 2022).

H. Metode Uji Antidiabetes

Induksi diabetes melitus pada hewan uji dapat dilakukan melalui dua metode, yaitu pankreatomi dan penggunaan zat kimia diabetogen seperti aloksan, streptozosin, adrenalin, glukagon, EDTA dan diaoksida. Hewan uji yang umum digunakan adalah mencit, tikus, kelinci dan anjing. Penentuan kadar gula darah dilakukan secara kuantitatif menggunakan metode kolorimetri atau spektrofotometri. Terdapat dua metode uji yang digunakan untuk menilai efektivitas obat antidiabetik, yaitu metode uji antidiabetik menggunakan diabetogen dan metode uji toleransi glukosa. Kadar gula urin juga dapat ditentukan secara kualitatif untuk mendukung diagnosis.

1. Metode uji andiabetes menggunakan diabetogen

1.1 Aloksan. Aloksan merupakan zat kimia yang efektif dalam menginduksi diabetes pada hewan uji. Hasil penelitian menunjukkan bahwa aloksan dapat menyebabkan hiperglikemia yang cepat dan berkelanjutan dalam waktu 2-3 hari pada tikus yang diberi dosis 65 mg/kg berat badan melalui suntikan intravena (Szkudelski, 2001). Dosis aloksan yang lebih tinggi, yaitu 2-3 kali lipat dari dosis sebelumnya, juga dapat diberikan melalui suntikan intraperitoneal atau subkutan. Metode pemberian aloksan ini memungkinkan pemantauan perkembangan hiperglikemia secara akurat dan efektif.

1.2 Streptozotocin. *Streptozotocin* merupakan suatu antibiotik yang mengandung methylnitrosourea, efektif menginduksi diabetes pada hewan percobaan. Penyuntikan intravena dengan dosis 60 mg/kg berat

badan pada tikus dengan berat 200-300 gram menyebabkan kerusakan sel beta pankreas dan memicu timbulnya diabetes dalam waktu tiga hari (Akbarzadeh *et al*, 2007). Metode ini menawarkan cara efisien untuk memodelkan diabetes pada hewan uji.

2. Metode resistensi insulin

Model diabetes yang diinduksi melalui diet tinggi lemak, karbohidrat, dan glukosa terbukti efektif dalam mengembangkan resistensi insulin pada hewan uji. Untuk mencapai kondisi ini, hewan uji diberi pakan khusus selama empat minggu, yang berujung pada peningkatan kadar glukosa darah. Kemudian, sensitivitas insulin diuji dengan menyuntikkan insulin dosis 0,75 U/kg berat badan secara intraperitoneal setelah puasa selama lima jam. Kadar glukosa darah dipantau secara berkala selama 60-90 menit dengan interval 15-30 menit menggunakan glukometer, sebagaimana dijelaskan oleh Ayala *et al*. (2010).

3. Metode uji toleransi glukosa

Uji toleransi glukosa dilakukan dengan memberikan larutan glukosa secara oral kepada hewan uji yang sebelumnya telah dipuasakan selama 20-24 jam. Sampel darah diambil melalui vena sebelum dan setelah perlakuan untuk memantau perubahan kadar glukosa darah (Depkes RI, 1993).

I. Histopatologi Organ Pankreas

1. Pengertian histopatologi

Pemeriksaan histopatologi merupakan suatu metode analisis mikroskopis yang digunakan untuk mengkaji struktur sel dan jaringan secara rinci. Proses ini melibatkan pewarnaan dan pengamatan untuk mengidentifikasi perubahan fisiologis dan deformasi organ, sehingga dapat membantu dalam penegakan diagnosis penyakit. Pemeriksaan histopatologi memungkinkan diperolehnya gambaran yang jelas tentang struktur sel, inti sel, sitoplasma, serat jaringan ikat, dan otot. Penelitian ini menggunakan pemeriksaan histopatologi untuk mengidentifikasi perubahan patologis pada pankreas tikus yang diinduksi aloksan dan mengalami hiperglikemia, sebagaimana yang telah dijelaskan oleh Rahayu (2004).

2. Struktur dan anatomi pankreas

Pankreas merupakan organ berbentuk khas dengan panjang 12-15 cm dan tebal 2,5 cm, terletak di rongga retroperitoneal di bawah

lambung. Organ ini terdiri dari tiga bagian: kepala (caput), badan (corpus), dan ekor (cauda), dengan berat rata-rata 80 gram.

Pankreas memiliki fungsi eksokrin yang berperan dalam pencernaan melalui sekresi enzim pencernaan ke duodenum. Sel-sel α -sinar dan duktus bertanggung jawab atas fungsi ini, dengan sel-sel α -sinar mensintesis dan menyimpan enzim, serta sel-sel duktus memproduksi energi untuk transportasi ion dan pembentukan sistem duktus (Pandol, 2015). Fungsi endokrin pankreas melibatkan produksi hormon insulin dan glukagon oleh pulau Langerhans. Pulau Langerhans berjumlah sekitar 1-2 juta dan terdiri dari sel α , β , δ , dan PP (polipeptida pankreas). Sel β memproduksi insulin, sedangkan sel α memproduksi glukagon. Hormon insulin berperan dalam meningkatkan simpanan glikogen dan asam lemak, sedangkan glukagon berperan dalam proses katabolik (Ganong, 2008).

Insulin memiliki efek anabolik, meningkatkan simpanan glikogen, asam lemak, dan asam amino. Glukagon meningkatkan aliran glukosa ke darah, sedangkan somatostatin mengendalikan sekresi hormon dari sel-sel pulau Langerhans. Polipeptida pankreas diproduksi oleh sel PP dan berperan dalam mengatur fungsi pankreas (Ganong, 2008).

3. Histopatologi pankreas

Kerusakan pankreas akibat diabetes mellitus ditandai oleh perubahan morfologis dan fungsional pada pulau Langerhans. Perubahan ini mencakup penurunan diameter, reduksi jumlah pulau, serta alterasi komposisi sel endokrin yang berdampak pada penurunan produksi insulin dan gangguan metabolisme glukosa.

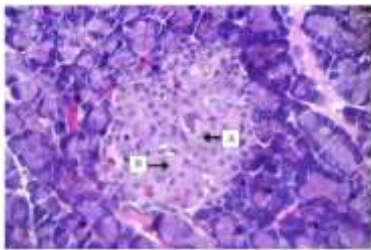
3.1 Jumlah pulau Langerhans. Hewan uji yang digunakan untuk penelitian efek antidiabetes atau anhiperglikemia diketahui bahwa jumlah pulau Langerhans lebih sedikit daripada pulau Langerhans pada hewan uji kontrol normal. Model hewan uji normal biasanya terlihat dua atau lebih pulau Langerhans pada satu bidang pandang, sementara pada model hewan uji diabetes tipe 2 terkadang tidak ditemukan adanya pulau Langerhans (Andayani, 2003).

3.2 Nekrosis. Nekrosis merupakan kondisi patologis yang ditandai dengan kematian sel akibat luka serius, mengakibatkan kerusakan total pada struktur dan fungsi sel. Nekrosis menyebabkan terbentuknya ruang kosong, peradangan jaringan, dan perubahan morfologi inti sel (*piknosis*), yang mencakup pengecilan ukuran,

perubahan bentuk, dan pewarnaan gelap, menunjukkan kerusakan seluler yang *irreversibel* pada pulau Langerhans (Price dan Wilson, 1992).

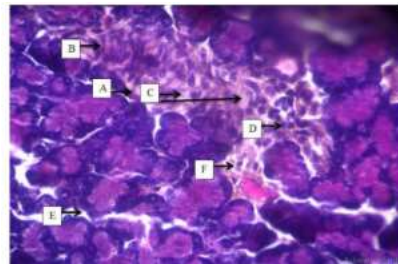
4. Metode pembuatan preparate histopatologi

Teknik pewarnaan *hematoxylin-eosin* (HE) merupakan metode yang luas digunakan dalam preparasi histopatologi. Metode ini berperan penting dalam mempersiapkan sampel jaringan histopatologi dari berbagai spesies hewan, baik yang sakit maupun yang telah mati, untuk keperluan diagnosis. Pewarnaan HE melibatkan penggunaan dua jenis zat warna, yaitu hematoksilin yang memberikan warna biru pada inti sel (*basofilik*) dan eosin yang memberikan warna merah muda pada sitoplasma sel serta jaringan pendukungnya, dengan variasi nuansa yang beragam. Gambaran histopatologi normal organ pankreas tikus putih jantan dan gambaran organ pankreas yang mengalami hiperglikemia dapat dilihat sebagai acuan dalam menganalisis perubahan patologis pada jaringan pankreas berikut ini.



Gambar 5. Histopatologi pankreas tikus normal perbesaran 400 x (Walean *et al.*, 2020).

Ket: A=Sel asinar, B=pulau Langerhans.



Gambar 4. Histopatologi pankreas tikus hiperglikemia perbesaran 400 x (Walean *et al.*, 2020).

Ket: A=pulau Langerhans yang menyusut, B = inti sel menyusut, C= Sitoplasma yang memudar D = Piknosis E=Deskuamasi sel asinar. F= Deskuamasi pulau Langerhans.

J. Metode Pengukuran Kadar Glukosa Darah

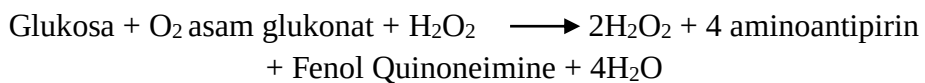
1. Metode glukometer

Glukometer adalah perangkat diagnostik canggih yang memanfaatkan prinsip deteksi elektrokimia untuk mengukur kadar gula darah secara akurat dan cepat. Proses pengukuran melibatkan strip membran yang dilapisi dengan enzim glukosa oksidase, yang mengkatalisis reaksi oksidasi glukosa menjadi asam glukonat dan hidrogen peroksida. Hasil reaksi ini kemudian diukur oleh sensor elektrokimia, menghasilkan sinyal listrik yang proporsional dengan

kadar glukosa dalam sampel darah. Metode ini menawarkan keakuratan tinggi, kemudahan penggunaan, dan hasil cepat.

2. Metode GOD-PAP

Metode GOD-PAP merupakan teknik analisis kimia yang memanfaatkan reaksi enzimatik untuk mengukur kadar glukosa dalam darah. Prosesnya melibatkan dua langkah reaksi. Pertama, glukosa bereaksi dengan oksigen di bawah katalisis glukosa oksidase (GOD), menghasilkan asam glukonat dan hidrogen peroksida. Kedua, hidrogen peroksida bereaksi dengan 4-aminoantipirin dan fenol dalam kehadiran peroksidase (POD), membentuk kuinonimina dan air. Kuinonimina ini berfungsi sebagai indikator keberadaan glukosa dalam darah. Persamaanya sebagai berikut:



K. Hewan Uji

Pemilihan hewan uji yang sesuai sangat penting agar dapat tercapai tujuan penelitian. Hewan uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus karena tikus memiliki kemiripan yang sangat dekat dengan manusia, terutama pada saluran cerna. Gambar tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) dapat dilihat pada gambar 4 berikut ini.



Gambar 6. Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) (Akbar, 2010).

1. Sistematika hewan uji

Menurut Depkes RI (2011) taksonomi tikus putih, sebagai berikut :

Kingdom	: Animalia
Filum	: Chordata
Subfilum	: Vertebrata
Kelas	: Mamalia

Subkelas	: Theria
Ordo	: Rodentia
Subordo	: Sciurognathi
Famili	: Muridae
Subfamili	: Murinae
Genus	: Rattus
Spesies	: <i>Rattus norvegicus</i>

2. Karakteristik utama tikus

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) merupakan hewan model yang ideal untuk berbagai penelitian biomedis karena memiliki karakteristik yang menguntungkan. Mereka memiliki ketahanan terhadap infeksi yang relatif tinggi, kecerdasan yang baik, serta sifat yang tenang dan mudah ditangani. Dari segi fisiologis, tikus putih memiliki suhu tubuh normal yang berkisar antara 37,5°C dan laju respirasi sekitar 210 per menit. Perbedaan antara tikus jantan dan betina juga cukup signifikan, terutama dalam hal kecepatan metabolisme obat dan stabilitas kondisi tubuh. Tikus jantan memiliki kecepatan metabolisme obat yang lebih cepat dan kondisi tubuh yang lebih stabil, sedangkan tikus betina mengalami perubahan fisiologis berkala yang dipengaruhi oleh siklus reproduksi, seperti kehamilan, menyusui, dan siklus menstruasi, sebagaimana yang telah dijelaskan oleh Sugiyanto (1995).

3. Pemeliharaan hewan uji

Uji coba laboratorium, hewan uji harus diatur sedemikian rupa agar nyaman dan tidak stres. Memelihara hewan laboratorium harus memperhatikan beberapa hal agar nyaman dan tidak mempengaruhi hasil penelitian di laboratorium. Kondisi bangunan, sanitasi, ketersediaan pangan, kebutuhan air, sirkulasi udara, penerangan, kelembaban dan suhu ruangan, serta keselamatan harus diperhatikan dalam memelihara hewan percobaan. Kondisi bangunan, seperti halnya kandang yang digunakan, harus memiliki ukuran, bentuk dan bahan yang sesuai. Hal ini dapat mempengaruhi kondisi hewan coba. Kondisi sanitasi kandang hewan laboratorium harus dijaga agar hewan laboratorium merasa nyaman dan tidak stres. Kandang hewan laboratorium dapat dibersihkan dengan disinfektan Lysol 3-5% (Stevani, 2016).

Percobaan ini memerlukan ruangan yang memenuhi persyaratan tertentu, termasuk suhu, kelembaban, pencahayaan, dan kebisingan yang sesuai dengan kebutuhan hewan uji. Suhu ruangan harus dijaga pada kisaran 22°C $\pm$ 3°C, dengan kelembaban relatif antara 30-70%. Pola

pencahayaannya juga harus diatur, yaitu 12 jam terang dan 12 jam gelap. Ruangan harus tetap bersih dan steril untuk mencegah kontaminasi. Makanan yang diberikan kepada hewan uji harus memenuhi standar laboratorium, dengan komposisi yang khusus untuk tikus. Makanan tikus harus mengandung berbagai nutrisi, termasuk vitamin A, vitamin D, alfa-tokoferol, asam linoleat, tiamin, riboflavin, pantotenat, biotin, serta mineral seperti fosfor, magnesium, kalium, tembaga, yodium, besi, dan timah. Tikus dewasa memerlukan sekitar 35 mg/kg besi dalam makanannya, dengan konsumsi harian sekitar 12–20 gram. Hewan uji ditempatkan dalam kandang yang terbuat dari bahan tahan air, kuat, dan mudah dibersihkan. Luas area kandang yang digunakan sekitar 148,4 cm² dengan ketinggian 17,8 cm. Ruang pemeliharaan tikus harus bebas dari kebisingan, dan persyaratan ini telah ditetapkan oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM, 2014).

L. Landasan Teori

DM merupakan kondisi kronis multifaktor yang ditandai oleh gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein. DM tipe 2, atau *Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (NIDDM), merupakan bentuk diabetes paling umum, mencakup 90-95% kasus. Penyakit ini ditandai oleh hiperglikemia, resistensi insulin, dan disfungsi sel beta pankreas (Decroli, 2019). Faktor usia, gaya hidup, dan genetik berperan dalam perkembangan DM tipe 2, yang umumnya didiagnosis pada usia di atas 45 tahun, namun kasus pada anak-anak dan remaja semakin meningkat belakangan ini.

Hewan percobaan untuk DM tipe 2 menggunakan tikus putih jantan yang diinduksi dengan zat diabetagenik (aloksan monohidrat dosis 150 mg/kgBB) melalui rute intraperitoneal. Pemilihan tikus sebagai hewan uji didasarkan pada sifatnya yang tenang, mudah ditangani, dan tidak sensitif terhadap cahaya. Selain itu, tikus putih memiliki siklus hidup yang relatif cepat, mudah direproduksi, dan responsif terhadap perlakuan, sehingga sangat sesuai untuk digunakan sebagai hewan model dalam penelitian DM tipe 2.

Pasien penderita DM cenderung mengalami perubahan histopatologi signifikan pada pulau Langerhans pankreas sebagai akibat langsung dari kondisi hiperglikemia. Kondisi ini memicu pembentukan spesies oksigen reaktif yang berdampak pada stres oksidatif dan kerusakan jaringan pankreas. Perubahan histopatologi ini meliputi

kerusakan pada struktur dan fungsi sel-sel endokrin, yang berdampak pada penurunan produksi insulin dan regulasi gula darah. Perubahan patologis pada pulau Langerhans menyebabkan nekrosis dan degenerasi sel-sel endokrin, yang berakibat pada pembentukan ruang kosong di bagian tengah pulau Langerhans. Untuk mengevaluasi perubahan histopatologi ini, digunakan metode pewarnaan Hematoxylin Eosin (HE). Metode ini memungkinkan penilaian kondisi sel, deteksi peradangan, serta penghitungan jumlah pulau Langerhans per lapang pandang mikroskopis, sehingga dapat memberikan gambaran yang jelas tentang perubahan histopatologi pada pulau Langerhans.

Bunga angkana (*Pterocarpus indicus* Willd.) adalah bahan alam yang digunakan untuk penelitian aktivitas antihiperglikemia. Tanaman angkana (*Pterocarpus indicus* Willd) salah satu tanaman yang tumbuh di Indonesia yang kaya akan kandungan kimia berkhasiat sehingga sudah dimanfaatkan dalam waktu yang lama dalam pengobatan tradisional, dengan berbagai bagian yang digunakan untuk mengatasi berbagai penyakit. Kulitnya, misalnya, digunakan sebagai obat kumur untuk mencegah sariawan, sementara getahnya efektif mengobati diare. Daun muda tanaman ini juga dapat mengobati bisul dan kudis. Kandungan kimia tanaman angkana yang dapat memberikan efek terapeutik meliputi flavonoid, saponin, tanin dan alkaloid. Walaupun tanaman ini telah lama digunakan dalam pengobatan tradisional, belum ada penelitian yang memfokuskan aktivitas antihiperglikemia pada bagian bunga, sehingga penelitian ini bertujuan mengisi kesenjangan tersebut dengan menginvestigasi potensi antidiabetes bunga angkana secara ilmiah.

Penelitian ini menggunakan metode GOD-PAP untuk mengukur kadar glukosa darah pada tikus hiperglikemia, memanfaatkan reaksi glukosa oksidase yang menghasilkan intensitas warna proporsional dengan kadar glukosa dalam sampel. Metode ini cocok untuk mengukur konsentrasi glukosa dalam serum atau plasma.

Proses ekstraksi bunga angkana dalam penelitian ini, digunakan metode maserasi, yaitu perendaman bahan dalam pelarut etanol. Metode ini efektif mengekstraksi zat-zat sensitif terhadap pemanasan dengan peralatan sederhana, namun metode ini memerlukan waktu lama dan penggojokan teratur.

M. Hipotesis

Berdasarkan uraian yang telah dikemukakan, dapat ditarik kesimpulan yang akan digunakan sebagai landasan untuk menyusun hipotesis penelitian ini. Kesimpulan tersebut adalah sebagai berikut:

Pertama, ekstrak etanol bunga angkana (*Pterocarpus indicus* Willd) memiliki potensi dalam menurunkan kadar glukosa darah pada tikus putih jantan yang diinduksi aloksan.

Kedua, ekstrak etanol bunga angkana (*Pterocarpus indicus* Willd) dapat mengurangi persentase nekrosis pada sel beta pankreas tikus putih jantan yang diinduksi aloksan.

Ketiga, dosis efektif ekstrak etanol bunga angkana (*Pterocarpus indicus* Willd) memiliki aktivitas antihiperglikemia dan dapat mengurangi persentase nekrosis pada tikus putih jantan yang diinduksi aloksan.