

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus merupakan suatu penyakit yang tidak mengenal batas usia, dimana dapat menyerang mulai dari anak-anak hingga orang dewasa. IDF (*International Diabetes Federation*), pada tahun 2019 di Indonesia prevalensi diabetes melitus sebesar 9,65% pada pria dan 9% pada wanita. Seiring bertambahnya usia, prevalensi diabetes melitus (DM) semakin meningkat dari 19,9% dengan 11,2 juta orang dewasa dimana berusia kisaran 65 sampai 79 tahun. Berdasarkan regional, wilayah Asia Tenggara menempati peringkat ke-3 dengan prevalensi diabetes melitus sebesar 11,3%. Berdasarkan proyeksi IDF, satu-satunya negara di wilayah Asia Tenggara yang masuk ke dalam 10 daftar jumlah tertinggi penyandang diabetes melitus tahun 2019 adalah Indonesia, yakni di urutan ke tujuh dengan jumlah mencapai 10,7 juta (Cahyaningrum, 2023).

Diabetes Melitus (DM) merupakan suatu penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin maupun keduanya (PERKENI, 2021). Penyakit diabetes melitus (DM) terbagi menjadi empat tipe yaitu diabetes melitus tipe 1 (DMT1) dan diabetes melitus tipe 2 (DMT 2), diabetes melitus gestasional, dan diabetes melitus tipe lain (PERKENI, 2021). Diabetes melitus tipe 1 (DMT1) disebabkan oleh kurangnya kemampuan tubuh memproduksi insulin, sedangkan diabetes melitus tipe 2 (DMT2) disebabkan oleh gangguan metabolisme dan resistensi insulin dalam sel. Diabetes melitus (DM) dapat menimbulkan komplikasi pada tubuh dari ujung kepala hingga ujung kaki, mulai dari penyakit jantung, stroke, gagal ginjal, hingga infeksi.

Pola gaya hidup masyarakat cenderung mempengaruhi kenaikan angka diabetes melitus tipe 2, dimana pada diabetes melitus tipe 2, sel β tidak mampu melawan resistensi insulin sehingga mengakibatkan munculnya hiperglikemia (Maharani *et al.*, 2023). Sel β pankreas akan dirusak oleh stres oksidatif yang

disebabkan oleh radikal bebas atau spesies oksigen reaktif (ROS) (Azizah *et al.*, 2019). Stres oksidatif yang dialami oleh penderita diabetes akan menyebabkan peningkatan pembentukan *Reactive Oxygen species* (ROS) di dalam mitokondria, hal ini akan menimbulkan kerusakan oksidatif berupa komplikasi diabetes.

Menghilangkan keluhan, meningkatkan kualitas hidup, dan menurunkan komplikasi merupakan tujuan penatalaksanaan pengobatan diabetes melitus (DM). Oleh sebab itu, penderita diabetes perlu mendapatkan obat yang efektif dan aman agar dapat terhindar dari berbagai komplikasi yang menyebabkan angka harapan hidup menurun. Pemberian Obat Anti Diabetes (OAD) yang berasal dari bahan sintesis memiliki efek samping diantaranya gangguan saluran cerna dan hipoglikemia berlebih serta timbulnya angiopati diabetik atau kerusakan pembuluh darah. Penggunaan obat tradisional sebagai alternatif untuk pengobatan diabetes melitus sangat dianjurkan karena dapat meminimalisir efek samping yang terjadi.

Salah satu tanaman yang memiliki potensi sebagai antidiabetes adalah benalu jeruk. Benalu jeruk (*Dendrophthoe glabrescens* (Blakely) Barlow) merupakan tumbuhan parasit terhadap inang tempat tumbuhnya. Walaupun benalu bersifat parasit namun benalu dapat berpotensi sebagai tanaman obat. Bagian tanaman yang umum digunakan pada benalu yang dipercaya berkhasiat sebagai *herba medicina* adalah bagian daun benalu. Hal ini ditunjang dari hasil penelitian yang dilakukan oleh (Udayani *et al.*, 2023). Dimana, pada ekstrak etanol daun benalu jeruk (*Dendrophthoe glabrescens* (Blakely) Barlow) positif mengandung ragam metabolit sekunder berupa alkaloid, steroid, flavonoid, saponin, dan tannin. Salah satu metabolit sekunder yang terkandung dalam daun benalu jeruk (*Dendrophthoe glabrescens* (Blakely) Barlow) memiliki kemampuan antidiabetes yang bekerja dalam proses regenerasi dari sel β pankreas yang meningkatkan produksi insulin adalah flavonoid. Selain itu saponin juga memiliki peran dalam menurunkan kadar gula darah dengan cara menghambat kerja enzim α -glukosidase yang berperan dalam mengubah karbohidrat menjadi glukosa (Sutria *et al.*, 2020).

Mengingat besarnya potensi yang terdapat dalam daun benalu jeruk (*Dendrophthoe glabrescens* (Blakely) Barlow) sebagai antidiabetes mengakibatkan perlu dilakukan pengujian yang melibatkan hewan coba. Hewan coba yang sering

dimanfaatkan dalam penelitian adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*). Hal ini terjadi karena fisiologi dan ciri-ciri tikus dan manusia hampir sama. Menurut Aisyah (2023), tikus berkembang biak dengan cepat dan mempunyai jumlah keturunan yang banyak (Aisyah *et al.*, 2023). Tikus jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan digunakan sebagai subjek penelitian. Aloksan secara efektif merusak sel β pankreas sehingga tidak mampu lagi meningkatkan sekresi insulin yang menyebabkan kenaikan kadar gula darah. Keuntungan pemberian aloksan pada hewan coba yaitu mudah didapat dengan menghasilkan kondisi hiperglikemia secara singkat yaitu 3 sampai 4 hari setelah diinduksi dengan aloksan (Santoso *et al.*, 2018). Berdasarkan uraian latar belakang diatas, maka dari itu penulis tertarik untuk melakukan penelitian dengan menguji aktivitas ekstrak etil asetat daun benalu jeruk (*Dendrophthoe glabrescens* (Blakely) Barlow) terhadap jumlah sel β pankreas pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah pemberian ekstrak etil asetat daun benalu jeruk (*Dendrophthoe glabrescens* (Blakely) Barlow) berpengaruh terhadap perbaikan sel β pankreas pada tikus jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan?

1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etil asetat daun benalu jeruk (*Dendrophthoe glabrescens* (Blakely) Barlow) terhadap perbaikan sel β pankreas pada tikus jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai penambah pengetahuan khususnya di bidang farmakologi mengenai ekstrak etil asetat daun benalu jeruk (*Dendrophthoe glabrescens* (Blakely) Barlow) terhadap perbaikan sel β pankreas pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan.

1.4.2 Manfaat praktis

Diharapkan dapat bermanfaat untuk memberikan informasi kepada masyarakat mengenai khasiat daun benalu jeruk (*Dendrophthoe glabrescens* (Blakely) Barlow) terhadap perbaikan sel β pankreas pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tanaman Jeruk

2.1.1 Nama lain

Citrus atau jeruk merupakan salah satu jenis buah-buahan yang terkenal akan keasamannya karena banyak mengandung asam sitrat. Di Indonesia, jeruk termasuk buah yang paling banyak dikonsumsi oleh masyarakat. Pada ketinggian tiga hingga empat ribu kaki di atas permukaan laut, di daerah tropis yang udaranya selalu lembab dan hanya membutuhkan sedikit irigasi, jeruk dapat tumbuh dengan subur. Keunggulan lain dari buah jeruk adalah ketersediaannya yang melimpah (Suciyati *et al.*, 2019).

2.1.2 Taksonomi

Klasifikasi botani tanaman jeruk sebagai berikut :

Divisi	: <i>Spermatophyta</i>
Sub Divisi	: <i>Angiospermae</i>
Kelas	: <i>Dicotyledonae</i>
Ordo	: <i>Rutales</i>
Keluarga	: <i>Rutaceae</i>
Genus	: <i>Citrus</i>
Spesies	: <i>Citrus sp</i>

2.1.3 Morfologi dan penyebaran

Tanaman jeruk dapat ditanam pada agroekosistem dataran rendah sampai tinggi dan beriklim kering sampai basah di Indonesia. Karena hal tersebut memicu tingginya minat masyarakat atau petani untuk menanam jeruk di Indonesia hingga saat ini. Namun demikian, kelompok jeruk tertentu hanya dapat berproduksi optimal di dataran rendah dan sebaliknya ada juga yang hanya dapat berproduksi optimal jika ditanam di dataran tinggi (Andrini *et al.*, 2021).

2.1.4 Kandungan dan manfaat

Pada jeruk memiliki khasiat baik bagi tubuh karena jeruk kaya akan kandungan vitamin C dimana, manfaatnya sebagai antioksidan yang berfungsi untuk membentuk sistem imun bagi tubuh sehingga mampu membantu terlindung dari berbagai penyakit. Antioksidan merupakan inhibitor proses oksidasi, bahkan pada konsentrasi yang relatif kecil (Putu *et al.*, 2023). Antioksidan dalam jeruk dapat mencegah radikal bebas untuk melindungi sel-sel tubuh dari kerusakan. Selain itu jeruk juga mengandung asam folat yang berfungsi untuk membantu meningkatkan kesehatan otak dan beta karoten untuk memelihara jaringan dan metabolisme tubuh serta mencegah bayi lahir cacat (Izzalqurny *et al.*, 2022).

2.2 Daun Benalu Jeruk

2.2.1 Klasifikasi tanaman daun benalu jeruk

Klasifikasi tanaman daun benalu jeruk (*Dendrophthoe glabrescens* (Blakely) Barlow) dapat diklasifikasikan sebagai berikut :



Gambar 2. 1 Tanaman Daun Benalu Jeruk

Sumber : Dokumentasi Pribadi, 2023

Kingdom : *Plantae*
 Subkingdom : *Tracheobionta*
 Superdivisi : *Spermatophyta*
 Divisi : *Magnoliophyta*
 Kelas : *Magnoliopsida*
 Ordo : *Santales* R. Br. ex Bercht. & J. Presl
 Suku : *Loranthaceae* Juss.
 Marga : *Dendrophthoe* Mart.
 Jenis : (*Dendrophthoe glabrescens* (Blakely) Barlow)

2.2.2 Deskripsi tanaman daun benalu jeruk

Daun Benalu jeruk (*Dendrophthoe glabrescens* (Blakely) Barlow) adalah salah satu tumbuhan yang termasuk anggota famili Loranthaceae biasanya daun ini hidup pada tumbuhan inangnya yaitu tumbuhan jeruk sebagai parasite. Bagian dari tumbuhan benalu jeruk yang sering dimanfaatkan adalah bagian daunnya. Daun benalu jeruk dapat digunakan sebagai obat herbal untuk beberapa penyakit diantaranya untuk pengobatan antidiabetes. Efek klinis yang ditemukan pada ekstrak etil asetat daun benalu jeruk diduga karena adanya kandungan metabolit sekunder di dalamnya (Feronika ndruru & Kosasih, 2019).

2.2.3 Kandungan metabolit sekunder daun benalu jeruk

Daun benalu jeruk (*Dendrophthoe glabrescens* (Blakely) Barlow) mengandung metabolit sekunder alkaloid, steroid, dan flavonoid, saponin dan tanin (Feronika ndruru & Kosasih, 2019). Flavonoid adalah senyawa polifenol yang sudah diketahui sebagai antioksidan karena memiliki sifat melepas elektron sehingga mempropagasi atau menghentikan rantai senyawa radikal. Senyawa-senyawa bioaktif ini bekerja dengan meningkatkan aktivitas enzim antioksidan dan mampu meregenerasi sel-sel β pankreas dan reseptor-reseptor insulin yang rusak sehingga defisiensi insulin dapat teratasi dan meningkatkan sensitivitas reseptor insulin (Zhafira, 2019).

2.2.4 Morfologi penyebaran

Penyebaran benalu biasanya terjadi secara alami antara lain buah telah masak jatuh ke satu dahan lain yang terbawa air hujan, atau kebetulan terbawa angin ke dahan cabang pohon yang lain. Benalu ini menghisap makanan dari tanaman yang ditumpanginya. Penyerap makanan dapat merugikan, jika dibiarkan benalu dapat bertambah banyak dan menyebabkan tumbuhan inangnya kurus, kering dan tumbuhan inangnya dapat mati (Putri *et al.* , 2021).

2.3 Ekstrak dan Ekstraksi

2.3.1 Definisi ekstrak

Menurut Farmakope edisi IV, ekstrak adalah sediaan kering, kental atau cair yang dibuat dengan mengekstraksi spesies tanaman atau hewan dengan pelarut yang sesuai, setelah itu semua atau hampir semua pelarut diuapkan dan bubuk harus sesuai dengan standar atau ketentuan yang sudah ditentukan. Ekstrak tumbuhan mempunyai kandungan metabolit yang sangat tinggi, hal ini dipengaruhi oleh proses ekstraksi dan polaritas pelarut. Jumlah ekstrak yang dihasilkan akan bervariasi tergantung pada polaritas pelarut (Yulianti *et al.*, 2021). Kandungan fitokimia dan uji aktivitas. Ekstrak kental (*Extractum Spissa*) adalah sediaan kental yang diperoleh dengan cara mengekstraksi zat aktif dari pelarut, yang kemudian diuapkan dan ampas atau serbuk yang tersisa diproses sesuai standar yang telah ditentukan (Farmakope Indonesia Edisi IV).

2.3.2 Definisi ekstraksi

Ekstraksi adalah pemisahan bahan aktif dari jaringan tumbuhan atau hewan dengan menggunakan pelarut yang sesuai dengan prosedur yang telah ditentukan. Selama ekstraksi, pelarut berdifusi ke dalam bahan padat dari tanaman dan melarutkan senyawa yang polaritasnya sesuai dengan pelarut. Efektivitas ekstraksi senyawa kimia dari tanaman tergantung pada beberapa hal, antara lain yaitu sebagian tanaman yang digunakan, asal tanaman yang digunakan, cara pengolahan, kadar air dalam tanaman, ukuran partikel senyawa. Perbedaan metode ekstraksi

meliputi jumlah dan komposisi metabolit sekunder dalam ekstrak juga dipengaruhi oleh jenis ekstraksi, waktu ekstraksi, suhu, sifat pelarut, konsentrasi pelarut dan polaritas. Metode ekstraksi dibedakan menjadi 2 macam metode yaitu, metode cara dingin dan metode cara panas (Aji *et al.*., 2018).

a) Ekstraksi cara dingin

- 1) Maserasi adalah proses pengekstrakan simplisia dengan menggunakan pelarut dengan menggunakan pelarut dengan beberapa kali pengocokan atau pengadukan pada suhu kamar. Keuntungan ekstraksi dengan cara maserasi adalah pengerjaan dan peralatan yang digunakan sederhana, sedangkan kerugiannya yaitu cara pengerjaannya yang lama, membutuhkan pelarut yang banyak dan penyarian kurang sempurna. Metode ini paling cocok digunakan untuk senyawa yang termolabil (Dewantoro *et al.*., 2022).
- 2) Perkolasi merupakan proses melewati pelarut organik pada sampel sehingga pelarut akan membawa senyawa organik bersama-sama pelarut. Efektifitas dari proses ini hanya akan lebih besar untuk senyawa organik yang sangat mudah larut dalam pelarut yang digunakan. Prosedur ini paling sering digunakan untuk mengekstrak bahan aktif dalam pembuatan tingtur dan ekstrak cair (Dewantoro *et al.*., 2022).

b) Ekstraksi cara panas

- 1) Sokletasi merupakan metode ekstraksi yang mengekstraksi pelarut cair organik yang dilakukan secara berulang-ulang pada suhu tertentu dengan jumlah pelarut tertentu. Pelarut yang digunakan harus disesuaikan dengan tingkat kepolaran ekstrak yang ingin diperoleh (Dewantoro *et al.* 2022).
- 2) Refluks adalah ekstraksi dengan pelarut pada temperatur titik didihnya selama waktu tertentu dan dalam jumlah pelarut terbatas yang relatif konstan dengan adanya pendingin balik (Dewantoro *et al.*, 2022)
- 3) Infusa adalah ekstraksi menggunakan pelarut air pada temperatur penangas air (bejana infus tercelup dalam penangas air mendidih, temperatur terukur 90 °C) selama 15 menit tertentu (15-20 menit).

Metode ini menghasilkan larutan encer dari komponen yang mudah larut dari simplisia (Dewantoro *et al* 2022).

- 4) Dekokta adalah ekstraksi dengan pelarut air pada temperatur 90 °C selama 30 menit. Metode ini digunakan untuk ekstraksi konstituen yang larut dalam air dan konstituen yang stabil terhadap panas (Dewantoro *et al.*, 2022).
- 5) Digesti adalah maserasi dengan pengadukan kontinyu pada temperatur lebih tinggi dari temperatur ruang (umumnya 25-30°C) (Dewantoro *et al* ., 2022).

2.3.3 Kepolaran pelarut

(Edison *et al.*, 2020) menyatakan keberhasilan dalam proses ekstraksi ditentukan oleh jenis dan mutu pelarut yang digunakan. Pelarut heksana, etil asetat, dan metanol berfungsi menarik senyawa aktif berdasarkan polaritas dari non polar, semi polar, hingga polar untuk mengekstraksi suatu komponen sehingga menghasilkan senyawa yang dikehendaki.

Pelarut mempunyai tiga tingkatan sifat kelarutan yaitu non polar, semi polar dan polar. Tingkat kepolaran pelarut dalam penelitian akan mempengaruhi kandungan senyawa yang di ekstrak berdasarkan prinsip *like dissolve like* yaitu senyawa yang bersifat polar akan larut dalam pelarut polar dan senyawa yang bersifat non polar akan larut dalam pelarut non polar (Ketut Linda *et al.*, 2023).

2.3.4 Pelarut etil asetat

Etil asetat merupakan senyawa yang dihasilkan dari pertukaran gugus hidroksil pada asam karboksilat dengan gugus hidrokarbon yang terdapat pada etanol. Faktor pelarut sangat penting dalam melakukan proses ekstraksi. Pada dasarnya pelarut yang digunakan untuk ekstraksi memiliki beberapa syarat yaitu, mudah diperoleh, harga relatif murah, memiliki titik didih rendah yang nantinya mempermudah dalam proses pemekatan, dan tidak berinteraksi dengan sampel (Organik *et al.*, 2019)

2.4 Diabetes Melitus

Diabetes Melitus (DM) merupakan salah satu Penyakit Tidak Menular (PTM) yang didefinisikan dengan naiknya kadar glukosa dalam darah dimana ditandai dengan hiperglikemia kronis yang diakibatkan oleh kelainan sekresi kerja insulin. Penyakit diabetes melitus (DM) terbagi menjadi dua tipe yaitu diabetes melitus tipe 1 (DMT1) dan diabetes melitus tipe 2 (DMT 2) (MPOC *et al.*, 2020). Diabetes melitus tipe 1 (DMT1) disebabkan oleh kurangnya kemampuan tubuh memproduksi insulin, sedangkan diabetes melitus tipe 2 (DMT2) disebabkan oleh gangguan metabolisme dan resistensi insulin dalam sel. Diabetes melitus (DM) dapat menimbulkan komplikasi pada tubuh dari ujung kepala hingga ujung kaki, mulai dari penyakit jantung dan stroke, hingga gagal ginjal yang menyiksa dan infeksi. Terutama pada kaki yang dapat mengakibatkan amputasi dimana pada akhirnya dapat menyebabkan kematian (Santi Widiyanti R, 2020).

2.4.1 Definisi diabetes melitus tipe 2

Diabetes Melitus merupakan salah satu dari beberapa penyakit degeneratif, yaitu penyakit yang timbul akibat penurunan fungsi atau struktur dari jaringan atau organ tubuh yang disebabkan oleh penambahan usia atau pilihan gaya hidup. Walaupun pada diabetes melitus ditemukan gangguan metabolisme semua sumber makanan tubuh kita, kelainan metabolisme yang paling utama ialah kelainan metabolisme karbohidrat. Oleh karena itu diagnosis diabetes melitus selalu berdasarkan tingginya kadar glukosa dalam plasma darah (Studi & Farmasi, 2005). Gangguan metabolik dapat dikarenakan menurunnya produksi insulin oleh sel β pankreas sedangkan resisten insulin merupakan kondisi menurunnya respon sensitivitas sel atau jaringan terhadap insulin. Kedua faktor tersebut mengakibatkan tubuh berada dalam kondisi hiperglikemia sehingga glukosa menumpuk di dalam darah tetapi tidak dapat masuk ke dalam sel karena reseptor insulin pada membran sel telah resisten (Beandrade *et al.*, 2022).

Diabetes Melitus *Non-Insulin Dependent* (NIDDM), juga dikenal sebagai diabetes melitus tipe 2, adalah penyakit kronis yang sangat mengganggu kualitas hidup masyarakat di seluruh dunia. Penyakit degeneratif jangka panjang yang dapat

ditangani tetapi tidak dapat disembuhkan. Penyakit ini termasuk dalam kelas penyakit yang mengakibatkan cacat fisik akibat berbagai masalah organ dan terbukti meningkatkan angka kesakitan dan kematian dalam beberapa tahun terakhir (Sholikhah *et al.*, 2021).

Pada Diabetes melitus tipe 2 umumnya terjadi karena kombinasi dari resistensi insulin dan berkurangnya sekresi insulin akibat menurunnya fungsi sel β pankreas (Udayani & Meriyani, 2016). Berkurangnya respons, terutama terhadap glukosa, menyebabkan gangguan sekresi insulin. Penyakit ini berdampak pada pankreas yang cenderung berkembang dengan menurunnya massa sel β pankreas 90% hingga 95% kasus diabetes yang terdiagnosis adalah diabetes melitus tipe 2. Secara global, proporsi penderita diabetes melitus tipe 2 meningkat dengan cepat. Karena gejala diabetes melitus tipe 2 seringkali ringan pada awalnya atau gejala yang terjadi mungkin tidak berhubungan dengan penyakit tersebut, banyak orang tidak terdiagnosis. Kadar gula darah yang meningkat secara terus-menerus telah dikaitkan dengan penyakit serius (Sholikhah *et al.*, 2021).

2.4.2 Mekanisme diabetes melitus

Faktor risiko kejadian penyakit diabetes melitus yaitu antara lain seperti usia, aktivitas fisik, terpapar asap, indeks massa tubuh (IMT), tekanan darah, stres, gaya hidup, adanya riwayat keluarga, kolesterol HDL, trigliserida, riwayat ketidaknormalan glukosa dan kelainan lainnya (Lestari *et al.*, 2021). Berdasarkan hasil penelitian (Sholikhah *et al.*, 2021) salah satu penyebab meningkatnya penyakit DM Tipe 2 adalah kurang patuh terhadap pola makan dan jadwal makan serta dipengaruhi oleh kurang informasi atau pengetahuan tentang diet. Hal lain juga dalam mekanisme diabetes melitus yaitu degenerasi sel β pankreas, dimana merupakan tanda awal diabetes melitus tipe 2. Hal ini pada akhirnya dapat menyebabkan kerusakan pada sel β di pankreas jika tidak diobati. Resistensi dan insufisiensi insulin akan terjadi akibat kerusakan lebih lanjut pada sel β di pankreas (Alpian *et al.*, 2022). Untuk menjaga toleransi glukosa tetap normal ketika terjadi resistensi insulin, sel pankreas akan berusaha memproduksi insulin lebih banyak.

Namun, kadar glukosa plasma darah akan meningkat jika sel β pankreas tidak mampu mensekresi insulin dalam jumlah yang diperlukan (Sholikhah *et al.*, 2021).

2.4.3 Pengobatan diabetes melitus

Pengobatan yang dapat dilakukan untuk penderita diabetes melitus yaitu dengan terapi insulin, mengonsumsi obat diabetes, mencoba pengobatan alternatif, menjalani operasi dan memperbaiki *life style* (pola hidup sehat) dengan memakan makanan yang bergizi atau sehat, olahraga. Menurut Kementerian Kesehatan (2010), dengan memahami faktor risiko, diabetes melitus dapat dicegah. Faktor risiko DM dibagi menjadi beberapa faktor risiko, namun ada beberapa yang dapat diubah oleh manusia, dalam hal ini dapat berupa pola makan, pola aktivitas, dan pengelolaan stres. Faktor kedua merupakan faktor risiko, namun sifatnya tidak dapat diubah, seperti umur, jenis kelamin, dan faktor penderita diabetes dengan latar belakang keluarga (Sholikhah *et al.*, 2021). Penanganan diabetes melitus dapat dilakukan secara non-farmakologis yaitu dengan diet dan olahraga, serta farmakologis dengan penggunaan obat-obatan diabetes oral dan insulin. Penggunaan obat antidiabetes oral dalam jangka panjang dapat menimbulkan efek samping seperti mual, muntah, diare, sakit kepala, ataksia, vertigo, leukopenia dan hipoglikemia. Oleh karena itu penggunaan obat herbal sering menjadi pilihan alternatif (Lestari *et al.*, 2021).

2.4.4 Antioksidan pada diabetes melitus tipe 2

2.4.4.1 Flavonoid pada diabetes melitus

Senyawa fenolik alami yang memiliki bioaktivitas sebagai obat dan berpotensi sebagai antioksidan salah satunya adalah senyawa flavonoid. Dengan bekerja pada target biologis seperti (α -glukosidase), (*ko-transporter glukosa*), atau *reduktase aldosa*, kualitas antioksidan flavonoid melindungi tubuh dari efek hiperglikemia pada diabetes tipe 2. Dengan meningkatkan sekresi insulin dan regenerasi sel β pankreas, flavonoid dapat menurunkan kadar glukosa darah. Menurut Pitriya dkk (2017), flavonoid mempunyai kemampuan memperbaiki sel β pankreas yang rusak dan meningkatkan aktivitas enzim antioksidan sehingga dapat membantu mengatasi defisiensi insulin (Kesehatan *et al.*, 2020)

2.4.4.2 Alkaloid pada diabetes melitus

Alkaloid adalah zat yang memiliki kemampuan untuk menghentikan produksi radikal bebas dan merangsang hipotalamus untuk melepaskan lebih banyak Hormon Pelepasan Hormon Pertumbuhan (GHRH), yang pada gilirannya menyebabkan hipofisis mengeluarkan lebih banyak Hormon Pertumbuhan (GH). Kadar GH akan kembali normal ketika IGF-1 bertindak melalui umpan balik negatif (Sulyanti *et al.*, 2019).

2.4.4.3 Tanin pada diabetes melitus

Tanin adalah suatu antioksidan karena memiliki kemampuan dalam menangkap radikal bebas, menghambat radikal bebas hingga memiliki aktivitas hipoglikemia yaitu meningkatkan glikogenesis. Tanin menghambat kerja enzim α -glukosidase di dalam usus untuk mengubah disakarida menjadi glukosa sehingga laju peningkatan gula darah tidak terlalu tinggi (Pitriya *et al.*, 2017).

2.4.4.4 Saponin pada diabetes melitus

Pada pulau-pulau Langerhans ekskresi insulin akan mengalami peningkatan dengan mekanisme kerja saponin pada diabetes mellitus dengan terjadinya regenerasi pankreas yang menyebabkan adanya peningkatan jumlah sel β pankreas. Regenerasi sel β pankreas terjadi karena adanya sel quiescent pada pankreas yang memiliki kemampuan regenerasi (Kumalasari *et al.*, 2019).

2.5 Stres Oksidatif

Stres oksidatif yang dialami oleh penderita diabetes akan menyebabkan peningkatan pembentukan *Reactive Oxygen species (ROS)* di dalam mitokondria, hal ini akan menimbulkan kerusakan oksidatif berupa komplikasi diabetes. Meningkatnya resiko penyakit jantung, stroke, kerusakan pembuluh darah kecil di retina yang dapat mengakibatkan kebutaan, neuropati (kerusakan sel saraf), meningkatkan kemungkinan ulkus, dan mengharuskan untuk amputasi kaki merupakan beberapa komplikasi dari penyakit diabetes melitus (Prawitasari, 2019).

2.6 Pankreas

Pankreas adalah suatu organ yang terdiri dari jaringan endokrin dan eksokrin. Jaringan endokrin pankreas menghasilkan hormon insulin dan glukagon yang berperan penting dalam mengatur metabolisme glukosa, lipid, dan protein secara normal. Jaringan eksokrin pankreas menghasilkan getah pankreas yang mengandung enzim pencernaan yang disekresikan ke usus halus (Azizah *et al.*, 2019). Perubahan sitologi sel β pankreas karena toksisitas aloksan terjadi sangat cepat dan mempunyai bentuk yang seragam pada berbagai spesies. Penyusutan sitoplasma dan inti sel teramati setelah pemberian aloksan selama 24 jam. Sitoplasma menjadi homogen dan diikuti dengan penyusutan ukuran sel. Sel β pankreas benar-benar hancur dan hanya tersisa debris sel setelah pemberian aloksan dalam waktu 48 jam (Lestari *et al.*, 2021).

2.7 Histopatologi

Histologi merupakan suatu cabang ilmu yang mempelajari jaringan tubuh secara mikroskopik. Prosedur paling umum yang dipakai untuk mengamati jaringan adalah dengan membuat sajian histologi yang dapat dipelajari dengan bantuan mikroskop cahaya dan elektron. Perkembangan histologi bergantung pada penggunaan dan pengembangan mikroskop. Dalam mempelajari histologi, terdapat 3 (tiga) bagian yaitu histologi sel, histologi jaringan dasar, dan histologi organ (Amelia, 2018).

Teknik histopatologi merupakan seni dan ilmu pengetahuan yang dilakukan oleh teknisi untuk membuat potongan jaringan dengan kualitas baik sehingga memungkinkan patologis untuk mendiagnosis ada atau tidaknya suatu kelainan pada jaringan. Proses pengolahan dalam teknik histopatologi jaringan dimulai dari proses pengiriman status dan jaringan ke laboratorium patologi anatomik, pemotongan jaringan, fiksasi jaringan, proses pembuatan blok parafin dan pewarnaan (Musyarifah & Agus, 2018).

2.8 Aloksan

Terdapat beberapa diabetagon yang sering digunakan sebagai model tikus diabetes antara lain streptozotosin, aloksan, vacor, dithizone, 8-hidroksikuinolon (Rees dan Alcolado, 2005). Diabetagon yang lazim digunakan adalah aloksan. Aloksan merupakan senyawa yang memiliki sifat diabetogenik dan bersifat toksik terutama pada sel β pankreas karena aktivitasnya cepat menimbulkan hiperglikemia yang permanen dalam waktu dua sampai tiga hari. Aloksan secara efektif merusak sel β pankreas pada pulau Langerhans ditandai dengan pengecilan diameter sel pulau Langerhans dan gangguan fungsi sel β pankreas sehingga tidak mampu lagi meningkatkan sekresi insulin yang menyebabkan kenaikan kadar glukosa dalam darah (Swastini *et al.*, 2018).

2.9 Glibenklamid

Glibenklamid merupakan salah satu obat antidiabetes golongan sulfonilurea yang digunakan dalam penanganan diabetes melitus tipe 2 dan penggunaannya yang jangka panjang sehingga untuk mengetahui efektivitas obat tersebut diperlukan monitoring kadar obat dalam sampel biologis. Mekanisme kerja glibenklamid adalah dengan cara menghambat kanal potasium yang sensitif terhadap *adenosin trifosfat* (ATP) pada sel β pankreatik menyebabkan depolarisasi membran sehingga timbulnya tegangan dan terbukanya kanal kalsium. Hal ini menyebabkan meningkatnya jumlah kalsium di sel β yang menstimulasi pelepasan insulin. Selain itu, dibalik penggunaan yang luas salah satu efek samping glibenklamid ini adalah kerusakan hati dan trombositopenia dan penggunaannya dalam jangka panjang sehingga diperlukan pemantauan (Kulsum *et al.*, 2022).

2.10 Hewan Coba

2.10.1 Deskripsi hewan coba

Hewan coba yang sering dimanfaatkan dalam penelitian adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*). Hal ini terjadi karena fisiologi dan ciri-ciri tikus dan manusia hampir sama. Menurut Aisyah dkk. (2023), tikus berkembang biak dengan cepat dan mempunyai jumlah keturunan yang banyak (Aisyah *et al.*, 2023).



Sumber: Dokumentasi pribadi, 2023

Gambar 2. 2 Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*)

Klasifikasi dari Tikus Putih Jantan *Rattus norvegicus* adalah sebagai berikut:

Kingdom : Animalia

Filum : Chordata

Kelas : Mamalia

Bangsa : Rodentia

Suku : Muridae

Marga : *Rattus*

Jenis : *Rattus norvegicus*

2.10.2 Klasifikasi hewan coba

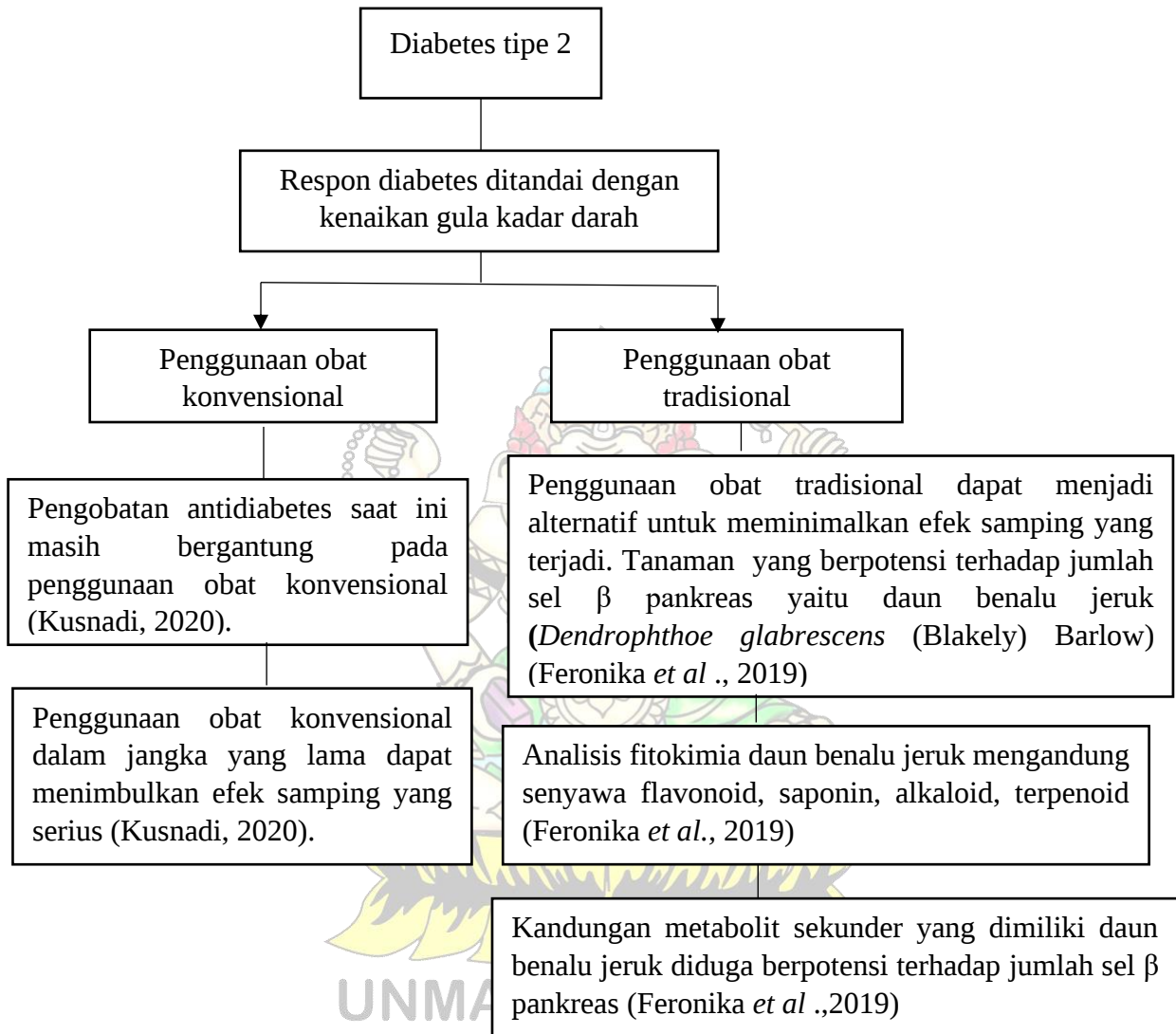
Hewan coba yang sering dimanfaatkan dalam penelitian adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*). Tiga jenis varian tikus dengan ciri-ciri tertentu seperti *Strain Sprague Dawley* berwarna putih yang digunakan dalam eksperimen. Kepala besar dan mempunyai ekor lebih panjang dari badan serta tulang rusuk yang lebih pendek menunjukkan *Wistar albino* yang melengkung, yang memiliki kepala kecil. *Long Evans* lebih kecil dari tikus putih dan memiliki warna hitam di kepala dan bagian depan tubuhnya (Aisyah *et al.*, 2023). Karakteristik Morfologi dari tikus putih antara lain memiliki hidung tumpul seberat 120-170 gram dan tubuh besar dengan panjang 18-25 cm, kepala dan batang bawah Ekor dan telinganya relatif kecil, tidak lebih besar dari 20–23 mm (Masala *et al.*, 2020).

2.11 Analisis statistik

Mengetahui cara mengumpulkan data, memproses dan menganalisisnya, menarik kesimpulan, dan mengambil keputusan logis berdasarkan data dan analisis dikenal sebagai statistik. Pengukuran juga dinyatakan secara statistik sebagai representasi dari sekumpulan data tentang sesuatu. Sebagai pedoman ilmu pengetahuan atau pengambilan keputusan, statistika merupakan salah satu cabang ilmu yang mempelajari cara menemukan suatu objek, mengkarakterisasinya, dan mengkaji seluruh faktor yang mempengaruhinya agar secara alamiah sampai pada kesimpulan bahwa objek tersebut ada (Utami *et al.*, 2017). Uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah uji *kruskal-wallis* dimana uji ini diperkenalkan oleh W.H. Kruskal dan Wallis pada tahun 1952, yang merupakan pengembangan dari uji *wilcoxon* dengan kategori lebih dari dua kelompok sampel yang saling bebas. Pengujian yang dapat digunakan pada analisis perbandingan untuk menguji lebih dari dua kelompok sampel yang saling bebas (Quraisy *et al.*, 2021). Hasil akhir dari uji *Kruskall Wallis* adalah nilai P value, yaitu apabila nilainya $<$ batas kritis misalkan 0,05 maka dapat menarik kesimpulan statistik terhadap hipotesis yang diajukan. Apabila kategori ada perbedaan dari 2 sampel *independen* maka gunakan uji *Mann Whitney*. Apabila skala data di tiap variabel tidak sesuai, maka gunakan uji yang sesuai, misalkan skala data variabel *independen* dan *dependen* adalah nominal maka gunakan uji *Chi-Square*. Apabila anggota sampel di tiap kategori sama, maka gunakan uji komparatif berpasangan untuk skala ordinal, yaitu uji *Friedman Test*.

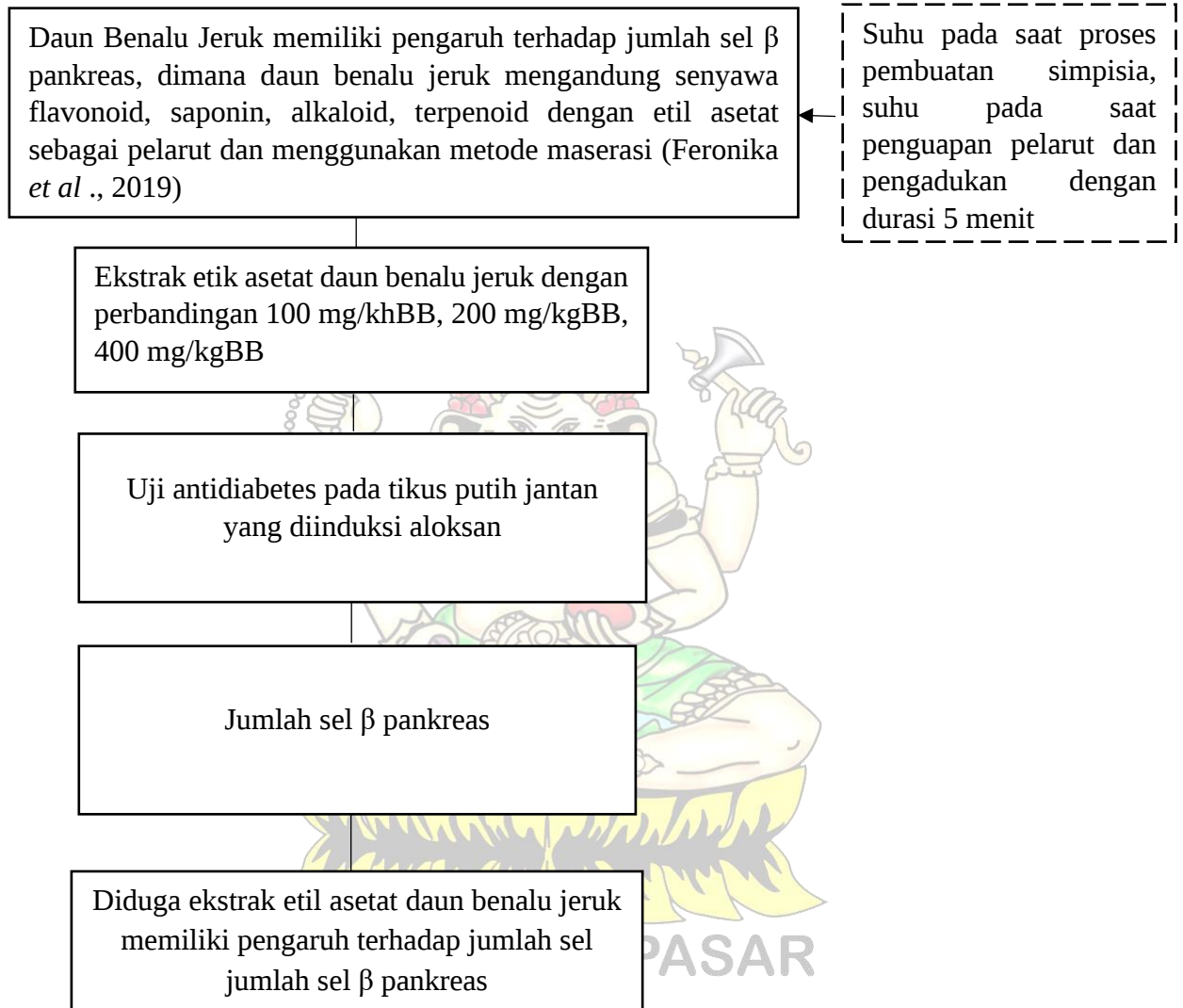
2.12 Kerangka Konseptual

2.12.1 Kerangka teori



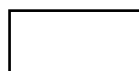
Gambar 2.3 Kerangka teori

2.12.2 Kerangka konseptual



Gambar 2. 4 Kerangka Konsepsual

Keterangan:



= Dianalisis saat penelitian



= Dikendalikan pada saat rancangan penelitian

2.13 Hipotesis

Diduga ekstrak etil asetat daun benalu jeruk (*Dendrophthoe glabrescens* (Blakely) Barlow) memiliki aktivitas terhadap perbaikan sel β pankreas pada tikus jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan.

