

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Diabetes Melitus

1. Definisi

Diabetes Melitus merupakan penyakit kronis yang terjadi karena pankreas tidak dapat menghasilkan cukup insulin ataupun tubuh tidak efektif dalam menggunakan insulin yang dihasilkannya (Ogurtsova *et al*, 2017). Diabetes Melitus adalah penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia kronis, yang terjadi karena adanya kelainan sekresi insulin, resistensi insulin ataupun keduanya. Hiperglikemia berasal dari bahasa Yunani yaitu hyper artinya tinggi, glykys artinya manis atau gula, dan haima artinya darah. Hiperglikemia adalah glukosa darah pada saat puasa lebih besar dari 125 mg/dL dan glukosa darah 2 jam setelah makan lebih dari 180 mg/dL. Insulin merupakan hormon yang diproduksi oleh sel β pankreas dalam mengontrol glukosa darah melalui pengaturan penggunaan serta penyimpanan glukosa (Hardianto, 2020).

2. Tanda dan gejala

Diabetes sering terjadi tanpa adanya gejala. Namun, ada beberapa gejala yang harus diwaspadai sebagai kemungkinan tanda terjadinya diabetes. Gejala yang sering dialami pada penderita diabetes adalah poliuria (sering buang air kecil), polidipsia (sering haus), dan polifagia (banyak makan atau merasa sangat lapar). Selain itu, terdapat juga keluhan seperti pandangan kabur, kehilangan koordinasi gerak anggota tubuh, kesemutan pada tangan dan kaki, rasa gatal yang mengganggu dan penurunan berat badan tanpa adanya sebab yang jelas.

Gejala Diabetes Melitus tipe 2 sering kali tidak terlalu dirasakan oleh penderitanya. Penyakit ini sering tidak terdeteksi dan pengobatan biasanya tidak dimulai sampai setelah beberapa tahun ketika penyakit sudah berkembang dan komplikasi mulai muncul. Penderita Diabetes Melitus tipe 2 memiliki risiko lebih tinggi terkena infeksi, kesulitan dalam proses penyembuhan luka, gangguan penglihatan, tekanan darah tinggi, kadar lipid darah yang tinggi, obesitas, serta berbagai komplikasi yang melibatkan pembuluh darah dan saraf.(Depkes RI, 2005).

3. Klasifikasi DM

Secara umum Diabetes Melitus dikelompokkan menjadi 4 kelompok, yaitu : Diabetes Melitus tipe 1, Diabetes Melitus tipe 2, Diabetes Melitus gestasional, dan Diabetes tipe lain.

3.1. DM tipe 1. Adalah gagalnya tubuh dalam menghasilkan insulin. Yang terjadi karena proses autoimun yang dimana sistem kekebalan tubuh menyerang insulin (sel beta pankreas). Sehingga tubuh sedikit dalam memproduksi insulin atau bahkan tidak memproduksi insulin (IDF, 2021). Diabetes tipe 1 juga dikenal dengan insulin-dependent atau diabetes onset masa kanak-kanak dimana kebanyakan penderitanya merupakan anak-anak serta remaja dikarenakan kurangnya tubuh dalam memproduksi insulin sehingga menyebabkan penderita memerlukan insulin setiap harinya untuk mengatur jumlah glukosa dalam darah agar bisa bertahan hidup (WHO, 2016)

3.2. DM tipe 2. Merupakan tipe diabetes yang paling banyak menyerang manusia, 90% dari seluruh penderita diabetes di dunia. Diabetes tipe 2 terjadi karena kurangnya kekuatan insulin dalam bertindak sebagai disfungsi sel β dan jaringan perifer. Sehingga dalam pankreas tidak cukup untuk menghasilkan insulin. Keadaan inilah yang mengakibatkan masalah pada defisiensi insulin relatif. Pada Diabetes Melitus tipe 2 terjadi kelainan yang disebabkan dari pengikat glukosa pada reseptornya meskipun insulin yang di produksi dalam batas yang wajar atau normal. Diabetes Melitus tipe 2 tidak seperti Diabetes Melitus tipe 1 yang bergantung ada insulin. Diabetes tipe ini juga dikenal dengan non-insulin dependent atau diabetes onset dewasa dimana kebanyakan penderitanya adalah orang dewasa, namun beberapa sudah terjadi pada anak-anak dikarenakan pemakaian insulin yang tidak efektif didalam tubuh anak (WHO, 2016).

3.3. DM gestasional. Diabetes gestasional adalah jenis Diabetes Melitus yang pertama kali dijumpai pada ibu hamil. Yang didiagnosis pada masa kehamilan yang terjadi pada usia 6 atau 9 bulan akibat hormon yang disekresikan oleh plasenta yang menghambat kerja insulin. sehingga kadar glukosa diukur pada 24 dan 28 minggu kehamilan (WHO, 2013). Akan tetapi Diabetes tipe ini bersifat sementara dan dapat Kembali normal sesudah melahirkan. Faktor risiko Diabetes Melitus gestasional antara lain anak intrauterin dengan riwayat diabetes, obesitas dan glikosuria.

3.4. DM tipe lain. Penyebab Diabetes Melitus jenis lain sangat beragam, seperti defek genetik pada fungsi sel beta, defek genetik pada fungsi insulin, penyakit eksokrin pankreas, endokrinopati akibat obat atau bahan kimia, infeksi, kelainan imunologi, dan sindrom genetik lainnya oleh DM.

4. Komplikasi DM

Jika diabetes melitus tidak dikelola dengan baik, dapat menyebabkan timbulnya berbagai komplikasi. Terdapat dua jenis komplikasi yang mungkin terjadi, yaitu komplikasi akut dan kronis. Komplikasi kronis meliputi komplikasi pada pembuluh darah besar (makrovaskular) dan pembuluh darah kecil (mikrovaskular). Contoh komplikasi makrovaskular termasuk penyakit arteri koroner, penyakit serebrovaskular, dan penyakit pembuluh darah perifer. Sedangkan contoh komplikasi mikrovaskular meliputi retinopati, nefropati, dan neuropati. (Lathifah, 2017).

Retinopati merupakan kondisi penyakit pada retina mata yang dapat menyebabkan kehilangan penglihatan sebagian atau bahkan permanen, di mana otak tidak dapat memproses informasi visual yang diterima oleh mata. Gejala yang umum terkait dengan retinopati meliputi penglihatan yang kabur, pembuluh darah yang terlihat seperti jaring laba-laba, bayangan abu-abu, serta munculnya titik gelap atau area kosong di tengah penglihatan.

Nefropati merupakan gangguan yang terjadi pada ginjal ditandai dengan albuminuria (mikroalbumin atau makroalbumin) dimana terdapat keluhan seperti pembengkakan pada kaki, sendi kaki dan tangan, sesak nafas, hipertensi, bingung maupun susah dalam berkonsentrasi, nafsu makan menurun, kulit menjadi kering dan gatal serta mudah merasa capek. Neuropati merupakan komplikasi yang terjadi pada saraf. Serat yang terdapat pada saraf hancur yang diakibatkan kadar gula dalam darah yang meningkat sehingga sinyal yang terkirim ke otak dan dari otak tidak diterima dengan baik, hal tersebut mengakibatkan hilangnya indra perasa dan meningkatnya rasa nyeri di bagian yang terganggu. Pada komplikasi neuropati yaitu kesemutan (Lathifah, 2017).

5. Penatalaksanaan DM

Penatalaksanaan DM meliputi dua tujuan. Tujuan jangka pendek adalah untuk menghilangkan gejala dan tanda diabetes, menjaga kenyamanan, dan mencapai target pengendalian glukosa

darah, sedangkan tujuan jangka panjang adalah mencegah komplikasi dan perkembangan mikroangiopati, makroangiopati, dan neuropati. Kedua tujuan tersebut diharapkan dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas Diabetes. Untuk mencapai tujuan terapi, pengobatan Diabetes Melitus diterapkan baik secara farmakologi maupun non farmakologi.

5.1. Terapi Non Farmakologi.

5.1.1 Olahraga. Olahraga merupakan salah satu terapi non farmakologi yang bermanfaat bagi para penderita diabetes karena dapat menurunkan kadar insulin didalam tubuh, serta sangat baik dalam mengurangi tekanan darah juga berat badan (Nugroho *et al.*, 2017). Salah satu olahraga untuk penderita diabetes yaitu senam kaki dengan tujuan dari olahraga ini adalah untuk menahan timbulnya luka pada tubuh serta melancarkan peredaran darah di kaki (Mulianingsih, 2021)

5.1.2 Diet. Pola makan penderita diabetes dibagi menjadi tiga bagian piramida, yaitu yang pertama *eat most* (yang sering dikonsumsi) antara lain roti dan sereal sarapan dengan banyak gandum, buah-buahan segar terutama apel, pir dan pisang. Yang kedua adalah *eat moderately* (cukup dikonsumsi) seperti ikan, telur, tahu dan keju, dan yang ketiga adalah *eat least* (dalam porsi kecil) seperti coklat, es krim, alkohol, gula dan madu. Peran diet adalah menjaga gula darah mendekati normal dengan menyeimbangkan makanan yang masuk, insulin, dan obat penurun glukosa oral. Selain itu, diet juga dapat mempertahankan kadar lipid serum normal, menyediakan energi yang cukup untuk mempertahankan atau mencapai berat badan normal, serta meningkatkan kesehatan secara keseluruhan melalui nutrisi yang optimal (Susanti, 2013).

5.2. Terapi Farmakologi. Terdapat 11 golongan obat diabetes oral yang dapat digunakan untuk mengobati diabetes dan telah dipasarkan, antara lain: golongan sulfonilurea, golongan meglitinida, golongan biguanida, golongan penghambat α -glukosidase, dan golongan thiazolidinedione (Dipiro *et al.*, 2020).

5.2.1. Golongan Sulfonilurea. Ada dua generasi sulfonilurea, yang pertama terdiri dari tolbutamid, tolazamida, acetoheximide, dan chlorpropamide. Generasi 2 dengan kemungkinan hipoglikemia yang lebih tinggi termasuk glibencamide, glipizide, glycosides, dan glimepiride. Mekanisme kerja obat golongan merangsang sel beta Langerhans untuk menskresikan insulin dan meningkatkan kerja insulin

dalam transpor glukosa pada beberapa jaringan ekstrahepatik (Dipiro *et al.*, 2020).

5.2.2. Golongan Meglitinid. Repaglinida dan nateglinida adalah gugus melittinida dengan mekanisme kerja yang mirip dengan gugus sulfonilurea, tetapi struktur kimianya berbeda secara signifikan. Golongan meglitinid menghambat kanal kalium pada di sel beta Langerhans untuk mengsekresikan insulin. Golongan meglitinid dikenal memiliki onset dan waktu eliminasi yang cepat, sehingga kontrol terhadap kadar glukosa post prandial dapat ditingkatkan serta memiliki efek samping hipoglikemia yang rendah (Dipiro *et al.*, 2020).

5.2.3. Golongan Biguanid. Obat ini bekerja langsung di hati (hepar) untuk mengurangi produksi glukosa di hati melalui enzim AMP-activated protein kinase (AMPK) (Katzung BG *et al.*, 2015). Mekanisme kerja golongan biguanid adalah menurunkan produksi glukosa melalui proses glukoneogenesis pada hati serta meningkatkan penggunaan glukosa dalam jaringan perifer melalui perbaikan sensitivitas insulin. Metformin adalah obat lini pertama (jika dapat ditoleransi dan tidak dikontraindikasikan) pada pasien kelebihan berat badan atau obesitas dengan DM tipe 2, menjadikannya satu-satunya agen hipoglikemik oral yang digunakan untuk mengurangi risiko semua penyebab kematian. (DiPiro *et al.*, 2014).

5.2.4. Golongan Tiazolidinedion. Senyawa berbasis thiazolidinone bekerja dengan meningkatkan sensitivitas tubuh terhadap insulin yang bertindak sebagai agonis selektif terhadap reseptor PPAR γ (*nuclear-peroxisome proliferator-activated reseptor gamma*). Dimana reseptor PPAR γ akan teraktivasi dan kemudian mengaktifasi gen responsif insulin (Dipiro *et al.*, 2020).

5.2.5. Golongan inhibitor α -Glikosidase. Senyawa penghambat alfa-glukosidase bekerja dengan cara menghambat enzim alfa-glukosidase pada dinding usus halus. Enzim alfa-glukosidase (maltase, isomaltase, glukomaltase, dan sukrase) berfungsi menghidrolisis oligosakarida di dinding usus. Penghambatan enzim ini secara efektif mengurangi pencernaan dan penyerapan karbohidrat kompleks dan mengurangi kenaikan kadar glukosa darah postprandial pada penderita diabetes. Senyawa penghambat alfa-glukosidase juga menghambat enzim alfa-amilase pankreas yang berfungsi untuk menghidrolisis polisakarida dalam lumen usus halus (Dipiro *et al.*, 2020).

5.2.6. Golongan sekuestran asam empedu. Golongan obat antidiabetes sekuestran empedu bekerja dengan menurunkan kadar gula darah dan HbA1c serta kolesterol total pada pasien diabetes melitus tipe 2. Contoh obat yang digunakan adalah colesevelam dengan efek samping yang ditimbulkan adalah sembelit dan dyspepsia (Dipiro *et al.*, 2020).

5.2.7. Inhibitor *sodium-glucose-co-transporter 2* (SGLT2). Golongan obat ini memiliki mekanisme kerja dengan menyerap atau mengambil glukosa di tubulus proksimal. Jika jumlah glukosa yang diserap oleh SGLT2 semakin banyak, sehingga akan meningkatkan derajat diabetes melitus, kerja dari obat SGLT2 mengakibatkan meningkatnya pengeluaran glukosa lewat urine sehingga urine banyak mengandung glukosa (Dipiro *et al.*, 2020).

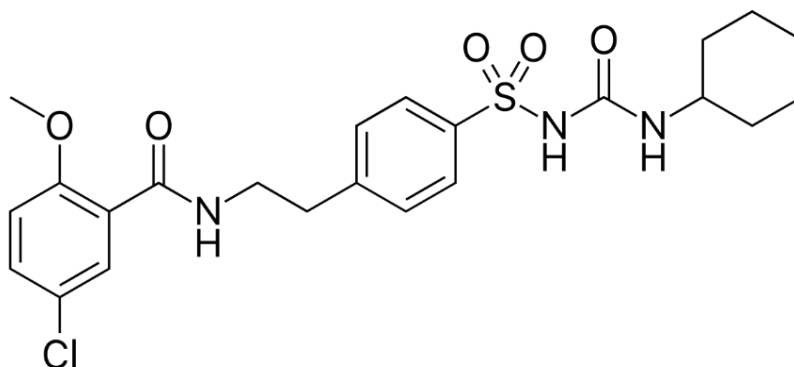
5.2.8. Inhibitor *dipeptidase-4* (DPP-4). Obat golongan DPP-4 memiliki mekanisme kerja yaitu mempercepat inaktivasi hormon-hormon *incretin* seperti GLP-1, Obat golongan DPP-4 dibutuhkan untuk menstimulus sekresi insulin serta mengurangi sekresi glukagon (Dipiro *et al.*, 2020).

5.2.9. Amilinomimetik. Obat golongan amilinomimetik memiliki fungsi sebagai menurunkan kadar glukosa *post-prandial* dengan mengurangi sekresi glukagon selama makan serta memperlambat waktu pengosongan makan pada lambung. Contoh obat golongan amilinomimetik yaitu pramlintida, cara pemberiannya yaitu melalui subkutan dan diberikan sebelum makan (Dipiro *et al.*, 2020).

5.2.10. Agonis *glukagon-like peptide 1* (GLP-1). Golongan obat GLP-1 masuk salah satu hormon *incretin* yang disekresi dalam bentuk respon terhadap makanan dan terdapat reduksi glukagon yang tidak sesuai. Sehingga aktivitas hormonnya dapat memicu pelepasan insulin serta mengurangi produksi glukosa oleh hati. Obat golongan GLP-1 seperti obat golongan amilinomimetik yang dapat memperlambat waktu pengosongan lambung sehingga jika pasien mengonsumsi obat tersebut pasien akan merasa jarang merasakan lapar sehingga dapat menurunkan kadar glukosa *post prandial* yang signifikan (Dipiro *et al.*, 2020).

5.2.11. Agonis Dopamin. Golongan obat ini bekerja dengan meningkatkan sensitivitas dan menurunkan output glukosa pada hati (Dipiro *et al.*, 2020).

6. Glibenklamid



Gambar 1. Struktur kimia glibenklamid (Katzung *et al.* 2015).

Glibenklamid digunakan sebagai standar obat untuk hewan uji diabetes tipe 2. Mekanisme kerja dari glibenklamid yaitu merangsang sekresi hormon insulin dari granula sel-sel beta Langerhans berinteraksi dengan ATP- *sensitive K channel* pada membran sel-sel beta pankreas sehingga menimbulkan depolarisasi pada membran. Keadaan tersebut akan membuka kanal Ca^{2+} akan masuk ke dalam sel beta pankreas untuk merangsang granula yang berisi insulin yang kemudian terjadi sekresi insulin.

Glibenklamid memiliki efek samping yaitu hipoglikemia, dimana efek samping tersebut disebabkan oleh mekanisme kerjanya yaitu menstimulasi sel beta untuk memproduksi insulin yang dapat menurunkan gula darah. Selain hipoglikemia, kemungkinan efek samping lainnya yaitu sembelit dan tremor (Putra *et al.*, 2017).

Untuk meminimalkan risiko efek samping glibenklamid, glibenklamid harus diberikan sebelum makan (15-30 menit). Selain itu frekuensi penggunaan glibenklamid adalah 1-2 kali sehari, maksimal 10 mg per hari, karena waktu paruhnya sekitar 3-5 jam, namun efek hipoglikemik dapat bertahan 12-24 jam.

7. Metode Pengukuran Kadar Glukosa Darah

7.1. Pemeriksaan kadar glukosa darah. Glukometer dengan metode enzimatik dilakukan untuk mengukur kandungan glukosa darah. Dengan prinsip yaitu memakai enzim glukosa oksidase serta prinsip yang didasarkan pada teknologi biosensorik yang spesifik untuk mengukur kadar gula darah. Terdapat 2 macam metode enzimatik antara lain yaitu metode Glukosa Oksidase (GOD-PAP) dan metode heksokinase.

7.1.1 Metode glukosa oksidase (GOD-PAP). Adalah metode spesifik yang dapat dilakukan untuk mengukur glukosa darah dalam serum dengan menggunakan glukosa oksidase. Prinsip dari metode ini adalah GOD atau glukosa oksidase menyebabkan glukosa mengalami oksidasi sehingga membentuk asam glukonik dan H_2O_2 , selanjutnya bereaksi dengan bantuan enzim perioksidase menjadi fenol dan 4-aminoantipirin dimana enzim ini berfungsi sebagai katalisator dan membentuk quinonimine yaitu zat yang berwarna merah. Dengan intensitas warna yang dihasilkan sebanding dengan konsentrasi glukosa dalam serum yang diukur fotometri (Dongga, 2017)

7.1.2 Metode heksokinase. Prinsip kerjanya yaitu mengkatalisis reaksi fosforilasi glukosa dengan ATP oleh heksokinase kemudian membentuk glukosa-6-fosfat dan ADP. Metode ini jarang digunakan karena menggunakan alat otomatis (Dongga, 2017)

8. Metode kimiawi

Metode kimiawi menggunakan reaksi reduksi dari glukosa dengan indikator dimana indikator yang digunakan akan berubah warna Ketika senyawa lain yang terdapat di dalam darah juga dapat tereduksi. Contohnya metode kimiawi yang digunakan untuk mengukur kadar glukosa darah adalah metode O-toluidine. Prinsip O-toluidine yaitu glukosa akan bereaksi dengan O-toluidine dalam acetic acid panas dan akan menghasilkan senyawa yang berwarna yang ditentukan dengan fotometris (Dongga, 2017).

B. Bajakah Kalalawit (*Uncaria gambir* Roxb)

1. Klasifikasi Tanaman

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Spermatophyta
Kelas	: Dicotyledoneae
Ordo	: Fabales
Famili	: Fabaceae
Genus	: Uncaria
Spesies	: <i>Uncaria gambir roxb</i>
Nama Lokal	: Bajakah kalalawit
Nama Umum	: Bajakah kalalawit (Helsi, 2021)



Gambar 2. Gambar bajakah (Helsi, 2021)

2. Morfologi Tanaman

Bajakah adalah sejenis tumbuhan merambat yang ditemukan di kawasan hutan pedalaman Kalimantan. Bajakah Kalalawit merupakan tanaman yang tumbuh setinggi 2-5 meter dan mencapai pucuk pohon dengan ditopang oleh tanaman rambatnya. Bajakah kalalawit berbentuk akar tunggang, akar berada di dalam tanah yang dialiri air gambut bening kecoklatan khas hutan Kalimantan. Batangnya berwarna coklat dengan percabangan simpodial. Daun tunggal berwarna hijau cerah, tepi daun rata dengan tipe daun menyirip. Duduk daun berselang-seling. Diameter daun panjang 5-8 cm dan lebar daun 3-5 cm. Bajakah sulit dibedakan dengan tumbuhan lain, hanya saja tumbuhan ini banyak ditemukan di kawasan hutan lebat yang hanya sedikit terkena sinar matahari. (Helsi, 2021).

Bajakah adalah salah satu tumbuhan yang digunakan sebagai obat tradisional. Tumbuhan ini dimanfaatkan masyarakat Kalimantan untuk mengobati berbagai penyakit. Terdapat 3 jenis bajakah yang dikenal saat ini yaitu bajakah tampala, bajakah lamei dan bajakah kalalawit. Ketiga jenis bajakah tersebut memiliki khasiatnya masing-masing. Bajakah kalalawit dipercaya dapat mengobati penyakit Diabetes Mellitus.

3. Kandungan kimia

Berdasarkan penelitian yang dilakukan di Universitas Lambung Mangkurat, hasilnya batang bajakah memiliki kandungan yang cukup kaya antioksidan bahkan ribuan kali lipat dari jenis tumbuhan lain yang pernah ditemukan, khususnya untuk penyembuhan kanker. Berdasarkan uji pendahuluan yang dilakukan batang bajakah positif pada uji fenolik, flavonoid, tannin dan saponin (Maulina *et al*, 2019).

4. Manfaat Bajakah

4.1 Anti Bakteri. Agen antibakteri adalah zat yang dihasilkan oleh suatu organisme yang memiliki kemampuan untuk menghambat pertumbuhan atau membunuh mikroorganisme lain (Sefriyanti *et al*.,

2020). Untuk mendukung pernyataan tersebut, dilakukan penelitian oleh (Noval *et al.*, 2020) untuk menghasilkan produk pembersih tangan inovatif dari akar Bajakah sebagai tindakan pencegahan selama pandemi Covid-19. Hal ini membuktikan bahwa akar tanaman bajakah memiliki sifat antibakteri.

4.2 Mengobati Disentri. Masyarakat Kalimantan percaya bahwa bajakah dapat bermanfaat bagi orang yang menderita disentri. Disentri merupakan infeksi atau radang pada usus yang menyebabkan diare. Jika tidak diobati, disentri akan mengakibatkan dehidrasi yang bisa berujung pada kondisi fatal. Kandungan antibakteri yang terkandung pada bajakah diyakini bisa membantu dalam proses penyembuhan disentri pada saluran pencernaan. Manfaat bajakah untuk kesehatan ini juga dapat memulihkan saluran pencernaan yang mengalami peradangan.

4.3 Anti Kanker. Bajakah mengandung senyawa flavonoid yang memiliki fungsi antikanker. Untuk mendukung pernyataan tersebut, (Maulina *et al.*, 2019) melakukan penelitian tentang skrining fitokimia dan bioaktivitas ekstrak akar bajakah. Hasil penelitian ini menunjukkan kayu Bajakah memiliki bioaktivitas sebagai agen antikanker dengan fluai LC50 sebesar 1,76 ppm dan 2,66 ppm. Penelitian menggunakan metode BSLT (*Brain Shrimp Lethality Test*), metode BSLT biasanya digunakan pada tahap awal untuk mengetahui apakah sampel mengandung senyawa aktif yang berpotensi sebagai antikanker, walaupun tes ini sederhana namun akurasiya cukup tinggi. Tumbuhan genus *uncaria* dipercaya mengandung beberapa senyawa aktif dan berpotensi sebagai agen antikanker yang dapat menghambat pertumbuhan sel kanker seperti leukemia, kanker payudara, kanker hati, kanker kandung kemih, sarkoma, neuroblastoma, glioma, dan lain-lain. jenis kanker. (Zhang *et al*, 2015).

4.4 Mempercepat Proses Penyembuhan Luka Luar. Dalam budaya Kalimantan khususnya suku Dayak, bajakah dipercaya dapat menghentikan perdarahan. Bajakah juga sering digunakan untuk membantu menyembuhkan luka. Kandungan senyawa flavonoid, tannin, dan fenolik dalam bajakah dianggap dapat menyembuhkan luka luar lebih cepat. Ketiga senyawa tersebut bersifat angiogenesis, yang membantu dalam pembentukan pembuluh darah baru sehingga luka lebih cepat sembuh.

4.5 Mencegah Diabetes. Penelitian yang dilakukan oleh (Francisca *et al*, 2023) menyatakan bahwa ekstrak batang *Uncaria gambir* (W. Hunter) Roxb dapat menurunkan kadar gula dalam darah. Dimana dalam batang *Uncaria gambir* (W. Hunter) Roxb mengandung senyawa flavonoid, saponin dan tannin yang berperan dalam menurunkan kadar gula dalam darah.

5. Tinjauan Fitokimia

5.1 Flavonoid. Flavonoid merupakan senyawa fenol yang dapat berubah warna jika ditambahkan dengan basa atau amoniak sehingga mudah dideteksi dalam kromatogram atau dalam larutan. Flavonoid mengandung gugus aromatik terkonjugasi yang menunjukkan serapan kuat secara spektrofotometri. Flavonoid dapat berperan sebagai obat antidiabetes karena dapat mengurangi stres oksidatif, sehingga mengurangi stres oksidatif dapat mengurangi perkembangan resistensi insulin (Candra, 2012)

5.2 Saponin. Saponin termasuk dalam kelompok glikosida, yang terdiri dari kelompok gula yang berikatan dengan aglikon membentuk kristal berwarna kuning pucat dan amor (Prasetyo S & F., 2012). Saponin berfungsi menghambat penyerapan glukosa pada tikus yang diinduksi aloksan dengan cara menghambat transpor glukosa ke dalam usus halus, dimana usus halus merupakan tempat penyerapan glukosa.

5.3 Tanin. Tanin merupakan senyawa polifenol yang terdapat pada tanaman, tanin mempunyai sifat yang khas yaitu dapat mengendapkan protein. Keberadaan tanin sangat berfungsi dalam menghambat kehilangan transport glukosa untuk menghasilkan insulin, selain itu tanin dapat menginduksi fosforilasi dari reseptor insulin dengan membentuk transporter glukosa 4 (GLUT 4) (Anwar *et al*, 2016).

5.4 Fenolik. Fenolik merupakan senyawa kimia yang mempunyai ikatan rangkap terkonjugasi dan gugus kromofor. Senyawa fenolik merupakan senyawa yang memiliki aktivitas antioksidan yang bermanfaat untuk pengobatan degeneratif seperti diabetes dan kanker (Ayuchecaria *et al*, 2020). Pada dasarnya fenolik mudah larut dalam pelarut yang polar seperti etanol dan air karena berikatan dengan gula sebagai glikosida dan terdapat dalam vakuola sel (Abdulrahman *et al*, 2021).

C. Simplisia

1. Pengertian

Simplisia merupakan bahan alam berkhasiat yang telah mengalami proses pengeringan yang umumnya digunakan dalam pengobatan dan hanya mengalami proses pengeringan saja tanpa adanya pengolahan apapun. Pada proses pengeringan dapat dilakukan dengan menjemur dibawah sinar matahari, dikeringkan ataupun pengeringan dengan menggunakan oven, kecuali dinyatakan lain dimana suhu pengeringan dengan menggunakan oven tidak lebih dari 60°C (FHI, 2017).

2. Klasifikasi simplisia

Menurut buku Materi Medika Indonesia jilid 1, 1977 simplisia dibagi dalam 3 bagian antara lain:

2.1 Simplisia Nabati. Adalah berupa tanaman utuh, bagian atau eskudat dari tanaman. Eskudat tanaman adalah isi sel yang keluar secara sendiri dari dalam tanaman dengan cara tertentu, begitu pula dengan zat-zat lain yang dipisahkan dari tanamannya sehingga belum berupa zat murni alami.

2.2 Simplisia hewani. Adalah berupa hewan utuh atau bagian hewan serta zat yang didapatkan dari hewan tersebut akan tetapi belum berupa zat kimia murni.

2.3 Simplisia pelican atau Mineral. Adalah berupa bahan pelican atau mineral yang belum diolah atau dapat dikatakan sudah mengalami proses pengolahan namun memakai metode yang sederhana serta belum berbentuk zat kimia murni.

3. Pengeringan

Pengeringan adalah pengurangan kadar air sedemikian rupa sehingga proses penguraian pada tumbuhan menjadi lebih sulit dan menghasilkan yang sederhana yang tidak mudah rusak dan tahan lama dalam penyimpanan yang relatif lama. Pada proses pengeringan, kadar air dikurangi hingga 10% untuk menghentikan reaksi enzimatik yang dapat menyebabkan penurunan mutu atau kerusakan tanaman. (Prasetyo, 2012).

Proses pengeringan Simplisia dapat dilakukan di bawah sinar matahari atau di dalam oven. Pengeringan dengan sinar matahari merupakan proses pengeringan yang paling murah, namun kualitasnya kurang memuaskan dibandingkan dengan pengeringan dengan oven, dan pengeringan dengan sinar matahari juga membutuhkan waktu yang relatif lama. Pengeringan dengan oven lebih menguntungkan karena

dapat mengurangi kelembapan dalam jumlah banyak dalam waktu singkat. Pada proses pengeringan kadar air bahan dan reaksi bahan aktif berkurang, sehingga suhu dan waktu pengeringan harus diperhatikan. (Winangsih *et al*, 2013).

D. Ekstrak

1. Pengertian

Ekstrak adalah sediaan yang memiliki konsistensi yang kental atau cair dan kering yang terbuat dari serangkaian proses ekstraksi simplisia nabati maupun hewani yang sesuai dengan proses yang telah ditetapkan, biasanya proses ekstraksi dilakukan diluar pengaruh sinar matahari secara langsung (Kemenkes, 2017).

2. Metode ekstraksi

Dalam ekstraksi terdapat beberapa Teknik yang dapat digunakan, akan tetapi dalam pemilihan teknik untuk ekstraksi tidak boleh asal dalam memilihannya supaya dapat memperoleh senyawa target yang diinginkan. Pemilihan dan penentuan teknik ekstraksi tergantung dari tanaman yang hendak diekstraksi serta bahan aktif yang diinginkan.

2.1. Maserasi. Maserasi merupakan metode paling sederhana yang sering digunakan dalam proses ekstraksi. Maserasi dilakukan dengan memasukkan serbuk tumbuhan dan pelarut yang sesuai dalam wadah tertutup rapat. Ketika tercapai keseimbangan antara konsentrasi sel tumbuhan dan konsentrasi senyawa yang digunakan dalam pelarut, proses ekstraksi dapat dihentikan. Keuntungan maserasi adalah lebih praktis dan tidak memerlukan pemanasan untuk menghindari kerusakan senyawa yang labil terhadap panas. Kerugiannya adalah membutuhkan waktu yang relatif lebih lama (Mukhriani, 2014).

2.2. Sokletasi. Sokletasi adalah metode ekstraksi yang menggunakan alat Soxhlet dengan menggunakan pelarut polar berdasarkan titik didihnya dan bersifat kontinyu. Biarkan selama kurang lebih 10 jam hingga cairan tidak berwarna. Keuntungan dari metode sokletasi adalah tidak membutuhkan banyak waktu karena kontinyu, tetapi karena metode sokletasi menggunakan pemanasan maka senyawa yang labil terhadap panas dapat dikurangi. (Mukhriani, 2014).

2.3. Perkolasi. Metode ini menggunakan perkolator (bejana berbentuk silinder dengan keran di bagian bawah). Pada metode

perkolasi ditambahkan pelarut baru untuk sampai penyarian yang sempurna pada suhu kamar, dimana proses ini merupakan kelebihan dari metode tersebut. Dan kekurangan dari metode perkolasi adalah jika sampel di dalam perkolator tidak homogen, maka pelarut sulit untuk menjangkau seluruh area. Selain itu, perkolasi membutuhkan pelarut yang banyak dan waktu yang relatif lama (Puspitasari, 2016).

2.4. Infudasi. Infudasi adalah teknik ekstraksi yang cara kerjanya dengan melakukan perendaman sampel dalam wadah dan memakai pelarut berupa air dengan suhu 90°C dalam rentang waktu 15-20 menit. Sampel yang digunakan dapat berupa sampel yang masih segar maupun simplisia (Najib, 2018)

2.5. Refluks. Refluks adalah proses ekstraksi dengan metode panas. Pada labu yang tersambung kondensor sampel serta pelarut dimasukkan. Pelarut dipanaskan mencapai titik didih hingga embun Kembali ke labu (Mukhriani, 2014). Refluks merupakan ekstrak dengan pelarut yang sesuai dengan titik didihnya selama waktu tertentu dalam jumlah pelarut yang terbatas yang relative konstan dengan terdapatnya kondensor (Hasrianti *et al.*, 2016)

3. Pelarut

Faktor penting dalam melakukan ekstraksi adalah pemilihan jenis pelarut, dimana pelarut mempengaruhi jumlah zat aktif yang terkandung dalam ekstrak, yang sesuai dengan prinsip disolusi yang sama, yaitu senyawa polar hanya larut dalam senyawa polar. pelarut dan senyawa nonpolar hanya larut dalam pelarut nonpolar (Arifianti *et al.*, 2014).

Etanol dipilih sebagai pelarut karena lebih efektif, sulit bagi jamur dan bakteri untuk tumbuh pada konsentrasi 20% ke atas, tidak beracun, netral dan memiliki daya serap yang baik. Etanol juga bercampur dengan air dalam proporsi apa pun dan membutuhkan lebih sedikit energi panas untuk berkonsentrasi. Etanol dapat melarutkan alkaloid, minyak atsiri, glikosida, kurkumin, kumarin, antrakuinon, flavonoid, steroid dan klorofil. Lemak, tanin dan saponin. Kelemahan etanol adalah harga etanol relatif mahal. (Sa`adah, 2015).

E. Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

1. Klasifikasi

Klasifikasi tikus putih masuk dalam Familia Muridae, Sub Familia Murinae, Genus Rattus, Spesies Rattus norvegicus



Gambar 3. Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) (Riza, 2019)

2. Morfologi

Tikus putih banyak digunakan sebagai hewan percobaan di laboratorium karena memiliki keunggulan memiliki kesamaan fisiologis yang sama dengan manusia, cepat bereproduksi, berukuran lebih besar dari mencit, dan mudah dipelihara dalam jumlah yang banyak. Ciri-ciri tikus putih antara lain kepala kecil, ekor lebih panjang dari badan, temperamen baik, kemampuan memerah susu tinggi dan tahan terhadap oksida arsenik tiroid. Penentuan masa reproduktif pada tikus yaitu dengan mempelajari fase perilaku dan kehidupannya. Beberapa fase tersebut antara lain adalah rentang hidup antara 2-3,5 tahun, fase kematangan pubertas atau seksual saat umur 6 minggu, fase pradewasa saat umur 63 – 70 hari, fase kematangan sosial saat umur 5 – 6 bulan, dan fase penuaan saat umur 15 – 24 bulan (Riza, 2019).

Hewan uji yang digunakan dalam penelitian adalah tikus putih jantan karena secara biologis tikus jantan lebih menguntungkan dibanding tikus betina dimana tikus jantan tidak terkait faktor hormonal sehingga tidak mengalami daur estrogen, periode kehamilan, dan menyusui yang dapat mengganggu aktivitas dalam penelitian.

F. Histopatologi Organ Pankreas

1. Pengertian Histopatologi

Histopatologi atau sering disebut dengan ilmu anatomi mikroskopis merupakan ilmu yang membahas mengenai struktur jaringan secara kompleks dengan memakai alat mikroskop pada sampel yang sudah dipotong setipis mungkin untuk dilihat jaringan yang terdapat pada sampel. Ilmu histopatologi bagi peneliti yang ingin belajar lebih lanjut tentang fungsi fisiologis sel-sel didalam tubuh (hewan, manusia dan tumbuhan) (Koesoemah, 2017). Analisis histopatologi dilakukan dengan membandingkan hasil pengamatan

terhadap jaringan sampel. Pemeriksaan histopatologi bertujuan untuk mengetahui perubahan pada pankreas tikus yang mengalami hiperglikemik akibat induksi aloksan (Kurnia, 2016).

2. Prosedur uji Histopatologi

Prosedur pemeriksaan histopatologi terdiri dari persiapan preparat histopatologi dimana pankreas digunakan dalam penelitian dengan langkah-langkah sebagai berikut: fiksasi (pengawetan jaringan), dehidrasi (dehidrasi), pengosongan (pembersihan jaringan), preparasi blok parafin, pemotongan jaringan deparafinasi dan rehidrasi, staining, (pewarnaan). dan pembacaan sampel.

Pengamatan histopatologi dilakukan secara deskriptif pada potongan jaringan dari setiap pankreas tikus percobaan yang diamati di bawah mikroskop dengan perbesaran 400x. Nekrosis merupakan perubahan morfologi akibat adanya tindakan degradasi progresif yang di akibatkan oleh enzim-enzim pada sel. Ada 3 proses nekrosis sel, yaitu : 1) Piknosis yang merupakan inti sel mengalami penyusutan, batas yang tidak beraturan dan berwarna gelap. 2) Karioreksis inti sel dengan inti piknosis atau sebagai piknosis mengalami fragmentasi. 3) Kariolisis merupakan gambaran kromatin basofil menjadi pucat dan diduga mencerminkan terjadinya aktivitas DNase pada pH sel

Pada kondisi normal, profil histopatologis pankreas menunjukkan bentuk sel islet yang bulat atau lonjong yang mengandung berbagai sel-sel penyusun yang tidak mengalami lisis, sedangkan pada kondisi DM, pankreas mengalami perubahan histologis yang ditunjukkan oleh bentuk sel isletnya. mengalami lisis, kosong atau kehilangan sel. komponen dan inti sel. Jika terdapat kerusakan yang sedikit pada kelompok uji dibandingkan dengan kelompok negatif, maka hal ini mengindikasikan adanya efek regenerasi yang dihasilkan oleh sediaan uji.

G. Landasan Teori

Diabetes adalah penyakit kronis yang terjadi karena pankreas tidak menghasilkan cukup insulin atau ketika tubuh tidak dapat secara efektif menggunakan insulin yang dihasilkannya (Ogurtsova K *et al*, 2017). Diabetes melitus (DM) ditandai dengan terjadinya hiperglikemia yang terjadi karena adanya kelainan sekresi insulin, resisten insulin maupun keduanya.

Diabetes sering muncul tanpa adanya gejala. Namun ada beberapa gejala yang harus diwaspadai sebagai tanda kemungkinan diabetes. Gejala tipikal yang sering dirasakan penderita diabetes antara lain poliuria (sering buang air kecil), polidipsia (sering haus) dan polifagia (banyak makan/mudah lapar). Selain itu juga sering muncul keluhan penglihatan kabur, koordinasi gerak anggota tubuh terganggu, kesemutan pada tangan atau kaki, timbul gatal-gatal yang sering kali sangat mengganggu (pruritus), dan berat badan menurun tanpa sebab yang jelas.

Pengobatan diabetes mellitus dengan bahan alam sangat diperlukan untuk mendapatkan efek kontrol glikemik yang lebih baik dibandingkan dengan obat. Salah satu upaya dalam penanganan DM adalah menggunakan bahan alam sebagai obat alternatif, yaitu dengan menggunakan bajakah.

Salah satu bahan alam yang berpotensi sebagai obat diabetes adalah bajakah yang diharapkan dapat lebih meningkatkan regenerasi sel pankreas dengan menggunakan glibenklamid sebagai kontrol positif. Sebuah penelitian (Deny, 2021) melaporkan bahwa ekstrak batang bajakah (*Spatholobus littoralis Hassk.*) dengan dosis 1,8 mg/g BB pada tikus, 3,6 mg/g BB pada tikus, dan 7,2 mg/g BB pada tikus dapat menurunkan kadar glukosa darah pada tikus yang diinduksi dengan streptozocin dengan dosis efektif 7,2 mg/g berat tikus. Efek antihiperlikemik batang bajakah disebabkan oleh metabolit yang ada dalam ekstrak, yang memiliki berkhasiat seperti fenol, flavonoid, tanin, dan saponin. (Maulina *et al*, 2019).

Flavonoid, saponin dan tanin merupakan senyawa bioaktif yang berperan sebagai antioksidan. Antioksidan dapat mencegah kerusakan sel beta pankreas dengan cara menangkap atau menetralkan radikal bebas yang menempel pada gugus OH fenolik sehingga dapat memperbaiki sel jaringan yang rusak. Adanya senyawa flavonoid dapat meningkatkan aktivitas antioksidan dengan cara meningkatkan aktivitas enzim antioksidan seluler seperti SOD, katalase, glutathion peroksidase yang berperan dalam mencegah kerusakan sel beta pankreas. Flavonoid melindungi dari kerusakan sel beta pankreas sebagai penghasil insulin dan dapat meningkatkan sensitivitas insulin.

Metode penarikan zat aktif dalam penelitian adalah maserasi. Larutan penyari yang digunakan adalah etanol 96% karena mempunyai kemampuan yang lebih baik dalam penyari senyawa yang bersifat

polar, non-polar dan semi polar. Untuk memberikan kondisi hiperglikemia dilakukan penginduksian dengan aloksan secara intraperitoneal. Efek toksik dari aloksan yang dapat menyebabkan rusaknya reseptor insulin yang disertai dengan kerusakan sel beta pankreas menyebabkan insulin tidak dapat diproduksi secara normal sehingga terjadinya peningkatan kadar glukosa dalam darah, (Putri *et al*, 2014). Dosis efektif aloksan yaitu 150 mg/kgBB yang diberikan secara intraperitoneal dimana hewan uji akan mengalami hiperglikemia yang ditandai dengan meningkatnya kadar gula darah puasa > 126 mg/dL tanpa menyebabkan kematian pada tikus.

Parameter untuk menganalisa adanya aktivitas antihiperglikemi yaitu terjadi penurunan kadar glukosa darah rata-rata tikus, dan perbaikan profil histopatologi pulau Langerhans organ pankreas pada tikus.

H. Hipotesis

1. Ekstrak batang bajakah dapat memberikan aktivitas antihiperglikemi terhadap tikus yang diinduksi aloksan
2. Pemberian ekstrak etanol batang bajakah mampu menurunkan kadar glukosa darah pada tikus putih yang diinduksi aloksan secara optimal.
3. Ekstrak batang bajakah dapat meregenerasi sel pankreas pada tikus yang diinduksi aloksan.