

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Tanaman mangga kasturi (*Mangifera casturi* Kosterm.)



Gambar 1. Foto Tanaman mangga kasturi (Rhodes & Maxted 2016)

1. Sistematika tanaman mangga kasturi

Sistematika secara lengkap tanaman mangga kasturi sebagai berikut :

Kerajaan	: Plantae
Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Sub Kelas	: Rosidae
Ordo	: Sapindales
Famili	: Anacardiaceae
Genus	: Mangifera
Spesies	: <i>Mangifera casturi</i> Kosterm (Rhodes & Maxted 2016)

2. Deskripsi tanaman

Pohon mangga kasturi dapat berumur puluhan tahun, tumbuh di depan rumah dan hutan. Kulit kayu berwarna putih keabu-abuan sampai cokelat terang, sebagian tersapat retakan atau celah kecil 1cm berupa kulit kayu mati dan mirip dengan *Mangifera indica*. Tanaman bisa mencapai tinggi 25-30m atau bahkan lebih, dengan diameter batang +40-115cm. Kulit batang apabila dilukai akan mengeluarkan getah yang mula-mula bening bisa berubah menjadi kemerahan dan menghitam dalam beberapa jam. Getah tersebut mengandung terpenin dan berbau

tajam, dapat melukai kulit atau menimbulkan iritasi, terutama bagi kulit yang sensitif (Baswarsiati dan Yuniarti 2007).

Daun tungga, gundul, tersusun dalam spiral atau spiral rapat, bertangkai panjang, berbentuk lanset memanjang dengan ujung runcing dan kedua belah sisi tulang daun tengah terdapat 12-25 tulang daun samping, tanpa daun penumpu. Daun muda menggantung lemas dan berwarna ungu tua (Abdelnaser dan Shinkichi 2010.)

Bunga mangga kasturi merupakan bunga majemuk berkelamin ganda dengan bentuk bunga berkarang dalam malai dengan banyak bunga yang berukuran kecil, aktinomorf, dan kerap kali berambut rapat. Panjang tangkai bunga ± 28 cm dengan anak tangkai sangat pendek, yaitu 2-4 mm seolah-olah duduk pada cabang-cabang malai. Daun kelopak bulat telur memanjang dengan panjang 2-3 mm. Daun mahkota bulat telur memanjang dan bunga berbau harum. Benang sari sama panjang dengan mahkota, staminodia sangat pendek dan seperti benang sari yang tertancap pada tonjolan dasar bunga (Rashedy 2014).

Buah mangga kasturi berbentuk bulat sampai elips dengan berat 60-84 g, panjang 4,5-5,5 cm, dan lebar 3,53,9 cm, daging buah kuning atau oranye dan berserabut, tekstur daging buah agak kasar, rasa buah manis sedikit masam, dan beraroma khas (Gambar 1). Biji tergolong biji batu dengan dinding yang tebal. Biji tunggal, terkadang dengan banyak embrio, terselubung cangkang endokarp yang mengeras dan seperti kulit. Mangga ini berbuah pada awal musim penghujan atau sekitar bulan Januari (Shaban 2009).

3. Waktu panen

Pada saat musim berbuah (November-Januari), tanaman ini berbuah sangat lebat. Kulit buah saat masih muda berwarna hijau, setelah tua berubah menjadi coklat kehitaman, permukaan kulitnya licin. Bentuk buah lonjong dengan nisbah panjang/lebar 1,25-1,53. Kulit buah sekitar 0,24 mm. Daging buah berkadar air tinggi (87,2%), namun beberapa komponen kimia yang lainnya rendah, seperti protein (0,3%), lemak (0,04%), pati (1,4%), total gula (2%), dan kalori (9,6 kal/100g). Kadar asam (4,7%) dan karbohidratnya (12%) relatif tinggi (Antarlina 2009).

Waktu panen daun dilakukan pada saat proses fotosintesis berlangsung maksimal, yaitu ditandai dengan saat-saat tanaman mulai berbunga atau buah mulai masak. Pucuk daun dianjurkan diambil pada saat warna pucuk daun berubah menjadi daun tua.

4. Khasiat tanaman mangga kasturi

Mangga kasturi termasuk dalam genus *Mangifera*. *Mangifera* yang sudah diteliti kandungannya adalah *Mangifera indica* atau yang dikenal dengan sebutan mangga. Hasil penelitian Rosyidah *et al.* (2010) menyebutkan bahwa ekstrak kulit batang *Mangifera indica* menunjukkan aktivitas antioksidan, antidiabetik, antiinflamasi, dan mempunyai efek imunomodulator. Menurut penelitian Fakhrudin *dkk* (2013) ekstrak metanol dari buah mangga kasturi memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi dan secara empiris biji mangga kasturi berkhasiat sebagai antidiare, sedangkan daunnya untuk mengobati asam urat dan antidiabetes.

Menurut kemitaksonomi apabila dua tanaman masih dalam satu genus yang sama kemungkinan kandungan yang ada di dalam tanaman tersebut juga sama. Berdasarkan persamaan kandungan dari *mangifera indica* kemungkinan daun mangga kasturi juga memiliki potensi yang sama yaitu sebagai antidiabetes.

5. Kandungan Kimia

Hasil penelitian fitokimia yang dilakukan oleh Syah, *dkk* (2015) bahwa kandungan kimia pada ekstrak *Mangifera indica* L arumanis positif mengandung alkaloid, flavonoid, tanin, kuinon steroid, dan triterpenoid polifenol, monoterpen dan sesquiterpen. Uji fitokimia yang dilakukan Mustikasari dan Ariyani (2008) menyatakan bahwa batang pohon mangga kasturi mengandung senyawa terpenoid, steroid, dan saponin. Menurut Suhartono (2012) ekstrak air buah mangga kasturi mengandung total flavonoid lebih banyak dari pada daun kelakai, batang gerunggang, maupun akar pasak bumi. Sutomo (2013) melaporkan bahwa ekstrak metanolik buah mangga kasturi, mengandung senyawa golongan terpenoid/steroid dan fenolik. Menurut hasil penelitian Ling *et al.* (2009) ekstrak etanol daun mangga (*Mangifera indica*) yang memiliki genus yang sama dengan *Mangifera casturi*, diketahui memiliki aktivitas sebagai antioksidan. Flavonoid yang terkandung dalam genus *Mangifera* merupakan senyawa golongan polifenol

yang tersebar di alam dan memiliki sifat sebagai penangkal radikal bebas (Pourmourad *et al.* 2006)

5.1 Flavonoid. Flavonoid adalah suatu senyawa fenol yang terbesar yang ditemukan di alam. Flavonoid di alam juga sering dijumpai dalam bentuk glikosidanya. Senyawa-senyawa ini merupakan zat warna merah, ungu, biru dan sebagian zat warna kuning pada tanaman (Kristanti *et al.* 2008). Flavonoid tersebut dapat bersifat sebagai antidiabetes dan mampu meregenerasi sel pada pulau Langerhans karena flavonoid mampu berperan sebagai senyawa yang menekan kadar glukosa dan meningkatkan aktivitas glukokinase hepatic dengan meningkatkan pelepasan insulin dari pulau Langerhans pankreas (Sandhar *et al.* 2011).

5.3. Tanin. Tanin diketahui dapat mengerutkan membran usus halus sehingga mengurangi penyerapan sari makanan dan sebagai akibatnya menghambat penyerapan glukosa darah tidak terlalu tinggi sehingga kadar glukosa darah dapat dikontrol (Malanggi *et al.* 2012)

5.4. Saponin.Saponin bersifat adstringent sehingga dapat menghambat penyerapan. Saponin menurunkan kadar glukosa darah dengan menghambat enzim α -glucosidase, yaitu enzim dalam pencernaan yang bertanggung jawab terhadap pengubahan karbohidrat menjadi glukosa (Tandi *et al.* 2016).

5.5. Alkaloid. Mekanisme alkaloid dalam menurunkan gula darah dengan cara menghambat absorpsi glukosa di usus, meningkatkan transportasi glukosa di dalam darah, merangsang sintesis glikogen dan menghambat sintesis glukosa dengan menghambat enzim glukosa 6-fosfatase, fruktosa 1,6-bifosfatase yang merupakan enzim yang berperan dalam glukoneogenesis, serta meningkatkan oksidasi glukosa melalui glukosa 6-fosfat dehidrogenase. Penghambatan pada enzim 6-fosfatase dan fruktosa 1,6-bifosfatase ini akan menurunkan pembentukan glukosa dari substrat lain selain karbohidrat (Larantuka *et al.* 2014).

B. Simplisia

1. Definisi Simplisia

Simplisia adalah bahan alamiah yang dipergunakan sebagai obat yang belum mengalami pengolahan apapun juga dan kecuali dinyatakan lain simplisia

merupakan bahan yang dikeringkan (Kemenkes 2017). Simplisia dapat berupa simplisia nabati, simplisia hewani dan simplisia pelikan atau mineral. Simplisia nabati adalah simplisia yang berupa tanaman utuh, bagian tanaman atau eksudat tanaman. Simplisia hewani adalah simplisia yang berupa hewan utuh, bagian hewan atau zat-zat berguna yang dihasilkan oleh hewan dan berupa zat kimia murni. Simplisia pelikan atau mineral ialah simplisia yang berupa bahan pelika atau mineral yang belum diolah dengan cara sederhana dan belum berupa zat kimia murni (Kemenkes 2015).

2. Pengumpulan Simplisia

Pemanenan dan pengumpulan herba pada umumnya ketika herba telah berbunga. Pengumpulan herba dilakukan sebaiknya pada saat cuaca kering, bila suasana basah akan menurunkan mutu dan warnanya akan hilang serta berubah selama pengeringan (Depkes RI 2007).

Waktu panen sangat erat hubungannya dengan pembentukan senyawa aktif di dalam bagian tanaman yang akan dipanen. Tanaman obat dipanen pada saat tanaman memiliki kandungan senyawa aktif pada kadar optimal yang diperoleh pada umur, bagian tanaman dan waktu tertentu (Kemenkes 2015).

Pencucian dilakukan untuk menghilangkan tanah dan kotoran lain yang melekat pada bahan simplisia. Dilakukan dengan menggunakan air bersih (standar air minum), bisa air sumber, air sumur atau air PAM. Khusus untuk bahan yang mengandung senyawa aktif mudah larut dalam air, pencucian dilakukan secepat mungkin (tidak direndam) (Kemenkes 2015).

Beberapa simplisia perlu mengalami proses perajangan, untuk mempermudah proses pengeringan dari bahan simplisia, pengepakan serta penggilingan. Apabila semakin tipis bahan simplisia yang dirajang dan dikeringkan semakin baik karena semakin cepat penguapan airnya. Irisan yang terlalu tipis juga menyebabkan berkurangnya atau hilangnya zat berkhasiat yang mudah menguap, sehingga mempengaruhi komposisi, bau, dan rasa yang diinginkan (Kemenkes 2015).

3. Pengeringan

Pengeringan bertujuan untuk mengurangi kadar air agar bahan simplisia tidak rusak dan dapat disimpan, menghentikan reaksi enzimatik dan mencegah pertumbuhan kapang, jamur dan jasad renik lain. Dengan matinya sel bagian tanaman, maka proses metabolisme (seperti sintesis dan transformasi) terhenti sehingga senyawa aktif yang terbentuk tidak diubah secara enzimatik. pengeringan secara alamiah (dengan sinar matahari langsung dan kering angin) dan pengeringan buatan (menggunakan oven, uap panas atau alat pengering lain) (Kemenkes 2015).

C. Penyarian

1. Definisi penyarian

Cairan penyari yang digunakan dalam proses pembuatan ekstrak adalah penyari yang baik untuk senyawa kandungan yang berkhasiat atau aktif. Penyari tersebut dapat dipisahkan dari bahan dan dari senyawa kandungan lainnya. Faktor utama yang menjadi pertimbangan dalam pemilihan cairan penyari adalah selektifitas, ekonomis, kemudahan bekerja, ramah lingkungan dan aman. (Depkes 2000)

2. Pelarut

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

Pelarut yang digunakan dalam penelitian ini adalah etanol 96%. Etanol merupakan pelarut serbaguna yang baik digunakan pada ekstraksi pendahuluan, selain etanol dapat juga digunakan metanol, butanol, air dan lain-lain. Cairan pengestraksi yang biasa digunakan adalah campuran etanol dan air, dimana etanol sangat efektif dalam menghasilkan jumlah bahan aktif optimal. Keuntungan etanol adalah tidak menyebabkan pembengkakan membran sel dan memperbaiki stabilitas bahan obat terlarut, etanol juga mempunyai sifat yang mampu mengendapkan albumin dan menghambat kerja enzim (Voight 1994).

3. Ekstrak

Ekstraksi meliputi pemisahan bahan aktif berkhasiat obat dalam jaringan tanaman atau hewan dari komponen yang tidak aktif atau *inert* menggunakan pelarut selektif, sesuai dengan standar prosedur ekstraksi (Handa 2008).

Ekstrak adalah sediaan kering, kental dan atau cair yang diperoleh dengan mengekstrak senyawa aktif dari simplisia nabati maupun hewani menggunakan pelarut yang sesuai, kemudian diuapkan dan massa yang tersisa diperlakukan sedemikian hingga memenuhi baku yang telah ditetapkan (Depkes RI 2010).

Adapun beberapa metode penyarian antara lain :

3.1. Metode maserasi. Maserasi digunakan untuk penyarian simplisia yang mudah larut dalam cairan penyari, sehingga zat-zat yang mudah larut akan melarut (Ansel 1989). Maserasi salah satu metode ekstraksi dengan cara merendam serbuk simplisia dalam cairan penyari yang sesuai. Cairan penyari akan menembus dinding sel dan masuk ke dalam rongga sel yang mengandung zat aktif, zat aktif akan larut dikarenakan adanya perbedaan konsentrasi antara larutan zat aktif di dalam sel dengan diluar sel, maka larutan yang terpekat akan di desak keluar. Peristiwa tersebut berulang sehingga terjadi keseimbangan konsentrasi antara larutan di luar dan di dalam sel. Keuntungan dari maserasi adalah menggunakan peralatan dan prosedur yang digunakan sederhana, murah, tidak menggunakan pemanasan sehingga sesuai untuk zat yang tidak tahan pemanasan (Istiqomah 2013).

3.2. Metode perkolasi. Perkolasi adalah proses mengekstraksi senyawa terlarut dari jaringan selular simplisia dengan pelarut yang selalu baru sampai sempurna yang umumnya dilakukan pada suhu ruangan. Perkolasi cukup sesuai, baik untuk ekstraksi pendahuluan maupun dalam jumlah besar (Depkes 2006)

3.3 Metode infundasi. Metode infundasi adalah proses yang umumnya untuk menyari kandungan zat aktif yang larut dalam air dari bahan-bahan nabati. Caraini sangat sederhana dan sering dipergunakan oleh perusahaan obat tradisional. Infusa adalah sediaan cair yang dibuat dengan menyari simplisia dengan air pada suhu 90° C selama 15 menit. Pembuatan infus dilakukan dengan mencampur simplisia dengan derajat halus yang cocok dalam panis dengan air

secukupnya, dipanaskan di atas penangas air selama 15 menit terhitung mulai suhu 90°C sambil diaduk, kemudian diserukai selagi panas melalui kain flannel, ditambahkan air secukupnya melalui ampas sehingga diperoleh volume (Depkes 2006).

3.4 Metode soxhletasi. Metode soxhletasi merupakan penyarian dimana bahan yang akan diekstraksi berada dalam sebuah kantong ekstraksi (kertas, karton dan sebagainya) di dalam sebuah alat ekstraksi dari gelas yang bekerja kontinyu (perkolator). Wadah gelas yang mengandung kantong diletakkan diantara labu suling dan suatu pendingin aliran balik dan dihubungkan dengan melalui pipet. Labu suling tersebut berisis bahan pelarut, yang menguap dan mencapai ke dalam pendingin aliran balik melalui pipa pipet, lalu berkondensasi di dalamnya menetas ke atas bahan yang akan diekstraksi dan membawa keluar bahan yang diekstraksi. Larutan berkumpul di dalam wadah gelas dan setelah mencapai tinggi maksimal secara otomatis ditarik ke dalam labu, dengan demikian zat yang akan terekstraksi tertimbun melalui pipa kontinyu dari bahan pelarut murni (Voight 1994).

Keuntungan dari metode ini adalah proses ekstraksi berkesinambungan sehingga sampel terekstraksi dengan sempurna, proses ekstraksi lebih cepat dibanding maserasi dan pelarut yang digunakan harus stabil. Sedangkan kelemahannya adalah sampel yang digunakan harus sampel yang tahan panas atau tidak dapat digunakan pada sampel yang tidak tahan panas, karena sampel yang tidak tahan panas akan teroksidasi atau tereduksi ketika proses soxhletasi berlangsung (Sarke *et al.* 2006).

D. Diabetes Melitus

DM adalah sekelompok gangguan metabolisme dari lemak, karbohidrat, dan protein yang menghasilkan gangguan dalam sekresi insulin, kerja insulin (sensitivitas), atau keduanya (Dipiro *et al.* 2008). Peningkatan kadar glukosa darah yang berkaitan dengan DM terjadi akibat sekresi insulin yang tidak memadai atau tidak ada, dengan atau tanpa gangguan kerja insulin (Katzung 2010).

1. Klasifikasi diabetes mellitus

Jenis diabetes mellitus menurut American Diabetes Association (2018) :

1.1 Diabetes mellitus tipe 1. Diabetes mellitus tipe 1 (Diabetes Mellitus yang tergantung insulin (*Insulin Dependent Diabetes Mellitus/ IDDM*) DM tipe 1 terjadi karena adanya destruksi sel β pankreas karena sebab autoimun. Pada DM tipe ini terdapat sedikit atau tidak sama sekali sekresi insulin dapat ditentukan dengan level protein c-peptida yang jumlahnya sedikit atau tidak terdeteksi sama sekali. Manifestasi klinik pertama dari penyakit ini adalah ketoasidosis.

1.2 Diabetes mellitus tipe 2. Diabetes mellitus tipe 2 yaitu pada penderita DM tipe ini terjadi hiperinsulinemia tetapi insulin tidak bisa membawa glukosa masuk ke dalam jaringan karena terjadi resistensi insulin yang merupakan turunnnya kemampuan insulin untuk merangsang pengambilan glukosa oleh jaringan perifer dan untuk menghambat produksi glukosa oleh hati. Oleh karena terjadinya resistensi insulin (reseptor insulin sudah tidak aktif karena dianggap kadarnya masih tinggi dalam darah) akan mengakibatkan defisiensi relatif insulin. Hal tersebut dapat mengakibatkan berkurangnya sekresi insulin pada adanya glukosa bersama bahan sekresi insulin lain sehingga sel β pankreas akan mengalami desensitisasi terhadap adanya glukosa. Onset DM tipe ini terjadi perlahan-lahan karena itu gejalanya asimtomatik. Adanya resistensi yang terjadi perlahan-lahan akan mengakibatkan sensitivitas reseptor akan glukosa berkurang. DM tipe ini sering terdiagnosis setelah terjadi komplikasi.

1.3 Diabetes mellitus gestasional. DM tipe ini terjadi selama masa kehamilan, dimana intoleransi glukosa didapati pertama kali pada masa kehamilan, biasanya pada trimester kedua dan ketiga. DM gestasional berhubungan dengan meningkatnya komplikasi perinatal. Penderita DM gestasional memiliki risiko lebih besar untuk menderita DM yang menetap dalam jangka waktu 5-10 tahun setelah melahirkan. (ADA 2018).

1.4 Diabetes mellitus lain. DM tipe ini terjadi karena etiologi lain, misalnya pada defek genetik fungsi sel β , defek genetik kerja insulin, penyakit eksokrin pankreas, penyakit metabolik endokrin lain, iatrogenik, infeksi virus, penyakit autoimun dan kelainan genetik lain.

2. Diagnosis diabetes melitus

Diagnosis DM harus didasarkan atas pemeriksaan konsentrasi glukosa darah. Penentuan diagnosis DM harus memperhatikan asal bahan darah yang diambil dan cara pemeriksaan yang dipakai. Pemeriksaan yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa dengan cara enzimatis dengan bahan darah plasma vena. Kriteria diagnosis DM meliputi kadar glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) atau kadar glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L). Kadar glukosa plasma 2 jam pada TTGO ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) sesudah pemberian glukosa 75 g (Sudoyo *et al.* 2009).

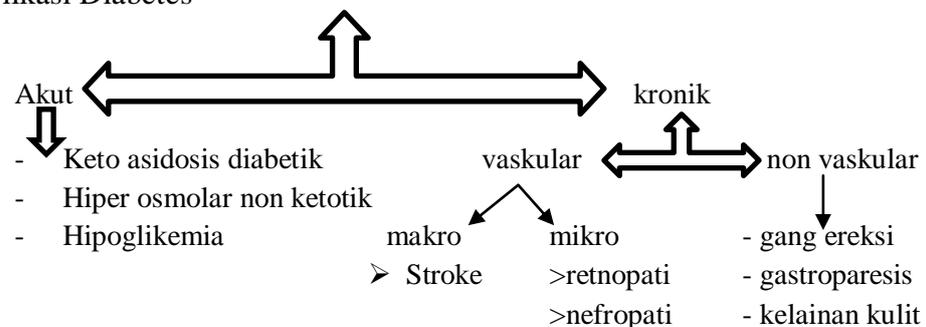
3. Manifestasi klinik diabetes mellitus

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

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

4. Komplikasi diabetes melitus

Komplikasi Diabetes



Gambar 2. Skema komplikasi diabetes

Komplikasi yang sering terjadi pada penyakit diabetes melitus diakibatkan karena kelainan pembuluh darah seperti makro dan mikroangiopati. Mikroangiopati diabetika misalnya akan menimbulkan berbagai perubahan pada pembuluh-pembuluh darah halus (*kapiler*) yang ada di ginjal, mata, dan juga pada saraf. Akibatnya timbul berbagai komplikasi seperti pada kapiler glomerulus ginjal yang akan menyebabkan *neuropati diabetik* dan pada retina mata yang akan menyebabkan *retinopati diabetik* dan berakhir dengan kebutaan, sedangkan komplikasi pada saraf akan menimbulkan *neuropati diabetik*. Akibat *makroangiopati* yang melibatkan pembuluh darah lebih besar dapat terjadi penyumbatan pada pembuluh darah jantung yang menyebabkan penyakit jantung koroner. Penyempitan pada pembuluh darah tungkai bawah dapat menyebabkan gangrene pada kaki, sedangkan kelainan pada pembuluh darah otak menyebabkan *pati cerebrovascular* yang mengakibatkan stroke. Timbulnya komplikasi kronis ini memang bukan disebabkan oleh beratnya penyakit diabetes melitus, tetapi lebih disebabkan oleh lamanya menderita penyakit tersebut (Dalimartha 2005).

5. Terapi farmakologi diabetes mellitus

5.1. Golongan biguanida. Mekanisme obat golongan ini adalah bekerja langsung pada hati (hepar) untuk menurunkan produksi glukosa hati melalui aktivitas enzim AMP-aktivite protein kinase (AMPK) (Katzung *et al.*2015). Contoh obat golongan biguanida adalah metformin hidroklorida, fenformin dan buformin. Metformin adalah pilihan terapi untuk pasien Dm tipe 2 dengan kelebihan berat badan atau obesitas (jika ditoleransi dan tidak kontraindikasi) sehingga merupakan satu-satunya obat antihiperqlikemik oral yang digunakan untuk mengurangi resiko kematian total (Dipiro *et al.*2015)

5.2. Golongan sulfonilurea. Obat golongan sulfonilurea mempunyai efek utama yaitu,meningkatkan sekresi insulin oleh sel beta pankreas. Mekanisme kerja golongan obat ini mengurangi kadar serum glukagon dan menutup saluran kalium dalam jaringan ekstrapankreatik (Katzung *et al.* 2015).

Efek samping yang paling umum dari obat golongan ini adalah hipoglikemia beresiko terhadap orang tua, penyakit ginjal, hati, serta mereka yang kurang berolahraga dan makan secara teratur (Dipiro *et al.*2015). Contoh obat

golongan ini adalah klorpropamid, glibenklamid, glipisid, gliklasid, glikuidon, glimepirid (Mansjoer *et al.* 2001).

5.3. Golongan meglitinid. Mekanisme kerja obat ini meningkatkan sintesis dan sekresi insulin oleh kelenjar pankreas namun pelepasan insuli bergantung pada konsentrasi glukosa yang berkurang pada darah (Dipiro *et al.* 2015). Contoh obatnya adalah repaglinid dan netelignid (Nugroho 2012)

5.4. Golongan thiazolidin. Mekanisme kerjanya adalah untuk menurunkan resistensi insulin dengan meningkatkan jumlah protein pengangkut glukosa, sehingga meningkatkan ambilan glukosa di perifer (Katzung *et al.* 2015). Contoh golongan obat ini yaitu proglitazon, resiglitazon dan troglitazon (Sukandar *et al.* 2008).

5.5. Golongan inhibitor glikosidase. Obat golongan ini bekerja secara kompetitif mencegah pemecahan sukrosa dan karbohidrat di usus kecil, memperpanjang penyerapan karbohidrat dan mengurangi glukosa pospradial (Dipiro *et al.* 2015).

5.6. Peptida1 mirip-glukagon (Glucagon-like peptide-1 (GLP-1). Mekanisme dari obat tersebut seperti potensiasi sekresi insulin yang diperkirakan sebagai peningkatan massa sel beta akibat penurunan apoptosis atau peningkatan pembentukan sel beta, supresi glukagon pospradial dengan tujuan memulihkan aktivitas GLP-1 karena pada kondisi DM tipe 2 terjadi pelepasan polipeptida sehingga berkurangnya supresi glukagon hepatic yang berlebihan. Contoh obat golongan ini adalah exanatide dan liraglutide (Dipiro *et al.* 2015).

5.7. Amilin. Analog sintesis dari amilin adalah pramlintide sebagai agen antihiperqlikemik suntik yang memodulasi kadar glukosa pospradial. Pramlintide menekan pelepasan glukagon melalui mekanisme yang belum ditentukan, menunda pengosongan lambung dan memiliki efek anorektik mediasi sistem saraf pusat (Katzung *et al.* 2015)

Efek samping yang paling umum adalah mual, muntah dan anoreksia, namun tidak menyebabkan hipoglikemia ketika digunakan secara monoterapi tetapi diinduksikan hanya pada pasien yang menerima insulin, sehingga kemungkinan hipoglikemia dapat terjadi (Dipiro *et al.* 2015).

5.8. Penghambat DPP-IV. Obat ini secara parsial mengurangi glukagon postprandial yang meningkatkan secara tidak tepat dan merangsang sekresi insulin. Hipoglikemia dapat terjadi tetapi inhibitor DPP-IV tidak meningkatkan resiko hipoglikemia sebagai monoterapi atau kombinasi dengan obat yang memiliki insidensi rendah (Dipiro *et al.* 2015). Contoh obat golongan ini adalah sitagliptin, saxagliptin dan linagliptin (Katzung *et al.* 2015).

5.9. Derivat D-Fenilalanin (D-Phenylalanine Derivative). Turunan D-fenilalanin adalah nateglinide. Nateglinide menstimulasi pelepasan insulin yang sangat cepat dari sel beta dengan menutup saluran K^+ yang peka terhadap ATP. Obat ini dapat diberikan sendiri atau dikombinasi dengan metformin (Katzung *et al.* 2015).

6. Terapi non farmakologi

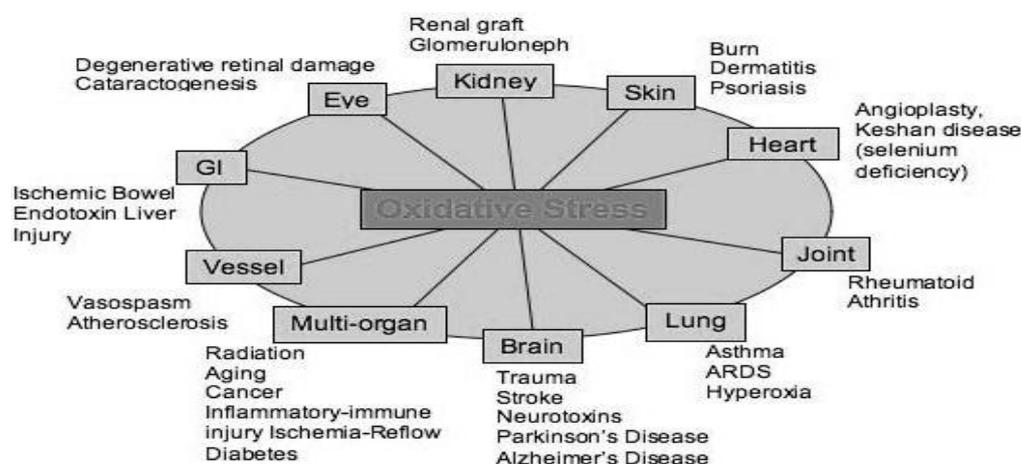
Terapi non farmakologi pada diabetes mellitus ada berbagai cara yaitu :

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

6.2. Olahraga. Olahraga angkat diperlukan dalam menurunkan dan menjaga kadar glukosa darah pasien DM karena dapat meningkatkan jumlah sensitivitas reseptor insulin dalam tubuh (Depkes RI 2005). Olahraga yang baik dilakukan secara teratur (3-4 kali seminggu) selama kurang lebih 30 menit, sesuai dengan kemampuan pasien. Sebagai contoh olahraga ringan dengan berjalan kaki biasa selama 30 menit selain itu latihan aerobik dapat meningkatkan sensitivitas insulin dan kontrol glikemik dan dapat menurunkan faktor risiko kardiovaskular, berkontribusi terhadap penurunan berat badan atau pemeliharaan, dan meningkatkan kesejahteraan (Dipiro *et al.* 2015). Hindari kebiasaan hidup yang kurang gerak atau bermalas-malasan (Restyana 2015).

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

7. Stress oksidatif pada diabetes



Gambar 3. Penyakit berhubungan stress oksidatif (Paravicini *et al* 2008)

Pada DM pertahanan antioksidan dan system perbaikan seluler akan terangsang sebagai respon tantangan oksidatif (Nuttal *et al.* 1999). Sumber stress oksidatif yang terjadi berasal dari peningkatan produksi radikal bebas akibat autooksidasi glukosa, penurunan konsentrasi antioksidan berat molekul rendah di jaringan, dan gangguan aktivitas pertahanan antioksidan enzimatik (Kowluru 2001). Kemaknaan stress oksidatif pada patologi penyakit sering tidak tentu (Halliwell dan Gutteridge 1999). Dengan demikian stress oksidatif dan gangguan pertahanan antioksidan merupakan keistimewaan DM yang terjadi sejak awal penyakit. Di samping itu, stress oksidatif juga memiliki kontribusi pada perburukan dan perkembangan kejadian komplikasi. Beberapa studi mengungkapkan penurunan status antioksidan dalam plasma dan serum sampel dibandingkan kontrol berdasarkan usia. Fenomena ini dapat terjadi sejak anak-anak serta berjalan secara progresif dan memburuk sesuai perjalanan waktu dan berkembangnya komplikasi (Nuttal *et al.* 1999).

Diabetes pada anak ditemukan penurunan glutathion eritrosit, glutathion total, α -tokoferol plasma, dan β -karoten plasma secara bermakna. Penurunan berbagai antioksidan tersebut terkait dengan pembentukan senyawa penanda adanya stress oksidatif, misalnya peningkatan lipid hidroperoksida, diena terkonjugasi, dan protein karbonil secara bermakna (Haffner 1999). Pada diabetes usia 50-60 tahun ditemukan peningkatan peroksidasi lipid sejak onset diabetes.

DM merupakan salah satu kelainan metabolik yang dapat menimbulkan komplikasi vascular dan nonvascular. Salah satu hipotesis penyebab munculnya berbagai komplikasi tersebut adalah stress oksidatif. Pada diabetes terdapat tiga jalur munculnya stress oksidatif, yaitu autooksidasi glukosa, glikasi protein nonenzimatik, dan jalur poliol sorbitol (aldose reduktase).

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

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

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

secara luas pada berbagai organ dan jaringan termasuk ginjal, hati, otak, paru dan saraf (Oldfield *et al.* 2001). Secara keseluruhan, perubahan kimia ini dikenal sebagai reaksi Maillard (Beckman *et al.* 2001).

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

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

oksidatif (Shoda *et al.* 1997; Carr dan Frei 1999; Droge 2002; Ueno *et al.* 2002; Beckett dan Kalsi 2003).

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

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

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

E. Antioksidan

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

Tubuh manusia menghasilkan senyawa antioksidan, tetapi tidak cukup kuat untuk berkompetensi dengan radikal bebas yang dihasilkan setiap harinya oleh tubuh sendiri. Kekurangan antioksidan dalam tubuh membutuhkan asupan dari luar. Sebenarnya, antioksidan juga berkompetensi sesamanya sehingga membutuhkan campuran yang cukup tepat (Hernani dan Rahardjo 2005).

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

1. Penggolongan antioksidan

1.1 Antioksidan primer. Pembentukan senyawa radikal bebas yang baru dapat dicegah oleh jenis antioksidan primer. Antioksidan tersebut mengubah radikal bebas menjadi molekul yang berkurang dampak negatifnya, sebelum radikal bebas itu bereaksi.

Antioksidan primer seperti enzim GPx (Glutation peroksidase) yang berfungsi sebagai pelindung hancurnya sel-sel dalam tubuh dan mencegah peradangan karena radikal bebas. Enzim GPx ada di dalam tubuh kita dimana kerjanya membutuhkan bantuan gizi atau mineral lainnya seperti mangan, seng dan tembaga.

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

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

2. Jenis-jenis antioksidan

2.1. Antioksidan endogen. Antioksidan endogen yaitu sejumlah komponen protein dan enzim yang disintesis dalam tubuh yang berperan dalam

menangkal oksidasi oleh radikal bebas yang terdiri dari katalase, superoksida dismutase, serta protein yang berikatan dengan logam seperti transferin dan seruloplasmin. Antioksidan endogen dibagi menjadi 2 kelompok antioksidan enzimatis dan antioksidan nonenzimatis. Antioksidan enzimatis seperti enzim superoksida dismutase(SOD), katalase dan glutathion peroksidase (GPx). Sedangkan antioksidan nonenzimatis dibagi menjadi 2 kelompok lagi yaitu antioksi dan larut lemak seperti tokoferol, karotenoid, flavonoid, quinon, bilirubin dan antioksidan larut air seperti asam askorbat, asam urat, protein pengikat logam, dan protein pengikat heme.

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

3. Radikal bebas

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

Radikal bebas mencari reaksi-reaksi agar dapat memperoleh kembali elektron pasangannya. Serangkaian reaksi dapat terjadi yang menghasilkan serangkaian radikal bebas, setelah itu radikal bebas dapat mengalami tabrakan kaya energi dengan molekul lain yang merusak ikatan di dalam molekul. Pada akhirnya, radikal bebas dapat merusak membran sel, retikulum endoplasma atau DNA, kesalahan DNA akibat radikal bebas diduga berkontribusi terhadap perkembangan beberapa jenis kanker. Diduga pula bahwa sel endotel yang

melapisi pembuluh darah dapat rusak akibat radikal bebas yang dihasilkan selama metabolisme normal lipid yang mengakibatkan aterosklerosis (Widodo 2013).

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

4. Mekanisme kerja antioksidan

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

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

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

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

F. Insulin

Insulin merupakan salah satu hormon di dalam tubuh manusia yang dihasilkan oleh sel β pulau Langerhans yang berada di dalam kelenjar pankreas. Kelenjar pankreas ini terletak di dalam rongga perut bagian atas tepatnya di belakang lambung. Insulin merupakan suatu polipeptida, sehingga dapat juga disebut protein. (Dalimartha 2005).

Insulin secara kimiawi terdiri dari dua rantai peptida (A dan P) dengan masing-masing 21 dan 30 asam amino, yang saling dihubungkan oleh dua jembatan disulfida. Berat molekulnya 5700. Pada tahun 1974, sintesis totalnya ditemukan, tetapi meliputi sekitar 200 reaksi kimiawi dan sangat mahal (Tan & Rahardja 2002).

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

G. Uji Antidiabetes

1. Metode uji antidiabetes

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

1.2. Metode uji antidiabetes dengan zat penginduksi. Keadaan diabetes dapat diinduksi pada hewan percobaan dengan cara pankreatomi dan secara kimia. Zat-zat kimia sebagai oksidator (diabetogen) dapat digunakan zat-zat kimia seperti aloksan, stetozotozin, EDTA dan sebagainya; pada umumnya diberikan secara parenteral. Zat-zat tersebut di atas mampu menginduksi secara permanen dimana terjadi hiperglikemia. Diabetogen yang lain digunakan adalah aloksan, karena obat ini cepat menimbulkan hiperglikemia yang permanen dalam waktu 2 atau 3 hari (Anonim 1993).

Prinsip dari metode ini yaitu pemberian aloksan secara parenteral. Hewan uji yang berbeda dengan kondisi yang berbeda akan menghasilkan dosis yang berbeda. Aloksan diberikan dalam larutan konsentrasi 5 % b/v dan injeksikan secara intravena melalui vena telinga kelinci atau secara intraperitoneal untuk tikus dan mencit (Etuk 2010).

2. Streptozotisin dan Nikotinamid

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

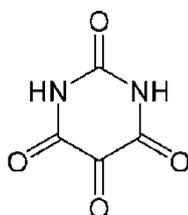
STZ merupakan analog nitrosourea dimana bagian N-methyl N nitrosourea (MNU) terkait dengan carbon hexose. Aksi toksik STZ bersifat alkilasi DNA. Nitrosourea biasanya lipofil dan serapan jaringan melewati membran plasma

berlangsung cepat. STZ selektif terakumulasi dalam sel β pankreas melalui glukosa transporter GLUT2 afinitas rendah dalam membran plasma (Lenzen 2008; Elsner M *et al* 2000; Schnedl 1994).

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

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

H. Aloksan



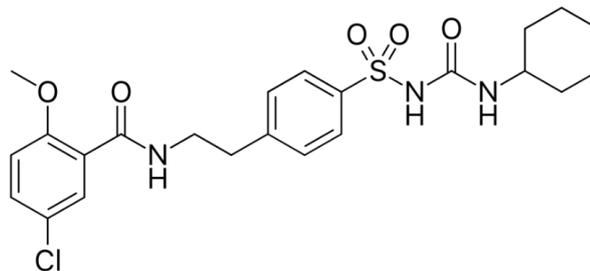
Gambar 4. Struktur aloksan

Aloksan adalah suatu substrat yang secara struktural adalah derivat pirimidin sederhana. Aloksan diperkenalkan sebagai hidrasi aloksan pada larutan encer. Aloksan murni diperoleh dari oksidasi asam urat oleh asam nitrat. Aloksan

merupakan bahan kimia yang digunakan untuk menginduksi diabetes pada binatang percobaan. Aloksan monohidrat untuk menginduksi diabetes melitus dengan mekanisme menghancurkan sebagian (parsial) sel β pulau Langerhans. Pemberian aloksan adalah dengan cara yang tepat menghasilkan kondisi diabetik eksperimental (hiperglikemik) pada binatang percobaan (Yuriska 2009).

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

I. Glibenklamid



Gambar 5. Struktur glibenklamid

1. Indikasi dan kontraindikasi

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

2. Dosis dan aturan pakai

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

3. Farmakokinetika

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

4. Mekanisme kerja

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

5. Efek samping

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

J. Metode Analisa Kadar Glukosa Darah

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

1. Metode analisa kadar glukosa darah dengan glukometer

Kadar glukosa darah ditetapkan dengan menggunakan alat Glucometer (GlucoDr Biosensor AGM-2100). Cuplikan darah yang diambil dari vena lateralis ekor tikus dalam jumlah sangat sedikit yang berkisar hanya 1 μ l disentuhkan dalam *test strip*, kemudian alat tersebut akan segera mengukur kadar glukosa darah setelah strip terisi oleh darah.

1.1 Prosedur penggunaan glukometer. Prosedur penggunaan glukometer adalah masukkan *check strip* untuk validasi alat dan mengetahui kondisi alat glukometer, dimana alat dinyatakan valid jika pada layar muncul

tulisan “OK”, kemudian set kode alat dengan cara mencocokkan kode nomor yang muncul pada layar *GlucoDr test meter* dengan yang tertera pada tabung wadah *GlucoDr strip*. *Test strip* dimasukkan ke lubang alat *GlucoDr test meter*, ambil sampel darah dengan *GlucoDr lancing device*, tempelkan darah pada *test strip*, maka darah akan otomatis terserap ke dalam strip, pastikan test strip terisi penuh. Layar akan memunculkan angka 11, kemudian alat akan segera mengukur dengan menghitung mundur dari angka 11 sampai 1 dan akan keluar hasil pengukuran kadar glukosa darah. Pengukuran selanjutnya digunakan *test strip* yang baru.

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

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

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

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

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

3-D-Glukose + NAD $\xrightarrow{\text{Gluc.,DH}}$ D-Glukonolactone + NADH + H + (1) Metode Gluc-DH dapat digunakan pada bahan sampel yang dideproteinisasi atau yang tidak dideproteinisasi, serta untuk hemolisate (Merck 1987).

3. Metode GOD-PAP

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

Glukosa + O₂ + H₂O $\xrightarrow{\text{GOD}}$ asam glukonat + H₂O₂ (2) Hidrogen peroksida yang terbentuk bereaksi dengan 4-aminoantipyrin dan 2,4-dichlorohenol dengan adanya peroxidase (POD) dan menghasilkan antipirylquinonimine, yaitu suatu zat warna merah. Jumlah zat warna yang terbentuk ini sebanding dengan konsentrasi glukosa (Hendayana *et al.* 1994)

4. Metode o-toluidine

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

K. Hewan Uji

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

1. Sistematika hewan uji

Sistematika tikus menurut DepKes (2009), sebagai berikut :

Dunia	: Animalia
Filum	: Chordata
Sub Filum	: Vertebrata
Classis	: Mamalia
Sub classis	: Plasentalia
Order	: Rodentia
Familia	: Muridae
Genus	: Rattus
Species	: <i>Rattus norvegicus</i> .

2. Karakteristik utama tikus putih

Tikus putih suhu tubuh normal 37,5° C dan aktivitasnya nokturnal (pada malam hari). Jika dipegang dengan cara yang benar tikus tenang dan mudah

ditangani. Tikus yang dibiakkan di laboratorium lebih cepat dewasa dan lebih mudah berkembang biak, berat badan mempengaruhi antara tikus biakkan dan tikus liar (Smith dan Mangoenwidjojo 1988).

L. Histopatologi Organ Pankreas

1. Pengertian histopatologi

Histopatologi merupakan studi tentang manifestasi struktur penyakit di bawah cahaya mikroskop. Pada histopatologi, dapat dibedakan histopatologi jaringan normal, variasi proses penyakit, dan perubahan-perubahan yang mungkin timbul sebagai hasil dari penelitian jaringan penyakit yang dilakukan (Chrissman *et al.* 2004).

Pemeriksaan histopatologi bertujuan untuk mengetahui perubahan-perubahan yang terjadi pada pankreas tikus yang mengalami hiperglikemi akibat induksi aloksan (Rahayu *et al.* 2006).

2. Struktur dan anatomi pankreas

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

Secara fisiologis fungsi pankreas bertindak sebagai kelenjar eksokrin dan endokrin. Fungsi endokrin pankreas dilakukan sekelompok sel yang disebut pulau Langerhans yang memproduksi hormon insulin dan glukagon yang penting untuk metabolisme karbohidrat. Fungsi eksokrin oleh kelenjar tubuloacinar, pankreas menyekresi 500-1.200 ml getah pankreas setiap hari ke duodenum. Suatu enzim pencernaan yang terdiri atas amilase, tripsin dan lipase (Katzung 2012).

Pulau Langerhans pankreas merupakan gabungan sel dengan diameter 75-500 μm , yang tersebar (dalam bentuk pulau) dalam jaringan pankreas dan dipasok dengan banyak pembuluh darah. Keseluruhannya sering disebut organ pulau, untuk menyatakan ketidaktergantungannya secara morfologik dan fungsional. Masa utama sel pulau (sekitar 80%) disusun oleh sel B (sel β) yang diwarnai lemah, dan karena itu sel B terang (berwarna muda), yang memproduksi insulin.

Kelenjar pankreas tersusun atas pulau Langerhans yang merupakan *cluster* yang tersebar di sepanjang kelenjar eksokrin pankreas. Unit endokrin yang disebut sebagai pulau Langerhans memiliki 4 macam sel, yaitu sel alfa, sel beta, sel delta, dan sel PP (polipeptida pankreas) (Seungbum *et al.* 2007).

Pankreas tikus terletak pada rongga abdomen, memiliki permukaan yang membentuk lobulasi, berwarna putih keabuan hingga kemerahan (Fradson 1992).

3. Kerusakan pankreas

Pada hewan percobaan yang diinduksi aloksan akan mengalami metabolisme oksidasi reduksi menghasilkan radikal bebas dan radikal aloksan. Radikal ini mengakibatkan kerusakan pada sel β pankreas. Pada pulau Langerhans terlihat pengurangan jumlah massa sel, beberapa pulau Langerhans mengalami kerusakan, dimana ukuran menjadi lebih kecil bahkan ada yang hancur dan menghilang. Akibat kerusakan sel β , sel β tersebut tidak mampu menghasilkan insulin sehingga terjadi penyakit diabetes yang dikarakterisasi dengan keadaan hiperglikemia (Suarsana *et al.* 2010).

Lesi di pankreas tidak konstan dan jarang bernilai diagnostik. Perubahan khas lebih sering berkaitan dengan diabetes tipe 1 daripada tipe 2. Mungkin ditemukan satu atau lebih perubahan berikut :

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

3.2. Degranulasi sel β yang sudah rusak. Hal ini lebih sering ditemukan pada pasien dengan diabetes tipe 1A yang baru didiagnosis, saat masih terdapat beberapa sel β . Untuk diabetes tipe lainnya tidak ditemukan.

3.3. Peningkatan jumlah dan ukuran islet. Gambaran khas pada neonatus nondiabetes yang lahir dari ibu diabetes. Diperkirakan sel islet janin mengalami hiperplasia sebagai respons terhadap hiperglikemia ibu (Kumar 2007).

4. Histopatologi Pankreas

Kerusakan pankreas yang terjadi akibat diabetes melitus dapat dilihat pada perubahan morfologi pulau Langerhansnya, baik diameter, jumlah pulau, jumlah sel endokrin dan persentase nekrosis sel yang terjadi.

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

4.2. Nekrosis. Nekrosis merupakan salah satu pola dasar kematian sel. Nekrosis terjadi setelah suplai darah hilang atau setelah terpajan toksin dan ditandai dengan pembengkakan sel, denaturasi protein dan kerusakan organel. Hal ini dapat menyebabkan disfungsi berat jaringan (Kumar Cotran & Robbins 2007). Pada nekrosis, perubahan terutama terletak pada inti. Memiliki tiga pola, yaitu piknosis merupakan pengerutan inti, homogenisasi sitoplasma dan peningkatan eosinofil, DNA berkondensasi menjadi massa yang melisut padat. Karioreksis Inti terfragmentasi (terbagi atas fragmen-fragmen) yang piknotik serta kariolisis yaitu pemudaran kromatin basofil akibat aktivitas DNase (Lestari 2011).

5. Metode pembuatan preparat histopatologi

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

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

M. Landasan Teori

Diabetes melitus (DM) adalah suatu penyakit yang ditandai dengan kadar glukosa darah di atas normal. Penyebab diabetes melitus, atau yang biasa disebut sebagai penyakit kencing manis adalah kekurangan hormon insulin yang berfungsi memungkinkan glukosa masuk ke dalam sel untuk dibakar dan dimanfaatkan sebagai sumber energi. Jika tubuh kekurangan hormon insulin maka glukosa akan menumpuk di dalam darah atau hiperglikemia, dan akhirnya dieksresikan lewat kemih tanpa digunakan.

Pada penderita DM terjadi perubahan histopatologi pulau Langerhans yang disebabkan oleh kondisi hiperglikemia pada penderita diabetes melitus. Hal tersebut terjadi karena hiperglikemia memicu pembentukan *reactive oxygen spesific* yang dapat menyebabkan stress oksidatif dan mempengaruhi pankreas.

Salah satu tanaman yang berpotensi sebagai antidiabetes adalah daun mangga kasturi kandungan kimia yang terkandung di dalamnya antara lain alkaloid, flavonoid, saponin dan tanin. Flavonoid sebagai peran penting dalam pengobatan diabetes dan pencegahan komplikasinya.

Flavonoid merupakan senyawa fenol yang larut dalam air dan etanol (Harborne 1987). Flavonoid digunakan sebagai antihiperglikemia, seperti apigemia dan aminoguanidin (Sirait 2007). Flavonoid meregenerasi sel beta pankreas, meningkatkan pengeluaran insulin dengan mengubah metabolisme Ca^{2+} serta menginduksi hepatic glukokinase yang menimbulkan efek hipoglikemi (Arjadi *et al.* 2010).

Umumnya flavonoid terikat pada gula sebagai glikosida dan aglikon flavonoid, mungkin juga dijumpai dalam satu tumbuhan berada dalam bentuk kombinasi glikosida (Harbone 1987). Flavonoid dalam tubuh manusia berfungsi sebagai antioksidan sehingga sangat baik untuk pencegahan kanker (Subroto & Saputro 2006). Selain itu juga, beberapa penelitian juga menunjukkan bahwa

flavonoid dilaporkan mampu berperan aktif dalam pencegahan dan pengobatan beberapa penyakit antara lain, seperti asma, katarak, diabetes, encok atau rematik, migren, wasir, dan perionditas (Subroto & Saputro 2006).

Flavonoid diketahui mampu menangkap radikal bebas (*ROS/Reactive Oxygen Species* atau *RNS/Reactive Nitrogen Species*) melalui transfer elektron, serta menghambat reaksi peroksidasi. Flavonoid merupakan pengkhelat logam dan menghambat reaksi Fenton dan Haber-Weiss, yang penting sebagai sumber radikal oksigen reaktif. Flavonoid dapat bekerja secara langsung terhadap sel beta pankreas, dengan memicu pengaktifan kaskade sinyal cAMP dalam memperkuat sekresi insulin yang disensitisasi oleh glukosa (Brahmachari 2011).

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

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

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

N. Hipotesis

Dari tinjauan pustaka dapat diambil kesimpulan untuk menyusun hipotesis dalam melaksanakan penelitian ini adalah sebagai berikut :

Pertama, ekstrak etanol daun mangga kasturi dapat menurunkan kadar gula darah pada tikus yang diinduksi aloksan

Kedua, pemberian ekstrak etanol daun mangga kasturi memiliki dosis yang efektif dalam menurunkan kadar gula darah tikus yang diinduksi aloksan

Ketiga, ekstrak etanol mangga kasturi mempunyai efek meregenerasi sel beta pankreas serta menurunkan persentase nekrosis sel islet pulau Langerhans pada organ pankreas tikus yang diinduksi aloksan.