

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Tanaman Ranti (*Solanum nigrum* L.)

1. Sistematika tanaman ranti (*Solanum nigrum* L.)

Sistematika tanaman ranti (*Solanum nigrum* L.) menurut Potawale *et al.* (2008) adalah sebagai berikut :

| | |
|------------|----------------------------|
| Kerajaan | : Plantae |
| Divisi | : Spermatophyta |
| Sub divisi | : Angiospermae |
| Kelas | : Dicotyledonae |
| Sub kelas | : Asteridae |
| Ordo | : Solanales |
| Famili | : Solanaceae |
| Genus | : Solanum |
| Spesies | : <i>Solanum nigrum</i> L. |



Gambar 1. Tanaman Ranti (*Solanum nigrum* L.) (Rikenawaty, 2012)

2. Nama lain

Tanaman ranti (*Solanum nigrum* L.) memiliki nama lain di berbagai daerah maupun negara. Nama lain untuk ranti yaitu *Black nightshade* (Inggris), *Zwarte nochtschade* (Belanda), *Long kui* (China), *Morelle moire* (Perancis), *Schwartzter nochtschatten* (Jerman). Sedangkan, di Indonesia tanaman ranti memiliki nama lain yaitu Leunca (Jawa barat), ranti (Jawa tengah), Bobose (Ternate) (Heyne, 1987).

3. Morfologi tanaman

Tanaman ranti (*Solanum nigrum* L.) merupakan tanaman tahunan yang masuk dalam golongan semak yang dapat memiliki tinggi mencapai 25-100 cm. Buah ranti bentuknya bulat, berwarna hijau saat masih muda dan memiliki warna hitam mengkilap saat tua dengan

diameter 8 mm. Batangnya berwarna hijau, tegak, bulat, dan lunak. Tanaman ranti memiliki daun berbentuk bulat telur, ujung dan pangkal daun berbentuk lancip dengan tepi yang rata, pertulangan daun yang menyirip dengan lebar 4-10 cm dan 3-7 cm. Bunga tanaman ranti memiliki bentuk seperti cangkir, mahkotanya putih, siliata menyebar, dan lobus bulat telur. Filamen berukuran 1-1,5 mm dan anter berukuran 2,5-3,5 mm. Ranti memiliki biji yang berbentuk bulat pipih, kecil berwarna putih. Akar tunggang yang warnanya putih sedikit coklat (Poczai dan Hyvonen, 2011).

4. Kandungan kimia

Tanaman ranti sudah sering dimanfaatkan pada berbagai negara sebagai obat herbal. Sridhar *et al.* (2011) menyatakan jika semua bagian dari tanaman ranti memiliki kandungan yang sangat diperlukan dalam bidang Kesehatan. Tanaman ranti (*Solanum nigrum* L.) memiliki banyak komponen aktif, seperti glikoalkaloid, glikoprotein, polisakarida, asam galat, katekin, asam kafein, epikatekin, rutin, asam kafein, dan *protocatechine acid* (PCA). Golongan glikoalkaloid yaitu solamargin, solasonin, dan solanine. Tanaman ranti mengandung aglikon, solanidin dan 3 gula bagian yaitu glukosa, galaktosa, dan ramnosa melekat pada ketiga dari aglikon yang dinamakan dengan solatriosa. Tanaman ranti juga mengandung glikoprotein yang terdiri dari karbohidrat dan protein.

Berdasarkan hasil yang didapatkan dari penelitian Chen *et al.* (2022) tanaman ranti memiliki beberapa kandungan kimia yaitu beberapa golongan senyawa seperti flavonoid, phenylpropanoid, benzoic acid, dan senyawa lain. Ranti juga memiliki kandungan kimia golongan senyawa steroid saponin, seperti diosgenin, degalactotigonin, solanigroside dan pterosterone. Golongan alkaloid, seperti β 1-solasonine, β 2-solasonine, solasodine (Chen *et al.*, 2022).

5. Kegunaan tanaman

Tanaman ranti (*Solanum nigrum* L.) memiliki beberapa manfaat secara empiris yang telah dilaporkan dari banyak negara. Masyarakat Jerman menggunakan ranti sebagai obat tidur terkhusus untuk anak-anak dan di Eropa digunakan untuk pengatasan konvulsi. Di India semua tanaman ranti dapat digunakan sebagai antiseptik dan antidisentri. Ekstrak segar dari tanaman ranti juga dapat digunakan sebagai obat sirosis hepatis, dan sebagai antidot pada penggunaan opium. Daun segar tanaman ranti dapat digunakan untuk mengatasi peradangan dan menghilangkan nyeri (Edmonds dan Chweya, 1997).

Berdasarkan hasil yang didapatkan dari penelitian Chen *et al.* (2022) tanaman ranti memiliki beberapa aktivitas biologis sebagai antioksidan, antimalaria, antiinflamasi, antitumor, antibakteri, imunonegulator, CNS-depressant, hepatoprotektif, insektisida, gastroprotektor, neuroprotektor, tuberculosis, hipoglikemia, dan hipolipidemia (Chen *et al.*, 2022). Ekstrak daun ranti memiliki aktivitas antioksidan penangkap radikal bebas DPPH yang kuat dengan mekanisme melindungi kerusakan oksidatif, memperbaiki kerusakan molekul, dan membantu melawan penyakit (Sharma *et al.*, 2014).

B. Simplisia

1. Pengertian simplisia

Simplisia merupakan bahan alam yang belum mengalami perubahan proses apapun dan umumnya sudah dikeringkan yang dapat digunakan untuk pengobatan. Ada tiga klasifikasi berbeda dari simplisia yang dikenal sebagai simplisia nabati, hewani, dan pelikan atau mineral. Simplisia tumbuhan meliputi tumbuhan utuh, bagian tumbuhan, dan eksudat tumbuhan, baik secara tunggal maupun kombinasi. Simplisia hewan terdiri dari hewan utuh atau bahan yang berasal dari hewan, dan tidak mengandung bahan kimia murni. Simplisia pelikan, atau mineral, mengacu pada bahan kimia yang belum diproses dan belum mengalami transformasi sederhana. Simplisia tanaman berkhasiat sebagai obat masuk dalam kategori simplisia nabati (Herbie, 2015). Bahan baku simplisia, proses pengolahan dan pengepakan akan menjadi faktor-faktor yang mempengaruhi kualitas simplisia (Gunawan dan Mulyani, 2004).

2. Pembuatan serbuk simplisia

Dalam pembuatan ekstrak harus dimulai dengan pembuatan simplisia. Simplisia utuh atau potongan dari simplisia akan dikeringkan dengan tujuan untuk mengurangi kadar air simplisia tanpa menghilangkan konsentrasi senyawa kimia yang diperlukan lalu diayak menjadi serbuk sehingga dihasilkan serbuk simplisia dengan derajat kehalusan tertentu. Kehalusan serbuk simplisia terdiri dari serbuk sangat halus, halus, agak kasar, kasar, sangat kasar, kecuali dinyatakan lain serbuk simplisia untuk pembuatan ekstrak yang merupakan serbuk halus simplisia. Derajat halus simplisia adalah ukuran partikel simplisia yang dilihat berdasarkan nomor pengayak (Kemenkes RI, 2017).

C. Ekstraksi

1. Pengertian ekstraksi

Ekstraksi adalah usaha memisahkan suatu bahan dari suatu campuran dengan menggunakan pelarut yang sesuai. Tujuan melakukan ekstraksi adalah untuk memisahkan dua zat berdasarkan perbedaan kelarutannya. Proses ekstraksi harus dihentikan bila konsentrasi senyawa dalam pelarut mencapai kesetimbangan dengan konsentrasi senyawa dalam sel tumbuhan (Mukhriani, 2014). Tujuan utama ekstraksi adalah untuk memperoleh sebanyak mungkin zat yang berkhasiat obat dari zat yang tidak diinginkan, sehingga lebih mudah digunakan dibandingkan zat sederhana aslinya (Syamsuni, 2013)

2. Metode ekstraksi

Metode ekstraksi ada berbagai macam, pemilihannya berdasarkan kesesuaian antara sifat sampel dengan sifat senyawa yang akan diekstraksi. Berikut metode ekstraksi yang biasa digunakan antara lain :

2.1 Maserasi. Maserasi memiliki arti melunakkan yang berasal dari kata “*macerare*”. Maserasi adalah cara penarikan simplisia dengan merendam simplisia dalam cairan penyari, sedangkan maserat adalah hasil dari penarikan simplisia dengan cara maserasi (Syamsuni, 2006). Menurut Badan Pengawas Obat dan Makanan (2018), menyatakan metode ekstraksi dengan maserasi dilakukan pada suhu ruangan agar tidak terjadi penurunan metabolit. Kekurangan dari metode maserasi yaitu memerlukan waktu yang lama, memerlukan banyak pelarut, dan memungkinkan hilangnya beberapa senyawa.

2.2 Perkolasi. Perkolasi adalah ekstraksi hingga sempurna (ekstraksi menyeluruh) pada suhu kamar dengan menggunakan pelarut yang selalu baru. Proses perkolasi terdiri dari tahap pengembangan bahan, tahap maserasi antara, dan tahap perkolasi sebenarnya, yang berlanjut hingga diperoleh ekstrak yang jumlahnya 1-5 kali jumlah bahan (Depkes RI, 2000).

2.3 Sokhletasi. Sokhletasi merupakan ekstraksi dengan pelarut yang selalu baru yang dilakukan dengan alat khusus sampai terjadi ekstraksi kontinyu dengan jumlah pelarut yang relatif konstan dengan adanya pendingin balik (Depkes RI, 2000). Keuntungan dari metode ini yaitu tahapan ekstraksi yang terus menerus berlangsung, menghemat waktu, dan menggunakan sedikit pelarut. Kekurangan dari sokhletasi

yaitu ekstrak yang dihasilkan akan terus pada keadaan titik didih senyawa yang bersifat termolabil dapat terurai (Mukhriani, 2017).

2.4 Digesti. Digesti adalah metode ekstraksi dengan pengadukan yang terus menerus berlangsung pada suhu yang tinggi dari suhu ruangan untuk meningkatkan larutnya metabolit sekunder, yang secara umum dilakukan di atas penangas air pada suhu 50°C. Dengan metode digesti perolehan bahan aktif akan lebih banyak meskipun pada saat pendinginan suhu kamar, bahan ekstraktif dalam skala mengendap (Abubakar dan Haque, 2020).

2.5 Refluks. Refluks adalah ekstraksi suatu pelarut pada suhu titik didihnya selama jangka waktu tertentu, dengan jumlah pelarut terbatas yang relatif konstan dengan pendinginan terbalik. Kelebihan metode ini adalah dapat digunakan untuk mengekstrak sampel yang bertekstur kasar dan tahan terhadap pemanasan langsung, sedangkan kelemahan metode ini adalah dapat mendegradasi senyawa yang tidak tahan terhadap pemanasan (Depkes RI, 2000).

2.6 Destilasi uap. Destilasi uap biasa digunakan dalam proses ekstraksi minyak atsiri atau kombinasi dari berbagai senyawa volatile. Uap air akan mengembun dan terpisah menjadi dua bagian yang tidak bercampur selama pemanasan, lalu diisi ke dalam tangka yang terhubung dengan kondensor. Kelebihan metode ini yaitu mampu memisahkan bahan dengan titik didih yang berbeda dan alat yang digunakan sederhana, sedangkan kekurangan metode ini yaitu senyawa yang bersifat termolabil dapat terdegradasi (Mukhriani, 2017).

3. Pelarut

Pemilihan pelarut yang tepat sangat penting dalam memastikan efektivitas proses ekstraksi. Penting untuk mempertimbangkan karakteristik pelarut dengan cermat sebelum menentukan pilihan. Faktor-faktor yang perlu diperhatikan antara lain kelarutan pelarut, memastikan pelarut memiliki kapasitas tinggi untuk melarutkan zat, dan sifatnya yang tidak beracun. Selain itu, pelarut yang dipilih harus memiliki kemampuan untuk melarutkan ekstrak spesifik yang ditargetkan, tanpa menyebabkan perubahan apa pun pada komposisi kimia komponennya. Pelarut yang umum digunakan adalah etanol, air, kloroform, etil asetat, dan heksana (Guenther, 2006).

Pelarut yang digunakan pada penelitian ini adalah etanol. Pelarut ini tergolong pelarut yang lebih unggul dibandingkan pelarut lain, seperti jamur dan bakteri yang sulit tumbuh dalam etanol 20% atau lebih. Selain

tidak beracun pelarut ini memiliki banyak keunggulan seperti meningkatkan stabilitas obat terlarut bahan dan dapat melarutkan senyawa-senyawa penting dari simplisia (Depkes RI, 2000). Etanol 96% dipilih karena merupakan senyawa polar yang mudah menguap sehingga baik digunakan sebagai pelarut ekstrak.

D. Diabetes Melitus

1. Pengertian diabetes melitus

Diabetes melitus adalah penyakit metabolik yang memiliki karakteristik hiperglikemia sebab kelainan sekresi insulin, gangguan kerja insulin, atau keduanya yang menyebabkan banyak komplikasi kronik pada bagian mata, pembuluh darah, dan ginjal saraf (Perkeni, 2011). Terjadi kelainan yang berhubungan dengan hormon insulin yaitu kurangnya jumlah produksi hormon insulin karena organ pankreas tidak mampu memproduksi atau sel pada tubuh tidak bisa menggunakan insulin yang dihasilkan oleh organ pankreas secara baik (Teguh, 2013).

2. Epidemiologi diabetes melitus

Diabetes melitus tipe 2 meliputi 90% dari semua kasus diabetes melitus yang terjadi. Prevalensi diabetes melitus meningkat di seluruh dunia akibat dari perubahan gaya hidup dan meningkatnya kasus obesitas. *International Diabetes Federation* pada tahun 2011 menyatakan jumlah orang yang mengidap diabetes melitus tipe 2 yaitu 336 juta orang dan penyakit ini terkait dengan 4,6 juta kematian tiap tahun.

Diabetes mellitus sedang meningkat di Indonesia, dan prevalensinya terus meningkat setiap tahunnya. Menurut data Badan Pusat Statistik Indonesia pada tahun 2003, sekitar 133 juta orang yang berusia di atas 20 tahun didiagnosis menderita diabetes melitus. Angka prevalensi tercatat sebesar 14,7% di perkotaan dan 7,2% di pedesaan. Jika diekstrapolasi dari angka-angka tersebut, diperkirakan pada tahun 2030, jumlah penduduk berusia 20 tahun ke atas akan mencapai 194 juta jiwa (Riskesdas, 2013). Meningkatnya angka kejadian diabetes melitus di berbagai negara berkembang dapat disebabkan oleh pertumbuhan pendapatan individu dan pergeseran gaya hidup, khususnya di perkotaan. Perubahan tersebut menyebabkan meningkatnya penyakit degeneratif, termasuk diabetes melitus. Permasalahan kesehatan ini berpotensi menghambat produktivitas dan menguras sumber daya manusia (Eva, 2019).

3. Klasifikasi diabetes melitus

Berdasarkan *American Diabetes Association* (2021) Diabetes melitus diklasifikasikan ke dalam empat tipe.

3.1 Diabetes melitus tipe 1 (DMT1). Diabetes mellitus tipe 1 terjadi sebagai akibat dari kerusakan sel autoimun, yang menyebabkan kekurangan insulin dan mencakup kondisi seperti diabetes autoimun laten di masa dewasa. Hancurnya sel β autoimun pada orang dewasa secara bertahap dapat mengarah ke durasi panjang kapasitas sekresi insulin, sehingga hancurnya sel ini masuk ke dalam diabetes melitus tipe 1. Hancurnya sel-sel β sangat bervariasi, anak kecil akan mengalami penghancuran yang cepat sementara orang dewasa mengalami tingkat yang lebih lambat. Anak-anak dan remaja yang memiliki *diabetic ketoacidosis* (DKA) dapat menjadi manifestasi pertama dari penyakit ini. Hal ini menunjukkan pengaruh genetik (keturunan) turut menyebabkan seseorang terkena diabetes.

3.2 Diabetes melitus tipe 2 (DMT2). Terjadinya diabetes melitus tipe 2 disebabkan oleh penurunan bertahap dalam sekresi insulin yang cukup oleh sel β , dan juga adanya resistensi insulin. Sekresi insulin yang tidak baik berhubungan dengan peradangan dan stres metabolik, termasuk faktor genetik. Bertambah usia, obesitas, dan kurangnya aktivitas fisik dapat meningkatkan risiko terkena diabetes melitus tipe 2. Wanita yang mengidap diabetes melitus gestasional (GDM) dengan hipertensi, dislipidemia, atau sindrom ovarium polikistik akan berpotensi mengidap Diabetes melitus tipe 2. Kecenderungan genetik atau riwayat keluarga merupakan salah satu faktor yang menyebabkan pengidap diabetes melitus tipe 2 lebih besar dari diabetes melitus tipe 1.

3.3 Diabetes melitus gestasional (DMG). Diabetes melitus gestasional adalah diabetes yang terdiagnosis pada kehamilan trimester kedua atau ketiga. Setiap tiga tahun disarankan wanita dengan riwayat diabetes melitus gestasional harus menjalani skrining seumur hidup untuk melihat pradiabetes atau perkembangan diabetes. Wanita pradiabetes dengan riwayat diabetes melitus gestasional harus diberikan metformin atau intervensi gaya hidup secara intensif untuk mencegah terjadinya diabetes.

3.4 Diabetes melitus tipe lain. Diabetes melitus tipe ini terjadi akibat penyakit pankreas eksokrin seperti fibrosis kistik dan pankreatitis, sindrom diabetes monogenik seperti diabetes onset maturitas pada usia muda, dan diabetes yang disebabkan oleh bahan kimia atau obat seperti

setelah melakukan transplantasi organ atau pemakaian glukokortikoid dalam pengobatan HIV/AIDS.

4. Patofisiologi diabetes melitus

Diabetes melitus terbagi menjadi empat tipe yaitu diabetes melitus tipe 1, diabetes melitus tipe 2, diabetes melitus gestasional, dan diabetes melitus tipe lainnya. Pada diabetes melitus tipe 1 terjadi gangguan produksi insulin yang menyebabkan defisiensi insulin absolut. Diabetes melitus tipe 1 umumnya terjadi karena kerusakan sel β (beta) pankreas. Kerusakan sel β (beta) pankreas terjadi melalui proses imunologik yang dimediasi oleh limfosit T dan makrofag (Otoimunologik) atau proses yang idiopatik (Muchid *et al.*, 2005).

Diabetes melitus tipe 2 terjadi karena kadar insulin yang telah dihasilkan rusak oleh resistensi insulin pada jaringan perifer. Hati memproduksi glukosa yang berlebihan sehingga karbohidrat dalam makanan tidak dimetabolisme dengan baik, yang menyebabkan pankreas akan mengeluarkan insulin yang kurang dari yang dibutuhkan. Penyebab resistensi insulin ini bisa karena obesitas, kurangnya aktivitas, dan bertambahnya usia. Resistensi insulin pada diabetes melitus tipe 2 disertai dengan penurunan reaksi intrasel yang menyebabkan insulin menjadi tidak efektif untuk pengambilan glukosa oleh jaringan. Akan terjadi penurunan kemampuan insulin untuk mempengaruhi absorpsi dan metabolisme glukosa oleh hati, otot rangka, dan jaringan adiposa pada obesitas (LeMone *et al.*, 2016).

Diabetes melitus gestasional memiliki dua tipe utama yaitu keterlibatan unit fetoplasenta dan keterlibatan jaringan adiposa pada diabetes gestasional. Penyebab diabetes gestasional adalah terjadinya disfungsi sel-sel akibat resistensi insulin yang persisten selama kehamilan. Sebelum kehamilan biasanya sudah ditemukan disfungsi yang dapat berkembang ini. Sedangkan, diabetes melitus tipe lain terjadi karena penyakit eksokrin pankreas akibat obat dan bahan kimia, seperti penggunaan glukokortikoid dalam pengobatan HIV/AIDS atau setelah transplantasi organ (Goyal dan Jialal, 2022).

5. Diagnosis diabetes melitus

Diagnosis adalah proses penentuan penyebab suatu penyakit dan untuk menentukan terapi yang cocok (Haryanto, 2011). Penegakan diagnosis pada diabetes melitus dapat dilakukan dengan pemeriksaan pada kadar gula darah. Metode yang paling dianjurkan dalam diagnosis diabetes melitus adalah metode enzimatik dengan serum darah vena atau

bahan plasma. Diabetes melitus dapat terdiagnosis dengan melihat keluhan dan gejala diabetes melitus pada seseorang. Keluhan klasik seperti poliuria, polidipsia, dan poliphagia. Keluhan lain seperti kesemutan, lemas, pandangan tidak jelas, dan disfungsi ereksi dapat menjadi tanda diabetes melitus (Perkeni, 2021). Berdasarkan Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (2021) kriteria diagnosis diabetes melitus sebagai berikut :

- a. Pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dl. Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam.
- b. Pemeriksaan glukosa plasma ≥ 200 mg/dl 2 jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 mg.
- c. Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dl dengan keluhan klasik.
- d. Pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5\%$ dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh *National Glycohaemoglobin Standardization Program* (NGSP).

Kadar glukosa darah yang tidak memenuhi kriteria normal dan kriteria diagnosis diabetes melitus akan dikategorikan sebagai prediabetes. Prediabetes dan diabetes memiliki perbedaan pada tinggi kadar gula darah. Saat kadar glukosa darah lebih tinggi dari normal tetapi tidak cukup tinggi untuk didiagnosis sebagai diabetes tipe 2 masuk dalam kategori prediabetes. Penderita diabetes melitus tetapi tidak menunjukkan adanya gejala dan keluhan perlu dilakukan pemeriksaan penyaring. Pemeriksaan penyaring dilakukan dengan tujuan mendiagnosis prediabetes dan diabetes melitus tipe 2 (Perkeni, 2021).

6. Komplikasi diabetes melitus

Komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular adalah komplikasi yang paling sering disebabkan oleh diabetes melitus. Komplikasi mikrovaskular disebabkan oleh hipoglikemia kronik, sedangkan komplikasi makrovaskular disebabkan adanya resistensi insulin. Menurut Wahyu (2018) beberapa komplikasi yang paling sering terjadi, sebagai berikut :

6.1 Hiperglikemia. Hiperglikemia adalah suatu kondisi dimana kadar gula darah meningkat secara tiba-tiba akibat stres, konsumsi obat tertentu, atau infeksi, dan ditandai dengan polidipsia, poliuria, polifagia, kelelahan, dan penglihatan kabur. Hiperglikemia berlangsung dalam jangka waktu yang lebih lama dan dapat menyebabkan kondisi

metabolisme yang berbahaya seperti ketoasidosis diabetikum, yang dapat berakibat fatal dan bahkan kematian.

6.2 Hipoglikemia. Hipoglikemia adalah ketika kadar glukosa dalam aliran darah turun di bawah kisaran standar, hal ini mengakibatkan kondisi yang disebut hipoglikemia. Hipoglikemia dapat dikenali dari gejala-gejala seperti gemetar, jantung berdebar, berkeringat, pusing, gangguan penglihatan, lapar, dan pusing, yang semuanya terjadi bersamaan dengan kadar glukosa darah yang lebih rendah dari normal.

6.3 Komplikasi mikrovaskular. Komplikasi mikrovaskular terjadi karena adanya hiperglikemia persisten dan berkembangnya protein terglukasi pada individu penderita diabetes melitus tipe 1. Komplikasi ini, termasuk nefropati, retinopati, dan neuropati, timbul akibat melemahnya dinding pembuluh darah dan terbentuknya penyumbatan kecil di dalam aliran darah. Penting untuk diperhatikan bahwa faktor genetik juga berperan dalam manifestasi hiperglikemia.

6.4 Komplikasi makrovaskular. Komplikasi makrovaskular adalah kondisi di mana pembuluh darah besar, seperti jantung atau otak, tersumbat dan dapat menyebabkan kematian serta penyumbatan pembuluh darah besar. Komplikasi makrovaskuler paling sering terjadi pada pasien diabetes tipe 2 yang memiliki hipertensi, obesitas, dan dislipidemia. Pasien dengan diabetes tipe 1 dapat mengalami komplikasi makrovaskular.

7. Penatalaksanaan diabetes melitus

Penatalaksanaan diabetes melitus mencakup tujuan jangka pendek dan jangka panjang. Tujuan umum penatalaksanaan diabetes melitus adalah untuk menurunkan kejadian komplikasi dan kematian yang berhubungan dengan kondisi tersebut. Hal ini dicapai dengan mencapai dua tujuan utama menjaga kadar glukosa darah dalam kisaran optimal dan secara proaktif mencegah potensi komplikasi (Depkes RI, 2005).

7.1 Terapi farmakologi.

7.1.1 Insulin. Insulin adalah pengobatan utama pada pasien diabetes melitus tipe 1. Pasien dengan diabetes melitus tipe 1 akan memerlukan inisiasi dengan beberapa suntikan harian pada saat diagnosis. Ada lima prinsip dasar manajemen insulin yang disarankan: (1) dosis insulin tidak boleh dilewati. Untuk menghindari kadar gula darah tinggi yang disebabkan oleh dosis rendah atau dosis yang terlewat, insulin kerja pendek wajib diberikan setiap 6 jam dalam empat dosis

yang sama, atau insulin kerja cepat sebelum setiap makan dengan insulin basal kerja panjang; (2) regimen harian rutin harus mencerminkan pola kadar glukosa postprandial selama 2 atau 3 hari sebelumnya; (3) dosis insulin kerja cepat harus didasarkan terutama pada jumlah yang akan dimakan, bukan pada kadar glukosa sebelum makan (walaupun kadar yang meningkat atau tertekan secara abnormal mungkin memerlukan koreksi); (4) parameter kadar gula darah harus ditetapkan dan pasien diinstruksikan untuk memberikan dosis koreksi jika nilainya turun dari kisaran yang telah ditentukan; dan (5) mempertimbangkan pemberian terapi insulin kepada pasien dengan algoritma yang menggunakan dosis insulin basal dan dosis insulin kerja cepat sebelum makan, disesuaikan dengan kalori atau karbohidrat asupan (Silver *et al.*, 2018).

7.1.2 Golongan sulfonilurea. Golongan obat sulfonilurea mempunyai sifat farmakologis, efek klinis, dan mekanisme kerja yang sama. Obat sulfonilurea memiliki 2 generasi. Generasi pertama adalah *chlorpropamide* dan *tolbutamide*. Generasi kedua adalah *glibenclamide*, *glipizide*, *glimepiride*, dan *gliclazide*. Mekanisme kerja sulfonilurea dalam menurunkan HbA1c yaitu mengikat dan menghambat saluran adenosin trifosfat (ATP) kalium sensitif (K) pada sel β pankreas. Sehingga, jumlah ion kalium dan kalsium dalam sel meningkat sehingga mengalami depolarisasi. Depolarisasi membran menyebabkan saluran kalsium terbuka, sehingga masuk kalsium dan terjadi peningkatan kalsium intraseluler yang merangsang sekresi insulin dari sel β pankreas (Costello *et al.*, 2023).

7.1.3 Golongan biguanida. Golongan biguanida memiliki mekanisme kerja dengan meningkatkan aktivitas protein kinase yang diaktifkan adenosin monofosfat hepatic, sehingga terjadi pengurangan glukoneogenesis dan lipogenesis hepatic serta meningkatkan glukosa yang dimediasi insulin pada otot. Obat golongan biguanida adalah metformin yang merupakan obat pilihan awal pada pasien dengan diabetes melitus tipe 2. Dosis metformin secara oral diberikan 500-1000 mg dua kali sehari. Obat ini memiliki efek samping seperti gangguan gastrointestinal, pusing, rasa tidak nyaman pada dada, palpitasi, sakit kepala, menggigil, diaforesis, gangguan pengecap, ruam kulit, dan defisiensi vitamin B12 (Ganesan *et al.*, 2022).

7.1.4 Golongan tiazolidindion. Golongan tiazolidindion mengaktifkan *peroxisome proliferator-activated receptor gamma* (PPAR- γ). Sehingga, meningkatkan sensitivitas insulin dan merangsang

oksidasi asam lemak. Obat golongan tiazolidindion adalah pioglitazone dan rosiglitazone. Dosis umum pioglitazone diberikan 15 mg, 30 mg, atau 45 mg tablet setiap hari. Dosis rosiglitazone diberikan 2 mg, 4 mg, atau 8 mg setiap hari. Efek samping dari obat ini seperti edema, hipoglikemia, gagal jantung, faringitis, sakit kepala, patah tulang, mialgia, dan sinusitis. Obat golongan ini memiliki kontraindikasi pada pasien hipersensitivitas terhadap obat, gagal jantung Kelas III dan IV, gangguan hati, kanker kandung kemih, kehamilan, dan riwayat hematuria makroskopik (Ganesan *et al.*, 2022).

7.1.5 Golongan agonis GLP-1. Golongan agonis GLP-1 merupakan terapi untuk mengobati diabetes tipe 2, menunda pengosongan lambung, dan menghambat produksi glukagon dari sel alfa pankreas saat kadar glukosa darah tinggi. Agonis reseptor GLP-1 juga dapat menurunkan apoptosis sel β pankreas dan meningkatkan proliferasinya, sehingga terbukti meningkatkan penurunan berat badan, tekanan darah sistolik dan diastolik serta kolesterol total. Peptida-1 seperti glukagon dan *polypeptida insulinotropik* bergantung pada glukosa. Keduanya merupakan hormon inkretin yang dinonaktifkan oleh *dipeptidil peptidase-4* (DPP-4) dan merangsang sekresi insulin setelah beban glukosa oral melalui efek inkretin. GLP-1 dapat mengembalikan ekskresi insulin. Contoh obat golongan ini adalah *exenatide*, *dulaglutide*, *lixisenatide*, *albiglutide*, *semaglutide*, dan *liraglutide* (Collins dan Costello, 2022).

7.1.6 Golongan penghambat DPP-4. Golongan penghambat DPP-4 ini menghambat enzim *dipeptidyl peptidase 4* (DPP-4). Sehingga menonaktifkan *glucose-dependent insulinotropic polypeptide* (GIP) dan *glucagon-like peptide 1* (GLP-1). Ini akan mempengaruhi kontrol glukosa melalui seperti penurunan pengosongan lambung, penurunan pelepasan glukagon, dan meningkatnya rasa kenyang. Contoh obat golongan penghambat DPP-4 adalah sitagliptin, saxagliptin, vildagliptin, linagliptin, dan alogliptin. Golongan ini dapat menimbulkan efek samping seperti peningkatan kreatinin serum, nasofaringitis, pankreatitis akut, sakit kepala, gagal ginjal akut, hipoglikemia, infeksi saluran kemih, limfositopenia, pankreatitis akut, peningkatan asam urat, dan peningkatan serum lipase (Ganesan *et al.*, 2022).

7.1.7 Golongan penghambat α -Glukosidase. Golongan penghambat α -glukosidase akan menghambat enzim α -glukosidase dalam sel usus yang mencerna pati makanan. Hal ini menyebabkan

terhambatnya reabsorpsi polisakarida dan metabolisme sukrosa menjadi glukosa dan fruktosa. Contoh obat golongan ini adalah acarbose, miglitol, dan voglibose. Golongan ini dapat menimbulkan efek samping seperti perut kembung, peningkatan serum transaminase, diare, dan sakit perut (Ganesan *et al.*, 2022).

7.1.8 Golongan meglitinida. Golongan meglitinida memiliki mekanisme kerja melalui reseptor sel β pankreas yang berbeda. Cara kerja golongan ini mirip dengan golongan sulfonilurea yaitu dengan mengatur saluran kalium sensitif adenosin trifosfat dalam sel β pankreas, sehingga menyebabkan peningkatan sekresi insulin. Contoh obat golongan ini adalah *repaglinide* dan *nateglinide*. Golongan ini dapat menimbulkan efek samping seperti bertambahnya berat badan, iskemia kardiovaskular, sakit kepala, dan infeksi saluran pernapasan atas (Ganesan *et al.*, 2022).

7.2 Terapi non farmakologi.

7.2.1 Edukasi. Pemahaman pasien yang baik tentang penyakitnya dan memiliki partisipasi sangat diperlukan pada kontrol diabetes jangka panjang yang konsisten dalam strategi manajemen diri rutin. Tes yang dapat digunakan untuk pengendalian seperti tes wawancara motivasi. Pada tes ini akan memberikan pertanyaan yang mendorong pasien untuk mengidentifikasi hambatan-hambatan yang menghalangi pencapaian tujuan kesehatan dan mempraktikkannya (Dipiro *et al.*, 2020).

7.2.2 Terapi gizi. Terapi gizi merupakan pendekatan medis dalam membantu pasien diabetes. Terapi ini melalui penggunaan rencana nutrisi yang disesuaikan antara asupan karbohidrat, kontrol glukosa, obat-obatan, dan berat badan. Pada terapi ini asupan yang direkomendasikan adalah makanan yang kalori dan karbohidratnya sedang, rendah lemak jenuh (<7% total kalori), vitamin, dan mineral esensial. Pada pasien DMT1 dilakukan pengaturan pemberian insulin dan dianjurkan asupan karbohidrat yang konsisten untuk meningkatkan kontrol glukosa dan meminimalkan terjadinya hipoglikemia. Pada pasien DMT2 terapi ini fokus pada diet seimbang dengan asupan karbohidrat sedang untuk meminimalkan ekskresi glukosa. Asupan yang dianjurkan adalah karbohidrat dari buah-buahan, sayuran, biji-bijian, kacang-kacangan, tinggi serat dan produk susu (Dipiro *et al.*, 2020).

7.2.3 Aktivitas fisik. Terapi dengan aktivitas fisik yang teratur akan bermanfaat bagi sebagian besar pasien diabetes melitus. Untuk

mengurangi risiko kardiovaskuler dapat dilakukan latihan aerobik yang akan meningkatkan sensitivitas insulin dan penurunan atau pemeliharaan berat badan. Pasien akan direkomendasikan untuk melakukan aktivitas yang disukai dan sering dilakukan secara berkala. Pembatasan kegiatan rekomenadasi dilakukan pada pasien yang memiliki hipertensi tidak terkontrol, neuropati otonom, retinopati proliferasif, atau kaki mata rasa (Dipiro *et al.*, 2020).

E. Aloksan

Aloksan merupakan suatu substrat yang secara structural adalah derivat pirimidin sederhana. Aloksan didapatkan dari gabungan kata allantoin dan oksalurea (asam oksalurik). Rumus kimia aloksan adalah $C_4H_2N_2O_4$. Aloksan murni diperoleh dari oksidasi asam urat oleh asam nitrat. Waktu paruh aloksan pada pH 7,4 dan suhu $37^{\circ}C$ adalah 1,5 menit. Aloksan adalah senyawa kimia tidak stabil dan senyawa hidrofilik (Watkins, 2008).

Aloksan merupakan bahan kimia yang digunakan untuk menginduksi diabetes pada hewan uji. Pemberian aloksan pada hewan uji merupakan cara cepat untuk menghasilkan kondisi diabetes eksperimental (hiperglikemik). Aloksan dapat diberikan pada hewan percobaan melalui berbagai cara, antara lain injeksi intraperitoneal, intravena, atau subkutan. Pemberian aloksan menyebabkan dua efek patologis yang berbeda. Pertama, secara selektif menghambat sekresi insulin yang diinduksi oleh glukosa dengan menghambat sensor glukosa yang ada dalam sel β (beta). Kedua, menyebabkan kerusakan pada sel β (beta) pankreas melalui pembentukan radikal hidroksil, yang terjadi ketika aloksan bereaksi dengan tiol intraseluler (seperti glutathione). Kerusakan ini pada akhirnya menyebabkan nekrosis sel β (beta) pankreas, yang mengarah pada *Insulin Dependent Alloxan Diabetes* (Lenzen, 2008).

F. Glibenklamid

Glibenklamid adalah obat golongan sulfonilurea yang poten sebagai agen hipoglikemi. Glibenklamid memiliki rumus molekul $C_{23}H_{28}N_3O_5S$ dan berat molekul 494,009. Glibenklamid berbentuk serbuk kristal putih atau hampir putih yang praktis tidak larut dalam air, sedikit larut dalam diklorometana, sedikit larut dalam etanol, dan larut dalam larutan encer alkali hidroksida (Furman, 2017). Glibenklamid

digunakan sebagai pengobatan hiperglikemia untuk diabetes melitus tipe 2 (Sharma, 2012).

Efek hipoglikemia dari glibenklamid berlangsung selama 24 jam, di absorpsi pada saluran pencernaan dengan waktu paruh 2-4 jam, metabolisme di hati dan diubah menjadi metabolit aktif yang lemah. Mekanisme kerja dari glibenklamid yaitu dengan menghambat ATP sensitif kanal K di dalam sel β pankreas yang menyebabkan depolarisasi sel membran dan keadaan ini akan membuka kanal Ca. Terbukanya kanal Ca menyebabkan ion Ca^{2+} akan masuk pada sel β pankreas, merangsang granula yang berisi insulin dan akan menyebabkan terjadi sekresi insulin (Sharma, 2012). Obat glibenklamid diketahui menimbulkan berbagai efek samping, terutama gejala gastrointestinal seperti mual, diare, peningkatan produksi asam lambung, dan efek samping yang berhubungan dengan jantung. Selain itu, hal ini dapat menyebabkan gejala pada sistem saraf pusat seperti pusing dan kurangnya koordinasi, serta gejala hematologi seperti jumlah sel darah putih yang rendah dan agranulositosis. Selain itu, hal ini juga dapat menyebabkan gejala hipertiroidisme (Sukandar *et al.*, 2008).

G. Metode Uji Efek Antidiabetes

1. Metode uji antidiabetes melitus

1.1 Metode uji diabetes aloksan. Prinsip kerja metode uji diabetes aloksan adalah menyuntikkan aloksan monohidrat secara intravena pada hewan uji lalu memantau perkembangan hiperglikemia setiap hari. Pengukuran kadar gula darah dilakukan selama tujuh hari hingga kadar glukosa darah meningkat karena induksi aloksan (Adnyana *et al.*, 2004).

1.2 Metode uji resistensi insulin. Metode yang digunakan untuk menguji resistensi insulin adalah dengan menginduksi obesitas pada tikus dengan memberi mereka makanan kaya lemak, karbohidrat, dan asupan glukosa tinggi. Hal ini menyebabkan diabetes pada tikus dan menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah. Biasanya, peningkatan ini terjadi dalam waktu 4 minggu setelah pemberian makan teratur. Adanya peningkatan kadar glukosa darah merupakan indikasi resistensi insulin pada tikus. Untuk menilai sensitivitas insulin, tikus menjalani periode puasa selama 5 jam, diikuti dengan injeksi larutan insulin intraperitoneal dengan dosis 0,75 IU/kg berat badan. Kadar gula darah kemudian diukur menggunakan glukometer pada berbagai interval

waktu (0, 15, 30, 60, 90, 120 menit) setelah penyuntikan, dengan sampel darah vena ekor diambil dari mencit (Lian *et al.*, 2007).

1.3 Metode uji toleransi glukosa. Prinsip kerja metode uji toleransi glukosa adalah kelinci dipuaskan selama 20-24 jam, lalu diberikan larutan glukosa per oral dengan dosis 70 mg/kg BB setengah jam setelah diberikan sediaan uji. Pada awal percobaan, sampel darah awal berukuran 0,5 ml diperoleh dari vena marginal telinga kelinci untuk menentukan kadar glukosa awal. Selanjutnya, sampel darah vena dikumpulkan pada interval tertentu setelah pemberian pengobatan (Depkes RI, 1993).

1.4 Metode uji diabetes streptozotocin. Streptozotocin merupakan senyawa hasil *Streptomyces achromogenes* yang biasa digunakan untuk menginduksi DMT1 dan DMT2 pada hewan uji. Untuk menginduksi DMT1 secara intravena digunakan dosis 40-60 mg/kg sedangkan dosis secara intraperitoneal digunakan lebih dari 40 mg/kg BB. Streptozotocin juga mampu meningkatkan oksigen reaktif yang mempunyai peran penting dalam kerusakan sel beta pankreas (Sahid, 2016).

2. Metode Analisa kadar glukosa darah

2.1 Glukometer. Alat yang digunakan untuk mengukur kadar glukosa darah disebut glukometer. Fungsi utamanya adalah untuk memantau dan melacak kadar glukosa darah. Glukometer beroperasi dengan membiarkan sampel darah diserap ke dalam strip tes melalui aksi kapiler. Di dalam strip tersebut, glukosa dalam darah bereaksi dengan glukosa oksidase dan kalium *ferrocyanide*, menghasilkan produksi kalium *ferrocyanide*. Jumlah kalium *ferrocyanide* yang dihasilkan berbanding lurus dengan konsentrasi glukosa dalam sampel darah. Melalui proses oksidasi, kalium ferrocyanide menghasilkan muatan listrik, yang diubah oleh glukometer dan ditampilkan sebagai konsentrasi glukosa di layarnya. β -D Glukosa + Kalium ferrosianida menjadi asam glukonat + kalium ferrosianida. Kalium ferrosianida kalium ferisinianida + e^- (Raja, 2008).

2.2 Metode GOD-PAP. Metode Glukosa Oksidase (GOD-PAP) merupakan metode spesifik untuk mengukur kadar glukosa darah dalam serum atau plasma melalui reaksi dengan glukosa oksidase. Metode GOD-PAP memiliki prinsip yaitu glukosa oksidase secara enzimatik menggunakan enzim glukosa oksidase (GOD), sehingga membentuk asam glukonik dan H_2O_2 kemudian bereaksi dengan fenol dan dengan 4-

aminoantipyrin dengan enzim peroksidase (POD) sebagai katalisator membentuk *quinonemine*. Diukur secara spektrofotometer pada 340 nm dan intensitas warna yang terbentuk sebanding dengan konsentrasi dalam serum spesimen.

2.3 Metode *glucose dehidrogenase (GLUC-DH)*. Metode GLUC-DH merupakan sebuah metode rutin enzimatik penuh yang dibedakan dari yang lain karena spesifikasinya tinggi dan kepraktisannya. Pengukuran dilakukan menggunakan spektrofotometri UV-Vis pada daerah UV. Prinsip metode ini adalah *glucose dehydrogenase* mengkatalisa oksidasi dari glukosa. Metode GLUC-DH dapat digunakan pada bahan sampel yang dideproteinisasi atau tidak dideproteinisasi, dan untuk hemolisa (Merck, 1987).

2.4 Metode *o-toludine*. Metode *o-toludine* memiliki prinsip kerja yaitu glukosa akan bereaksi dengan *o-toludine* dalam asam asetat panas. Reaksi yang dihasilkan akan membentuk dan senyawa berwarna hijau yang ditemukan secara fotometris. Warna yang terbentuk dari senyawa tersebut kemudian diukur serapannya pada panjang gelombang 625 nm (Sacher, 2002).

H. Hewan Uji

Hewan uji adalah hewan yang sengaja dipelihara dengan tujuan khusus sebagai hewan model untuk menunjang keperluan dalam suatu penelitian. Hewan uji digunakan dalam penelitian berbagai bidang. Contohnya dalam ilmu kedokteran diperlukan dalam keperluan farmakologi, fisiologi, patologi, biokimia, dan diagnostik. Hewan uji yang paling umum digunakan yaitu tikus putih. Dalam penelitian terdapat tiga galur yang sering digunakan yaitu galur *Wistar*, galur *Sprague dawley*, dan galur *Long evans* (Widiarti, 2013).

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) sering digunakan sebagai hewan uji karena dapat memberikan gambaran secara ilmiah yang mungkin terjadi pada hewan lain atau manusia, serta mempunyai respon yang cepat. Menurut Baker *et al.* (2013) klasifikasi tikus putih yang akan digunakan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut :

| | |
|---------|------------|
| Kingdom | : Animalia |
| Filum | : Chordata |
| Kelas | : Mamalia |
| Ordo | : Rodentia |
| Famili | : Muridae |

Sub famili : Murinae
Genus : *Rattus*
Spesies : *Rattus norvegicus*



Gambar 2. *Rattus norvegicus* (Baker *et al.*, 2013)

I. Histopatologi Organ Pankreas

1. Pengertian histopatologi

Histopatologi adalah studi yang mempelajari tentang manifestasi struktur penyakit yang dilakukan secara makroskopis dari biopsy atau specimen bedah yang dipasang pada *slide* kaca dibawah cahaya mikroskop menggunakan teknik pewarnaan. Histopatologi dibagi menjadi jaringan normal, varian proses penyakit, dan perubahan akibat pemeriksaan jaringan yang sakit (Chrisman *et al.*, 2004). Tujuan teknik pewarnaan adalah untuk mengungkap komponen seluler dan memberikan warna agar pengamatan lebih mudah. Pewarnaan yang digunakan pada penelitian ini adalah pewarnaan hematoxylin-eosin. Hematoksilin akan mengubah nukleus menjadi biru, dan eosin akan mengubah sitoplasma dan jaringan ikat menjadi merah muda (Gurcan *et al.*, 2009).

2. Pengertian organ pankreas

Organ pankreas terdiri dari eksokrin dan endokrin Dimana bagian sel-sel endokrin akan membentuk pulau langerhans. Diameter pulau langerhans yaitu 0,1-0,2 mm dan berisi ribuan sel. Pulau Langerhans dikelilingi oleh jaringan ikat fibrosa retikuler dan terletak di antara asinus bagian eksokrin pankreas. Pulau Langerhans membentuk egg-shaped dan terdiri atas sel-sel yang bentuknya poligonal. Bagian eksokrin terbagi menjadi beberapa lobus oleh septa jaringan ikat (Gartner dan Hiatt, 2012; Mescher, 2012). Bagian eksokrin terdiri atas

sel-sel asiner yang berbentuk piramid dan memiliki inti sel di bagian basal. Sel asiner memiliki karakteristik yaitu sitoplasma dengan basofilik terang pada bagian basal dan asidofilik granulosom pada bagian apeks

Di dalam pankreas, ada dua jenis sel: sel eksokrin dan sel endokrin. Sel endokrin bertanggung jawab untuk membentuk pulau Langerhans, yang dikelilingi oleh jaringan ikat fibrosa retikuler. Diameter pulau langerhans yaitu 0,1-0,2 mm dan berisi ribuan sel. Pulau-pulau ini terletak di antara asinus bagian eksokrin pankreas. Pulau Langerhans berbentuk oval dan tersusun atas sel-sel poligonal. Bagian eksokrin pankreas dibagi menjadi beberapa lobus oleh septa jaringan ikat. Ini terdiri dari sel asiner berbentuk piramida, dengan inti terletak di basal. Sel asiner ini memiliki ciri khas, seperti sitoplasma basofilik cerah di basal dan butiran zimogen asidofilik di bagian apeks (Mescher, 2012).

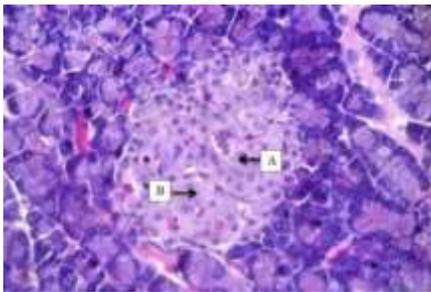
3. Prosedur uji histopatologi organ pankreas

Prosedur pemeriksaan histopatologi pankreas melibatkan beberapa langkah. Pertama, organ pankreas yang difiksasi disiapkan untuk mengawetkan jaringan. Kemudian, jaringan didehidrasi dan dibersihkan untuk menghilangkan air dan membersihkannya. Blok parafin dibuat, dan jaringannya diiris. Setelah itu, jaringan dideparafinasi, direhidrasi, dan diwarnai untuk analisis lebih lanjut (Khairani et al., 2018). Pemeriksaan histopatologi pankreas dilakukan dengan mengamati satu potong jaringan masing-masing tikus percobaan di bawah mikroskop perbesaran 400x. Setiap perubahan mikroskopis dicatat dengan cermat. Pada kasus diabetes melitus, profil histopatologi menunjukkan perubahan bentuk sel pulau, seperti lisis atau hilangnya sel penyusun dan intinya. Jika kelompok uji menunjukkan kerusakan yang lebih besar dibandingkan kelompok negatif, hal ini menunjukkan bahwa sediaan uji memiliki efek regenerasi.

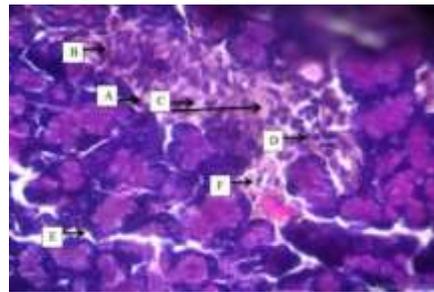
4. Kerusakan pada organ pankreas

Pada pulau Langerhans terdapat empat jenis sel antara lain sel alfa, sel beta, sel delta, dan sel F. Kerusakan pada sel organ pankreas adalah vakuolisasi yang ditandai dengan adanya banyak ruang kosong yang diakibatkan oleh nekrosis sel beta. Nekrosis adalah kematian sel yang diakibatkan kerusakan parah ditandai dengan kerusakan struktur dan fungsi sel secara menyeluruh. Piknosis yaitu salah satu tanda nekrosis, bermanifestasi sebagai kontraksi dan pepadatan inti sel yang mati, menghasilkan tampilan gelap dengan batas tidak beraturan. Selain

itu, terjadi karioreksis, yang menyebabkan pecahnya inti sel dan selanjutnya matinya zat kromatin yang tersebar di dalam sel karena penghancuran dan robekan inti. Kariolisis mengacu pada hilangnya warna pada inti sel yang mati, sehingga menghasilkan penampilan pucat dan tidak alami (Rohmatin *et al.*, 2015). Gambaran histopatologi pankreas tikus normal terdapat pada gambar 4 dan histopatologi pankreas tikus hiperglikemia terdapat pada gambar 5. Tanda panah pada gambar 4 menunjukkan sel-sel pada pulau Langerhans (A) sel asinar; (B) pulau Langerhans. Sedangkan, pada gambar 5 menunjukkan (A) pulau Langerhans; (B) inti sel; (C) sitoplasma yang memudar; (D) piknosis; (E) deskuamasi sel asinar; (F) deskuamasi pulau Langerhans.



Gambar 3. Histopatologi pankreas tikus normal (Walean *et al.*, 2020)



Gambar 4. Histopatologi pancreas tikus hiperglikemia (Walean *et al.*, 2020)

J. Landasan Teori

Diabetes mellitus menimbulkan masalah kesehatan masyarakat global yang signifikan. Gangguan metabolisme kronis ini menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah sehingga menimbulkan efek buruk pada berbagai organ vital termasuk jantung, ginjal, pembuluh darah, sistem saraf, dan mata. Gejala diabetes melitus bermanifestasi sebagai hiperglikemia persisten, disertai gangguan metabolisme lipid, karbohidrat, dan protein (Baynest, 2015).

Banyak penelitian yang membuktikan bahwa etiologi diabetes melitus bermacam-macam. Diabetes melitus meskipun dilihat terdapat berbagai lesi dan jenis yang beda tetap akan mengarah pada insufisiensi fungsi insulin, tetapi yang biasanya akan memegang peranan penting pada mayoritas penderita diabetes yaitu determinan genetik. Sel-sel beta dirusak semuanya, sehingga akan terjadi insulinopenia dan kelainan metabolik yang berkaitan dengan defisiensi insulin lainnya merupakan manifestasi klinis diabetes melitus dalam bentuk yang berat (Price dan Wilson, 2005).

Kondisi hiperglikemia pada penderita diabetes melitus akan menyebabkan terjadi perubahan histopatologi pulau langerhans. Perubahan histopatologi pulau langerhans pada pankreas baik presentase nekrosis sel endokrin pulau langerhans atau jumlah pulau dapat diketahui dengan menggunakan pewarnaan *hemotoxylin* (HE). Pewarnaan *hemotoxylin* pada pengamatan jaringan pankreas dilakukan untuk mengamati morfologi umum dari jaringan pankreas meliputi sel-sel pada pulau langerhans, melihat adanya peradangan, dan menghitung jumlah pulau langerhans (Santika, 2017).

Salah satu tanaman herbal yang memiliki khasiat sebagai antidiabetes yaitu tanaman ranti (*Solanum nigrum* L.). Senyawa aktif yang terkandung dalam buah ranti memiliki aktivitas antioksidan dan berefek antihiperglikemik yaitu flavonoid, saponin, tanin, dan alkaloid (Umamageswari *et al.*, 2017). Kandungan senyawa flavonoid dalam daun ranti bersifat antioksidan. Antioksidan dapat mengakibatkan produksi insulin menjadi maksimal dengan mengikat radikal bebas yang merusak sel beta pulau langerhans pankreas. Mekanisme penyembuhan diabetes melitus dengan senyawa flavonoid berperan secara signifikan dengan meningkatkan aktivitas enzim antioksidan dan meregenerasi sel-sel beta pankreas yang rusak. Tanin mempunyai potensi sebagai antidiabetes dengan meningkatkan transport glukosa dengan mengaktivasi *insulin-mediated signaling pathway*. Alkaloid dapat mengurangi hiperglikemia pada post prandial. Saponin memiliki sifat antidiabetes dengan mekanisme menghambat aktivitas enzim alfa glukosidase (Lestari *et al.*, 2021).

Berdasarkan hasil penelitian Umamageswari *et al.* (2017) menunjukkan bahwa ekstrak buah ranti dosis 200 mg/dL dapat menurunkan kadar glukosa darah dari $341,2 \pm 16,3$ mg/dL menjadi $187,5 \pm 3,6$ mg/dL pada hari ke-21. Sedangkan, pada dosis 400 mg/dL menurunkan kadar glukosa darah dari $358,7 \pm 7,9$ mg/dL menjadi $169,5 \pm 7,3$ mg/dL pada hari ke-21. Penelitian ini membuktikan bahwa tanaman ranti memiliki khasiat sebagai antidiabetes. Penggunaan ekstrak etanol daun ranti diharapkan dapat menurunkan kadar glukosa darah, mempengaruhi kondisi histopatologi pankreas pada tikus yang diinduksi aloksan, dan meminimalkan dosis yang diberikan sehingga meminimalisir efek samping yang timbul akibat pemakaian obat kimiawi.

K. Hipotesis

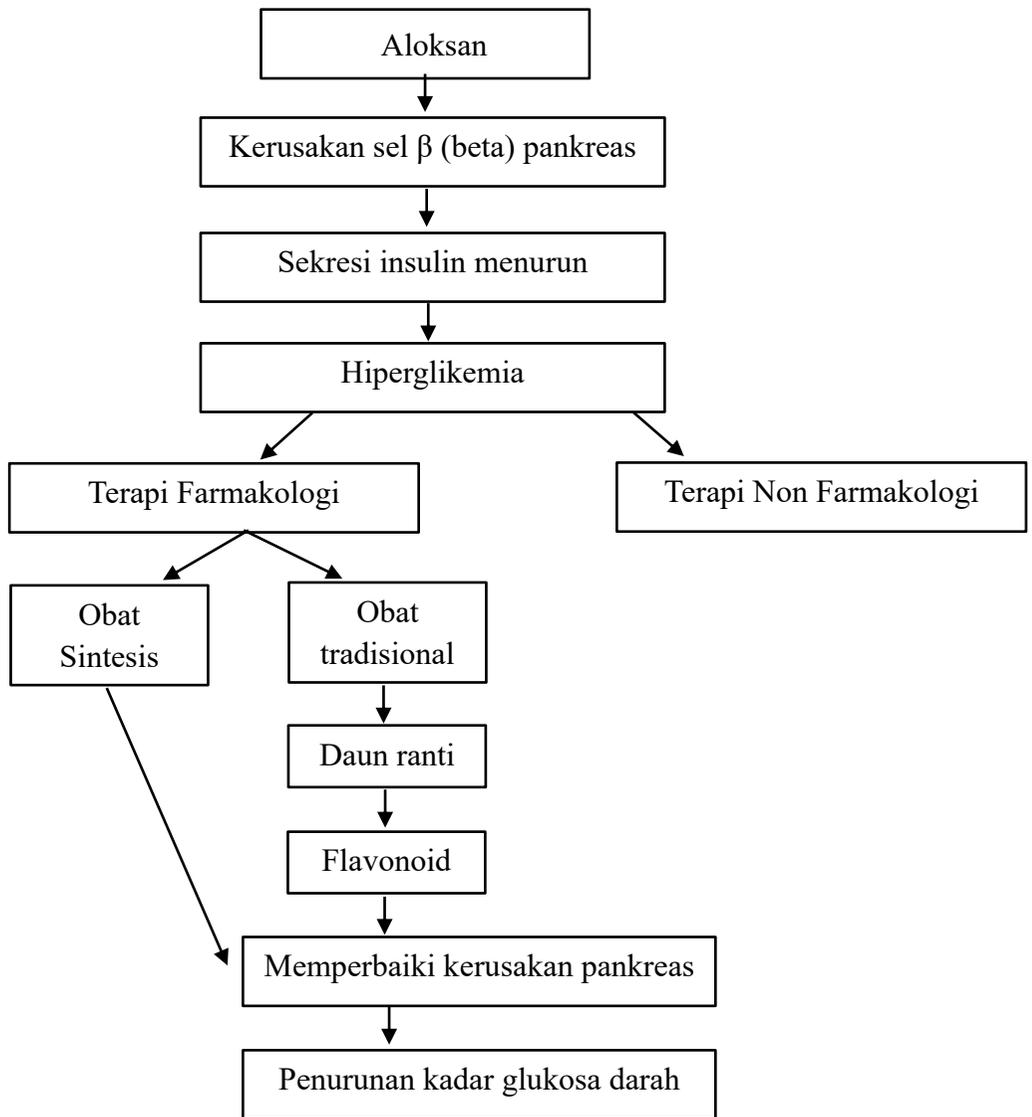
Berdasarkan uraian di atas, dapat dirumuskan hipotesis dalam penelitian ini yaitu :

Pertama, ekstrak etanol daun ranti (*Solanum nigrum* L.) memiliki aktivitas antidiabetes yang dapat menurunkan kadar glukosa darah.

Kedua, ekstrak etanol daun ranti (*Solanum nigrum* L.) pada dosis 400 mg/kgBB dapat menurunkan kadar glukosa darah paling efektif merujuk pada dosis efektif pada penelitian sebelumnya.

Ketiga, ekstrak etanol daun ranti (*Solanum nigrum* L.) dapat menurunkan persentase nekrosis pada tikus putih jantan yang diinduksi aloksan.

L. Kerangka Konsep



Gambar 5. Kerangka Konsep