

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Tanaman Pucuk Daun Mangga Arum Manis

##### 1. Klasifikasi tanaman mangga arum manis



**Gambar 1. Mangga arum manis.**

Berikut adalah klasifikasi tanaman mangga arum manis (Shah *et al.*, 2010):

Kingdom	: Plantae
Kelas	: Magnoliopsida
Phylum	: Magnoliophyta
Ordo	: Sapindales
Famili	: Anacardiaceae
Genus	: <i>Mangifera</i>
Spesies	: <i>Mangifera indica</i> L. Var arum manis

##### 2. Deskripsi tanaman

Mangga arum manis memiliki ciri morfologi yang khas dan membedakannya dari jenis mangga lainnya, terlihat pada ukuran batang, bentuk daun, bunga, hingga buahnya. Batangnya dikenal dengan banyaknya cabang yang tumbuh, memberi kesan berbeda dibandingkan dengan jenis mangga lainnya. Diameter batang 150-210 cm, tinggi tanaman rata-rata sekitar 10 m, bentuk batang bulat, dan warna coklat (Ichsan & Wijaya, 2014).

Mangga yang berbau harum memiliki kulit yang tidak terlalu tebal, dihiasi kelenjar berwarna keputihan dan dilapisi lapisan parafin. Mangga ini memiliki tekstur daging buah yang padat dan lembut dengan warna kuning cerah, tanpa serat. Rasanya cenderung manis dan segar, meski ada sentuhan asam yang terasa di ujungnya. Ukuran buahnya tidak terlalu besar seperti mangga biasa, panjang

buahnya mencapai 15 cm, rasa buahnya manis, aroma buahnya harum dan menyengat, serta banyak mengandung air.

Daun muda mangga memiliki bentuk lonjong yang memanjang dan ujung yang runcing. Ukuran daunnya mencapai panjang sekitar 22 hingga 24 cm. Warna daun muda cenderung hijau muda dengan sentuhan kemerahan, sementara daun yang lebih tua berwarna hijau gelap. Permukaan daun mangga tampak bergelombang, dan tangkai daun memiliki panjang sekitar 4,5 cm (Ichsan & Wijaya, 2014).

Bunga pucuk dari daun mangga memiliki bentuk majemuk dengan panjang sekitar 43 hingga 45 cm. Bunga tersebut menyerupai piramida runcing, berwarna kuning pucat dengan sentuhan kemerahan. Tangkai bunga berwarna hijau kemerahan (Ichsan & Wijaya, 2014). Buah mangga arum manis tidak sebesar buah mangga pada umumnya, dengan berat sekitar 200 hingga 250 gram per buah. Meskipun begitu, bijinya memiliki bentuk yang serupa dengan varietas mangga lainnya, yaitu kecil, lonjong, dan pipih (Ichsan & Wijaya, 2014)

### **3. Kegunaan tanaman**

Khasiat dan manfaat lembaran daun mangga cukup menakjubkan. Daun mangga mengandung banyak kandungan. Tidak hanya buahnya yang enak, daunnya juga sangat bermanfaat bagi kesehatan. Penderita diabetes bukan satu-satunya yang mendapat manfaat dari daun mangga. Manfaat daunnya juga berfungsi sebagai obat alami berbagai penyakit (Bally *et al.*, 2019)

Beberapa penelitian telah mengidentifikasi bahwa ekstrak daun mangga mengandung berbagai senyawa bioaktif, di antaranya adalah zat dengan kemampuan antioksidan, analgesik, antihiperlipidemik, antiinflamasi, antitumor, antibakteri, serta dapat berfungsi untuk memperkuat sistem kekebalan tubuh (Sardsaengjun & Jutiviboonsuk, 2010).

Berbagai studi telah dilakukan untuk mengeksplorasi potensi obat herbal sebagai alternatif pengobatan. Salah satu tanaman yang menarik perhatian dalam penelitian ini adalah daun mangga, yang telah diteliti untuk efek antihiperlipidemiknya. Bukunya yang berjudul "*Indian Materia Medica*" Edisi 13, Nadkarni (1954),

menyebutkan mengenai kemampuan pucuk daun mangga dalam mengatasi masalah hiperglikemia.

#### **4. Kandungan kimia tanaman**

Hasil penelitian fitokimia (Syah *et al.*, 2015) menunjukkan bahwa kandungan kimia ekstrak *Mangifera indica miring* L. var arum manis positif meliputi alkaloid, flavonoid, tanin, saponin, dan terpenoid.

**4.1 Flavonoid.** Flavonoid adalah kelompok senyawa fenolik yang paling melimpah di alam. Biasanya, flavonoid ditemukan di alam dalam bentuk glikosida. Senyawa tersebut adalah pigmen tumbuhan berwarna merah, ungu, biru, dan sebagian kuning (Kristanti, 2008). Flavonoid ini berperan sebagai agen anti diabetes dan dapat meregenerasi sel di pulau Langerhans. Hal ini dikarenakan flavonoid berperan sebagai senyawa yang meningkatkan aktivitas glukokinase di hati dengan cara menekan kadar glukosa dan meningkatkan pelepasan insulin dari pulau Langerhans (Sandhar *et al.*, 2011)

**4.2 Terpenoid.** Terpenoid adalah salah satu komponen utama yang ditemukan dalam berbagai ekstrak kayu, terutama yang diperoleh melalui pelarut nonpolar. Selama ini, terpenoid dikenal memiliki peran penting sebagai pengatur pertumbuhan tanaman dan sebagai senyawa penangkal rayap. Peran terpenoid sebagai bahan aktif dalam insektisida biologis dan sebagai antioksidan masih kurang banyak dieksplorasi dan dipahami (Setiawati & Zunilda, 2001).

**4.3 Tanin.** Tanin terbukti dapat mengurangi penyerapan gula darah dengan cara menyebabkan kontraksi pada lapisan usus halus, yang pada gilirannya mengurangi penyerapan nutrisi dan menghambat pengaturan kadar gula darah (Malangngi *et al.*, 2012).

**4.4 Saponin.** Saponin memiliki sifat astringen yang dapat mengurangi proses penyerapan. Senyawa ini juga berperan dalam menurunkan kadar gula darah dengan cara menghalangi aktivitas enzim alfa-glukosidase, yaitu enzim pencernaan yang berfungsi mengubah karbohidrat menjadi glukosa (Tandi *et al.*, 2016).

**4.5 Alkaloid.** Alkaloid bekerja menurunkan kadar gula darah melalui beberapa mekanisme, yaitu dengan mengurangi penyerapan glukosa di saluran pencernaan, meningkatkan transportasi glukosa ke

dalam darah, serta merangsang pembentukan glikogen. Alkaloid juga menghambat aktivitas enzim glukosa-6-fosfatase dan fruktosa-1,6-bisfosfatase yang terlibat dalam sintesis glukosa. Proses ini mendukung glukoneogenesis dan meningkatkan oksidasi glukosa dengan bantuan enzim glukosa-6-fosfat dehidrogenase, dengan menghalangi enzim-enzim tersebut, produksi glukosa dari sumber non-karbohidrat pun dapat berkurang (Larantukan *et al.*, 2014).

## **B. Simplisia**

### **1. Pengertian simplisia**

Simplisia merujuk pada bahan alami yang digunakan untuk tujuan pengobatan dan tidak mengalami proses apapun kecuali jika ditentukan secara khusus. Biasanya, simplisia ini berupa bahan yang telah dikeringkan. Ada tiga kategori utama simplisia, yaitu simplisia nabati, hewani, dan mineral. Simplisia nabati terdiri dari tanaman utuh, bagian-bagian tertentu dari tanaman, atau eksudat yang dihasilkan oleh tumbuhan. Eksudat ini adalah zat seluler yang berasal secara alami dari tanaman atau sengaja dikeluarkan dari selnya melalui proses tertentu. Sementara itu, simplisia hewani mencakup hewan utuh, bagian tubuh hewan, atau produk hewani yang belum diubah menjadi bahan kimia murni. Terakhir, simplisia mineral adalah bahan yang diperoleh langsung dari dalam bumi, yang bisa saja telah melalui pengolahan atau tidak, namun tetap dalam bentuk zat yang belum diproses menjadi bahan kimia murni (Departemen Kesehatan Indonesia, 1986).

### **2. Pengeringan**

Pengeringan mengacu pada hilangnya air, yang juga dapat diartikan sebagai hilangnya pelarut organik. Mikrobiologis yang dapat menyebabkan kerusakan tidak terjadi pada kondisi kering, reaksi kimia dan, yang menjamin kestabilan bahan lebih optimal. Kehilangan kadar air memastikan bahan dapat disimpan dengan stabil dan efektif. Pengeringan dapat dilakukan melalui dua cara, yakni secara alami dengan memanfaatkan sinar matahari dan angin, atau secara buatan dengan bantuan alat seperti *blower* dan *oven*. Pengeringan dengan *blower* atau *oven*, perlu diperhatikan suhu, tekanan, dan aliran udara yang diperlukan untuk mengawetkan bahan aktif dalam tanaman (Sulasmi *et al.*, 2017).

Menurut Sulasmi *et al.*, pada tahun 2017 teknik pengeringan oven menunjukkan hasil terbaik diantara yang lainnya. Teknik pengeringan yang paling efektif adalah oven, sinar matahari, blower, sinar matahari, dan angin. Pengeringan bunga dan daun harus diatur agar warna dan aroma asli tanaman tidak terpengaruh. Umumnya daun dan bunga herbal hanya dapat dikeringkan pada suhu antara 20°-40°C, sedangkan kulit batang dan akar hanya dapat dikeringkan pada suhu antara 30° - 65°C.

### **C. Penyarian**

#### **1. Definisi penyarian**

Cairan pelarut yang digunakan dalam proses ekstraksi haruslah yang sesuai untuk senyawa aktif atau berkhasiat. Pelarut tersebut harus dapat dipisahkan dengan mudah dari bahan dan zat lain yang terlibat. Beberapa hal utama yang harus diperhatikan dalam memilih pelarut adalah kemampuannya dalam selektivitas, efisiensi biaya, kemudahan penggunaan, dampak lingkungan yang minim, dan tingkat keamanannya.

#### **2. Pelarut**

Pelarut merujuk pada substansi yang digunakan untuk melarutkan obat dalam medium tertentu. Pemilihan pelarut bertujuan untuk mengekstraksi bahan baku farmasi, keputusan ini didasarkan pada sejauh mana zat aktif serta bahan lain yang tidak berperan aktif dapat larut dalam pelarut tersebut (Ansel, 1989). Beberapa pertimbangan penting dalam pemilihan cairan penyari meliputi faktor biaya yang terjangkau, kemudahan dalam memperoleh bahan, kestabilan fisik dan kimianya, serta sifat reaksinya yang netral. Cairan penyari sebaiknya tidak mudah menguap atau terbakar, tidak berpengaruh pada zat aktif, serta memiliki sifat selektif untuk menarik zat aktif yang diinginkan. Prinsip kelarutan yang berlaku adalah bahwa pelarut polar akan melarutkan senyawa polar, pelarut nonpolar akan melarutkan senyawa nonpolar, dan pelarut organik dapat melarutkan senyawa organik.

*Menstrum* adalah nama lain dari pelarut yang digunakan dalam ekstraksi tanaman obat. Obat-obatan dan obat-obatan mempunyai cairan yang disebut pelarut yang melarutkan senyawa. Pelarut yang ideal diperlukan untuk mengekstraksi bahan aktif dari

bahan tanaman dengan benar. Pemilihan pelarut sangat dipengaruhi oleh berbagai faktor, termasuk jenis tanaman, bagian tanaman yang diekstraksi, tipe senyawa bioaktif yang ada, serta ketersediaan pelarut itu sendiri. Secara umum, senyawa polar dapat diekstraksi menggunakan pelarut polar seperti metanol, air, dan etanol (Bakar & Haque, 2020).

**2.1. Etanol.** Etanol merupakan pelarut multifungsi yang sering dipakai dalam tahap pra-ekstraksi. Pelarut etanol mampu melarutkan berbagai senyawa seperti alkaloid basa, minyak atsiri, glikosida, antrakuinon, flavonoid, steroid, dan saponin (Departemen Kesehatan Indonesia, 1985). Etanol 70% memiliki kelebihan karena mengandung sedikit kontaminan dalam ekstraknya, serta sangat efisien dalam mengekstraksi bahan aktif dengan jumlah yang maksimal (Voight, 1995). Etanol dengan konsentrasi 70% dapat menghasilkan ekstraksi senyawa polifenol dan flavonoid dalam jumlah yang lebih banyak jika dibandingkan dengan etanol dengan kadar sekitar 70% (Veronita, 2014). Pelarut yang digunakan pada penelitian ini adalah etanol. Hal ini karena memiliki banyak keunggulan, antara lain sangat polar, sesuai dengan polaritas flavonoid, aman, tidak beracun, serta cenderung mudah didapat, dan terjangkau.

**2.2. N-heksana.** N-heksana adalah zat pelarut yang diperoleh melalui proses penyulingan minyak tanah yang telah dimurnikan. Pelarut ini merupakan campuran hidrokarbon yang transparan, tidak berwarna, dan mudah terbakar, meskipun tidak dapat larut dalam air, N-heksana dapat melarutkan senyawa lain seperti alkohol, benzena, kloroform, dan eter. Kemampuannya dalam melarutkan senyawa-senyawa tertentu dipengaruhi oleh sifat non-polar senyawa tersebut, termasuk dalam kelompok sterol, terpenoid, triterpenoid, dan fenil propanoid.

**2.3. Etil asetat.** Etil asetat, yang memiliki rumus kimia  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC(O)CH}_3$ , adalah senyawa organik yang terbentuk dari reaksi esterifikasi antara etanol dan asam asetat. Cairan transparan dengan aroma khas, senyawa ini banyak dimanfaatkan sebagai bahan perekat. Penulisan singkatnya, etil asetat sering disebut Et OAc, di mana "Et" merujuk pada gugus etil dan "Oac" menunjukkan gugus asetat.

**2.4. Air.** Air merupakan pelarut yang ekonomis dan serbaguna, memiliki kemampuan luar biasa dalam melarutkan berbagai senyawa. Air sangat efektif untuk melarutkan senyawa-senyawa seperti garam alkaloid, garam mineral, asam nabati, glikosida, dan pewarna pada temperatur ruang,. Kehadiran air juga memungkinkan pelarutan enzim, yang dapat memicu reaksi enzimatik yang mengarah pada penurunan kualitas. Air juga mempercepat proses hidrolisis, meningkatkan kecepatan reaksi tersebut (Depkes RI, 1987).

### **3. Ekstraksi**

Proses ekstraksi adalah tahap pertama dalam memisahkan komponen-komponen alami yang diinginkan dari bahan baku. Ekstraksi terdapat berbagai metode, seperti penggunaan pelarut, distilasi, ekspresi, dan sublimasi, yang berlandaskan prinsip ekstraksi itu sendiri. Ekstraksi menggunakan pelarut merupakan yang paling banyak diterapkan, di antara metode tersebut. Proses ekstraksi bahan alami dilakukan melalui beberapa tahapan: pelarut masuk ke dalam matriks padat, zat yang larut terlarut dalam pelarut, pelarut bergerak keluar dari matriks padat, dan hasil ekstraksi kemudian dikumpulkan. Faktor yang mendukung peningkatan dispersi fase dan kelarutan akan mempercepat proses ekstraksi. Semakin halus ukuran partikel bahan, semakin optimal hasil ekstraksi, namun jika ukuran partikel terlalu kecil, hal itu dapat menyebabkan penyerapan zat terlarut yang berlebihan dalam padatan, yang pada gilirannya menyulitkan proses penyaringan lebih lanjut (Zhang *et al.*, 2018).

**3.1 Maserasi.** Maserasi, yang berasal dari istilah “*macerare*” yang berarti “melunakkan”, adalah metode ekstraksi simplisia dengan cara merendamnya dalam cairan ekstrak pada suhu ruangan atau dengan pemanasan (Syamsuni, 2006). Maserasi merupakan metode ekstraksi yang digunakan untuk memperoleh senyawa aktif dari simplisia yang mudah larut dalam pelarut. Pelarut yang sering digunakan meliputi air, etanol, atau pelarut lain sesuai kebutuhan. Proses ini dimulai dengan merendam simplisia, lalu menambahkan sebagian bubuk simplisia kering ke dalam mesin maserator dan mencampurkannya dengan 10 bagian etanol 70%. Campuran tersebut direndam selama 6 jam pertama dengan sesekali diaduk, lalu didiamkan selama 18 jam, lalu maserat dipisahkan

menggunakan sedimentasi, sentrifugasi, atau filtrasi. Penyaringan ini diulang setidaknya sekali dalam setengah waktu, dengan mengganti jenis dan jumlah pelarut. Pelarutnya dipisahkan menggunakan rotary evaporator pada suhu 40°C, dilanjutkan dengan penguapan di oven pada suhu 40–45°C, setelah semua maserat terkumpul,. Rendemen yang diperoleh dihitung dengan cara membandingkan berat maserat yang didapatkan dengan berat serbuk simplisia yang digunakan, kemudian dihitung sebagai persentase (b/b) melalui penimbangan (Kemenkes RI, 2013)

**3.2 Perkolasi.** Metode perkolasi memanfaatkan alat bernama perkolator, yaitu sebuah wadah berbentuk silinder yang dilengkapi dengan keran di bagian bawahnya. Proses ini, pelarut baru ditambahkan pada suhu kamar hingga proses filtrasi selesai, yang menjadi salah satu keunggulannya. Kelemahan pada metode ini, yaitu jika sampel di dalam perkolator tidak merata, pelarut akan kesulitan untuk menjangkau seluruh bagian. Metode ini juga membutuhkan jumlah pelarut yang besar serta waktu yang cukup lama untuk menyelesaikan prosesnya (Puspitasari & Proyogo, 2016)

**3.3 Sokletasi.** Sokslasi merupakan metode ekstraksi dengan menggunakan alat Soxhlet yang menggunakan pelarut polar berdasarkan titik didihnya. Hal ini dilakukan terus menerus selama kurang lebih 10 jam hingga cairan menjadi tidak berwarna. Kelebihan cara ini adalah tidak memakan banyak waktu karena dilakukan terus menerus. Metode sokletasi melibatkan pemanasan, senyawa yang tidak stabil secara termal akan terurai (Damanik *et al.*, 2014; Mokoginta *et al.*, 2016; Nurhasnawati *et al.*, 2017).

**3.4 Infundasi.** Metode infundasi adalah teknik yang banyak digunakan untuk mengekstraksi zat aktif yang dapat larut dalam air dari bahan tanaman. Proses ini cukup sederhana dan umum diterapkan oleh perusahaan obat tradisional. Infusa sendiri adalah produk cair yang dihasilkan dengan merebus simplisia dalam air pada suhu sekitar 90°C selama 15 menit. Pembuatan infus, dengan mencampurkan simplisia dengan air secukupnya dalam panci, lalu panaskan menggunakan penangas air pada suhu 90°C selama 15 menit sambil terus diaduk, setelah itu saring larutan melalui kain flanel dan tambahkan air yang cukup pada ampas dengan proporsi yang sama (Kementerian Kesehatan RI, 2006)

## D. Diabetes Melitus

### 1. Definisi diabetes melitus

Diabetes melitus (DM) merupakan kondisi penyakit metabolik yang kompleks dan berlangsung lama, ditandai dengan kadar gula darah yang tinggi. Penyakit ini disebabkan oleh gangguan dalam metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein, yang terjadi akibat kekurangan fungsi insulin dalam tubuh (Kemenkes RI, 2005).

### 2. Klasifikasi diabetes melitus

Jenis diabetes mellitus menurut *American Diabetes Association* (2018) :

**2.1 Diabetes melitus tipe 1.** Diabetes Mellitus tipe 1 terjadi karena kerusakan pada sel beta pankreas yang disebabkan oleh reaksi autoimun. Kondisi ini, tubuh tidak memproduksi insulin atau hanya memproduksi dalam jumlah yang sangat sedikit. Penurunan kadar insulin ini dapat diketahui melalui pengukuran protein C peptida, yang dalam kasus ini hanya terdeteksi dalam jumlah sangat kecil atau bahkan tidak terdeteksi sama sekali. Salah satu tanda klinis pertama yang muncul pada penderita diabetes tipe 1 adalah ketoasidosis.

**2.2 Diabetes melitus tipe 2.** Diabetes Mellitus tipe 2 ditandai dengan kondisi di mana meskipun kadar insulin dalam tubuh tinggi, tubuh tetap tidak dapat memanfaatkan insulin secara efektif akibat resistensi insulin. Hal ini menyebabkan insulin tidak mampu mengangkut glukosa ke dalam sel-sel tubuh, sehingga proses pengambilan glukosa oleh jaringan perifer dan penghambatan produksi glukosa oleh hati terganggu. Resistensi ini terjadi karena reseptor insulin tidak terstimulasi dengan baik meskipun kadar insulin dalam darah masih tinggi, yang akhirnya mengarah pada defisiensi insulin relatif. Akibatnya, sekresi insulin menjadi kurang efektif dalam merespons glukosa, sementara sel  $\beta$  pankreas semakin tidak sensitif terhadap kehadiran glukosa. Gejala dari DM tipe 2 berkembang sangat perlahan tanpa disertai tanda-tanda yang jelas pada awalnya. Resistensi insulin yang berkembang secara bertahap menyebabkan penurunan sensitivitas reseptor terhadap glukosa, dan penyakit ini sering baru terdiagnosis ketika komplikasi sudah mulai terjadi.

**2.3 Diabetes melitus gestasional.** Diabetes mellitus (DM) gestasional muncul selama masa kehamilan, dengan intoleransi

terhadap glukosa yang umumnya terdeteksi pada trimester kedua atau ketiga. Kondisi ini berhubungan erat dengan meningkatnya risiko komplikasi perinatal. Wanita hamil yang mengalami DM gestasional memiliki kemungkinan yang lebih tinggi untuk mengembangkan DM tipe 2 dalam waktu 5 hingga 10 tahun setelah melahirkan (American Diabetes Association, 2018)

**2.4 Diabetes mellitus lain.** Tipe DM ini bisa dipicu oleh berbagai faktor lain, antara lain gangguan genetik pada fungsi sel  $\beta$ , kelainan genetik yang memengaruhi kerja insulin, gangguan pada pankreas eksokrin, penyakit metabolik endokrin lain, kondisi iatrogenik, infeksi virus, gangguan autoimun, serta kelainan genetik lainnya.

### 3. Diagnosis diabetes melitus

Diagnosis diabetes melitus (DM) ditetapkan melalui pengukuran kadar glukosa dalam darah. Penting untuk mempertimbangkan sumber darah yang digunakan serta teknik pengujian yang diterapkan saat melakukan diagnosis DM. Tes yang dianjurkan adalah pengukuran glukosa menggunakan metode enzimatik dengan sampel plasma darah vena. Beberapa kriteria yang digunakan untuk mendiagnosis DM antara lain adalah kadar glukosa plasma acak yang mencapai  $\geq 200$  mg/dL (11,1 mmol/L), kadar glukosa puasa plasma  $\geq 126$  mg/dL (7,0 mmol/L), dan kadar glukosa plasma setelah tes toleransi glukosa oral (OGTT) dua jam pasca pemberian 75 g glukosa yang mencapai  $\geq 200$  mg/dL (11,1 mmol/L) (Sudoyo *et al.*, 2006).

**Tabel 1. Kriteria diagnosis untuk prediabetes dan diabetes (Hardianto, 2021)**

Kriteria	Normal	Pradiabetes	Diabetes
Kadar glukosa puasa	$\leq 99$ mg/dL	100-125 mg/dL (5,6-6,9 mmol/L)	$\geq 126$ mg/dL (7,0 mmol/L)
Kadar glukosa toleransi	$< 139$ mg/Dl	140-199 mg/dL (7,8-11 mmol/L)	$> 200$ mg/dL (11,1 mmol/L)
Kadar glukosa terglikasi	$< 5,6\%$	5,7-6,4%	$> 6,5\%$

### 4. Komplikasi diabetes melitus

Peningkatan atau penurunan kadar gula darah dalam jangka pendek dapat menyebabkan komplikasi akut. Gangguan pembuluh darah, baik makrovaskular maupun mikrovaskular, serta kerusakan sistem saraf atau neuropati merupakan dua komplikasi diabetes yang

potensial. Diabetes tipe 2 dapat memicu berbagai masalah kesehatan baik pada individu yang telah lama mengidapnya maupun yang baru saja didiagnosis. Kondisi ini berpotensi menyebabkan komplikasi besar pada sistem pembuluh darah besar, seperti yang terjadi pada jantung, otak, dan pembuluh darah lainnya. Dampak pada pembuluh darah kecil juga dapat mempengaruhi organ vital seperti mata dan ginjal. Keluhan neuropati motorik, sensorik, dan otonom juga sering terjadi pada pasien DM (Perkeni, 2021).

## **E. Pengelolaan DM**

Menurut (Perkeni, 2015), pengelolaan diabetes mellitus (DM) bertujuan untuk mencapai hasil yang berbeda dalam jangka pendek dan jangka panjang. Dalam jangka pendek, fokus utama adalah meredakan gejala yang mengganggu, menjaga kondisi tubuh tetap sehat, serta mencapai kontrol kadar gula darah yang optimal. Sementara itu, tujuan jangka panjangnya adalah mencegah terjadinya komplikasi seperti mikroangiopati, makroangiopati, dan gangguan neurologis, serta menghambat laju perkembangan penyakit itu sendiri. Kedua tujuan tersebut diharapkan dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas akibat DM. Untuk mencapai tujuan tersebut, terapi pengobatan DM bersifat farmakologis dan nonfarmakologis.

### **1. Terapi non farmakologi**

**1.1 Diet.** Menurut KBBI (Kamus Besar Bahasa Indonesia) Diet adalah aturan makan yang khusus untuk kesehatan dan lainnya (biasanya dilakukan dengan petunjuk dokter). Diet adalah metode yang digunakan untuk mengendalikan asupan makanan dan minuman agar tubuh dapat mencapai berat badan yang diinginkan atau ideal. Pentingnya pola makan bagi banyak orang sangat bervariasi, karena setiap orang memiliki tujuan dan sasaran yang ingin dicapai dengan mengikuti program diet.

**1.2 Olahraga.** Aktivitas fisik memiliki peran yang sangat vital dalam mengendalikan dan mempertahankan kadar gula darah pada individu dengan diabetes mellitus. Hal ini disebabkan oleh kemampuan olahraga untuk meningkatkan jumlah reseptor insulin dalam tubuh, yang berfungsi untuk memperbaiki sensitivitas tubuh terhadap insulin (Depkes RI, 2005). Melakukan olahraga yang sesuai

dengan durasi sekitar 30 menit secara teratur (tiga hingga empat kali per minggu) disesuaikan dengan kapasitas individu. Contohnya, kombinasi latihan aerobik dan olahraga ringan selama 30 menit dapat membantu meningkatkan sensitivitas insulin, mengatur kadar gula darah, mengurangi risiko penyakit jantung, serta mendukung penurunan atau pemeliharaan berat badan, yang pada gilirannya berkontribusi pada peningkatan kesehatan secara keseluruhan (Dipiro *et al.*, 2015).

## **2. Terapi farmakologi**

**2.1 Insulin.** Sejak lama, insulin telah menjadi pilihan utama dalam pengobatan diabetes. Pada awalnya, insulin diperoleh dari sumber hewani, namun saat ini, dengan kemajuan teknologi rekayasa genetika, insulin dapat diproduksi secara massal. Teknologi terkini melibatkan penggabungan gen dari bakteri tertentu sehingga memungkinkan bakteri tersebut memproduksi insulin manusia (Warta Medika, 2008). Insulin memiliki peranan yang sangat vital dalam tubuh, terutama dalam menjaga kestabilan kadar gula darah agar tetap berada pada level yang sehat. Saat kita mengonsumsi makanan, karbohidrat yang ada di dalamnya akan cepat terurai menjadi gula dan masuk ke dalam darah dalam bentuk glukosa, yang merupakan sumber energi utama bagi tubuh. Kondisi normal, pankreas akan merespons peningkatan kadar gula darah setelah makan dengan menghasilkan hormon insulin. Insulin ini memfasilitasi proses masuknya glukosa ke dalam sel tubuh dengan cepat. Insulin juga berperan dalam penyimpanan glukosa yang berlebihan di hati sebagai glikogen. Kadar gula darah menurun, seperti pada saat berpuasa atau di antara waktu makan, glikogen akan diubah kembali menjadi glukosa untuk memenuhi kebutuhan energi tubuh.

### **2.2 Obat hiperglikemi oral**

**2.2.1 Biguanida.** Obat ini berfungsi secara langsung mempengaruhi hati dan menurunkan produksi glukosa oleh hati melalui aktivasi enzim AMP-activated protein kinase (AMPK) (Katzung *et al.*, 2015). Mekanisme obat ini adalah menurunkan kadar glukosa hati dengan cara yang melibatkan aktivitas enzim AMPK. Obat golongan biguanida meliputi metformin hidroklorida, fenformin, dan buformin. Metformin sendiri adalah pilihan utama

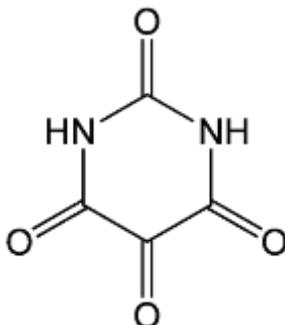
dalam pengobatan diabetes tipe 2 pada pasien yang mengalami obesitas atau kelebihan berat badan, kecuali jika ada kontraindikasi atau ketidakmampuan tubuh untuk mentolerirnya. Hasil yang didapat, metformin menjadi satu-satunya obat hipoglikemik oral yang terbukti dapat mengurangi risiko kematian secara keseluruhan (Katzung *et al.*, 2015).

**2.2.2 Sulfonilurea.** Obat sulfonilurea bekerja dengan cara utama merangsang sel beta pankreas untuk menghasilkan insulin lebih banyak. Mekanisme obat ini melibatkan penurunan kadar glukagon dalam darah serta penutupan saluran kalium pada jaringan pankreas (Katzung *et al.*, 2015). Efek samping yang paling sering terjadi akibat penggunaan obat ini adalah hipoglikemia, yang berisiko tinggi pada individu lanjut usia, penderita gangguan ginjal atau hati, serta mereka yang memiliki pola makan dan aktivitas fisik yang tidak teratur (Dipiro *et al.*, 2015).

**2.2.3 Tiazolidin.** Thiazolidinediones, juga dikenal sebagai glitazones, adalah sekelompok obat yang bekerja dalam pengobatan diabetes tipe 2. Golongan obat ini merupakan obat yang digunakan untuk menurunkan kadar gula darah dengan cara memproduksi reseptor yang disebut proliferasi. Reseptor gamma eraktivasi yang terikat pada adiposit (adiposit) juga mendorong pematangan adiposit, menyebabkan penumpukan lemak di jaringan perifer. Thiazolidinediones meningkatkan kerentanan penderita diabetes tipe 2 dengan menurunkan konsentrasi lemak yang bersirkulasi. Thiazolidinediones juga dapat digunakan sendiri dalam kombinasi dengan obat lain untuk mengobati diabetes tipe 2. Contoh obat golongan ini antara lain proglitazone, resiglitazone, dan troglitazone (Anonim, 2021).

**2.2.4 Meglitinida.** Meglitinida adalah sekelompok obat yang digunakan untuk mengobati diabetes tipe 2, dan nateglinida adalah anggota keluarga obat meglitinida. Repaglinide dan nateglinide adalah sekretagog insulin kerja pendek yang berhubungan dengan penurunan risiko hipoglikemia, penambahan berat badan, dan hiperinsulinemia kronis.

## F. Aloksan



Gambar 2. Struktur Aloksan.

Aloksan, yang dikenal sebagai *2,4,5,6-tetraoxypyrimidine* atau *5,6-dioxyuracil*, adalah senyawa hidrofilik yang memiliki kestabilan rendah, suhu  $37^{\circ}\text{C}$  dan pH netral, waktu paruhnya hanya sekitar 1,5 menit, meskipun waktu ini bisa lebih lama jika suhu lingkungan lebih rendah. Senyawa yang digunakan untuk menginduksi diabetes, aloksan dapat diberikan melalui berbagai jalur, yaitu intravena, intraperitoneal, dan subkutan. Dosis yang diberikan secara intravena biasanya sekitar 65 mg per kg berat badan, sementara dosis intraperitoneal dan subkutan cenderung lebih tinggi, yaitu 2 hingga 3 kali lipat dari dosis intravena (Szkudelski, 2001).

Aloksan merupakan senyawa kimia yang berfungsi untuk memicu secara cepat kondisi diabetes hiperglikemik pada hewan percobaan. Pemberian aloksan dapat dilakukan melalui beberapa cara, seperti injeksi intravena, intraperitoneal, atau subkutan. Mencit dengan dosis antara 120 hingga 150 mg per kilogram berat badan dapat memelihara kondisi hiperglikemik. Penggunaan aloksan pada hewan uji dapat memicu diabetes yang bersifat insulin-dependent (diabetes aloksan), yang gejalanya mirip dengan diabetes tipe I pada manusia (Yuriska, 2009).

Aloksan bekerja dengan cara diserap oleh sel beta pankreas, dan kecepatan penyerapan tersebut mempengaruhi tingkat diabetogeniknya, meskipun tdk diawal kalimat aloksan juga dapat diserap oleh hati dan jaringan lain, sel beta pankreas lebih rentan terhadap efek toksik aloksan dibandingkan jaringan lainnya yang cenderung lebih tahan terhadap dampaknya. Sifat ketahanan ini membantu melindungi jaringan dari potensi kerusakan yang disebabkan oleh aloksan (Amma, 2009). Penelitian mengenai cara

kerja aloksan secara *in vitro* mengungkapkan bahwa aloksan dapat memicu pelepasan ion kalsium dari mitokondria. Hal ini berujung pada gangguan dalam proses oksidasi sel. Ketidakseimbangan ion kalsium yang keluar dari mitokondria mengganggu keseimbangan seluler, yang pada gilirannya memicu kematian sel (Suharmiati *et al.*, 2003).

Aloksan memiliki struktur molekul yang serupa dengan glukosa, yang menjadikannya mirip dengan glukosa dalam proses pengenalannya oleh tubuh, ketika aloksan diperkenalkan ke dalam tubuh mencit, pengangkut glukosa GLUT 2 pada sel beta pankreas mengenali senyawa ini sebagai glukosa, sehingga aloksan dapat masuk ke dalam sitosol. Aloksan menjalani reaksi redoks dan tereduksi menjadi asam urat, yang kemudian menghasilkan radikal superoksida di dalam sitosol. Radikal ini selanjutnya berubah menjadi hidrogen peroksida, yang kemudian menjalani reaksi katalis besi untuk menghasilkan radikal hidroksil pada tahap akhir. Radikal hidroksil yang terbentuk ini merusak sel beta pankreas, yang pada gilirannya menyebabkan diabetes tipe 1. Aloksan umumnya digunakan untuk menginduksi diabetes mellitus (DM) pada hewan percobaan, dengan dosis intravena sekitar 65 mg/kgBB, sementara dosis intraperitoneal dan subkutan bisa mencapai 2-3 kali dosis tersebut (Szkudelski, 2001).

## G. Hewan Uji

### 1. Sistematika mencit putih



**Gambar 3. Mencit putih galur *Swiss Webster* (Krinke, 2000).**

Klasifikasi memiliki sistematika sebagai berikut (Annisa, 2015) :

Kingdom : Animalia

Filum : Chordata

Kelas : Mamalia

Ordo : Rodentia  
Famili : Muridae  
Genus : Mus  
Spesies : Mus Musculus

## **2. Karakteristik mencit putih**

Penelitian ini menggunakan mencit (*Mus musculus*) sebagai subjek uji coba. Mencit merupakan hewan yang sering dipilih dalam penelitian biomedis, karena memiliki sejumlah keunggulan dibandingkan dengan spesies lain. Salah satu perbedaan mencit dengan hewan percobaan lainnya adalah tidak adanya kelenjar keringat pada tubuhnya. Usia empat minggu pada mencit memiliki berat sekitar 18-20 gram, dengan struktur tubuh yang terdiri dari empat ruang jantung, di mana dinding atrium lebih tipis dan dinding ventrikel lebih tebal. Mencit dikenal lebih aktif pada malam hari dibandingkan siang hari. Mencit mendominasi sebagai spesies percobaan, dengan angka penggunaan mencapai 60% hingga 80% dalam dunia penelitian medis. Keunggulan mencit terletak pada biaya pemeliharaan yang relatif rendah dan kemudahan dalam pembiakan, menjadikannya pilihan utama untuk berbagai eksperimen ilmiah (Jusuf *et al.*, 2023).

Penelitian ini, mencit jantan dipilih sebagai subjek uji untuk menghindari pengaruh hormon yang sering terjadi pada mencit betina. Suhu tubuh normal mencit adalah sekitar 37,5°C. Mencit memiliki rentang hidup antara 1 hingga 3 tahun, sebagai hewan yang cenderung penakut, mencit biasanya lebih suka berkumpul dengan teman sejenisnya, bersembunyi pada siang hari, dan mulai aktif pada malam hari. Mencit sudah mencapai tingkat kedewasaan tertentu pada usia 3 hingga 5 hari, dan pada usia 8 minggu, mereka sudah siap untuk berkembang biak (Novelni *et al.*, 2022).

## **3. Kadar gula darah**

Kadar gula darah diukur menggunakan glukometer. Tambahkan sedikit darah (hanya 1 µL) dari vena lateral ekor mencit ke strip tes. Alat tersebut kemudian mengukur kadar gula darah segera setelah strip terisi darah. Sejumlah kecil darah dapat diambil dengan memotong ujung ekornya, tetapi tidak cocok untuk pengambilan darah berulang kali.

Pengambilan sampel dilakukan dari vena ekor lateral, namun metode ini sulit karena memerlukan jarum intradermal yang sangat tipis. Jarum kecil ini memungkinkan darah terkumpul di dalam jarum sebelum diambil. Sejumlah besar darah dikumpulkan melalui sinus orbital. Pilihan lainnya adalah mengambilnya melalui jantung. Metode ini sulit, memakan waktu, dan memerlukan anestesi. Cara lainnya adalah dengan mengambil darah dari vena safena atau vena jugularis di leher, tapi cara ini tidak umum digunakan (Smith, 1998).

**3.1 Metode glukometer.** Penelitian ini, alat yang digunakan untuk mengukur kadar gula darah adalah glukometer. Glukometer ini berfungsi secara otomatis dengan menyala saat strip dimasukkan dan mati saat strip dilepas. Ketika darah menyentuh strip, strip akan secara otomatis menyerap darah melalui tindakan kapiler, setelah strip terisi penuh dengan darah, glukometer mulai mengukur kadar gula darah dan menampilkan hasilnya dalam waktu sekitar 10 detik. Proses pengukuran dimulai ketika sampel darah masuk ke strip tes melalui aksi kapiler. Glukosa dalam darah kemudian bereaksi dengan glukosa oksidase dan kalium ferrocyanide pada strip, menghasilkan potasium ferrocyanide. Jumlah kalium ferrocyanide yang terbentuk berkaitan langsung dengan konsentrasi glukosa dalam darah. Reaksi oksidasi kalium ferrocyanide menghasilkan muatan yang diubah menjadi informasi kadar glukosa yang ditampilkan pada layar glukometer (Linghuat, 2008).

**3.2 Prinsip glukometer.** Prinsip kerja glukometer didasarkan pada proses kapiler, di mana sampel darah diserap ke dalam strip, di dalam strip, glukosa yang ada dalam darah berinteraksi dengan enzim glukosa oksidase dan kalium ferrocyanide, menghasilkan kalium ferrosianida. Jumlah kalium ferrocyanide yang terbentuk berbanding lurus dengan kadar glukosa dalam darah. Proses oksidasi kalium ferrosianida menghasilkan muatan yang kemudian diukur dan diterjemahkan oleh glukometer, menampilkan kadar glukosa dalam darah.

## H. Histopatologi Pankreas

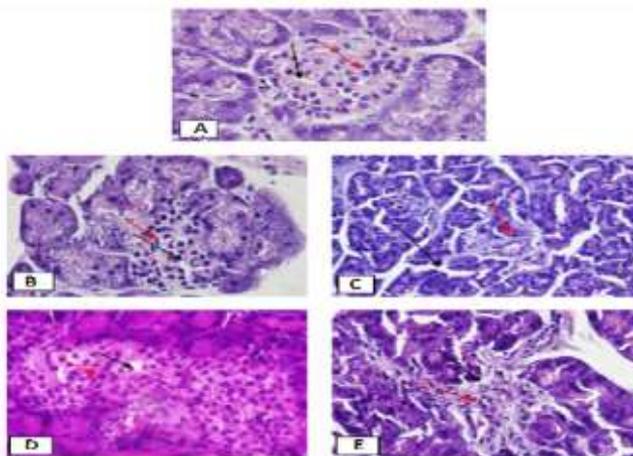
Pulau Langerhans pada pankreas memiliki ukuran sekitar  $76 \times 175 \mu\text{m}$  dan berbentuk ovoid, terdiri dari kelompok sel yang saling berdekatan, didalamnya terdapat beberapa jenis sel utama, yaitu sel

alfa, sel beta, sel delta, dan sel polipeptida pankreatik (PP), meskipun jumlah sel polipeptida pankreatik cukup sedikit. Sel beta yang memiliki peran penting dalam produksi hormon insulin, merupakan komponen dominan dalam pulau *Langerhans*. Sekitar 60-75% sel beta terletak di bagian tengah pulau, dikelilingi oleh sel alfa yang berjumlah sekitar 20%. Sel delta dan sel polipeptida pankreas hanya ditemukan dalam jumlah yang sangat sedikit (Barrett *et al.*, 2009).

Kerusakan pada jaringan pankreas dapat disebabkan oleh berbagai faktor, seperti kelainan genetik, infeksi bakteri, pola makan yang buruk, stres oksidatif, serta zat yang berpotensi memicu diabetes. Salah satu zat yang diketahui dapat merusak pankreas dan berfungsi sebagai zat diabetogenik adalah aloksan. Aloksan adalah senyawa yang bersifat toksik, khususnya bagi sel beta pankreas, dan dapat menyebabkan diabetes. Percobaan menggunakan mencit dengan pemberian aloksan akan memicu terjadinya diabetes melitus pada hewan tersebut. Mencit yang mengidap diabetes akibat aloksan akan mengalami kerusakan pada pulau *Langerhans*, yang ditandai dengan pembentukan edema dan karioreksis. Edema terjadi akibat pembesaran volume cairan di dalam rongga kosong pulau *Langerhans* dan berkurangnya jumlah sel beta pankreas, sementara karioreksis merujuk pada proses nekrosis sel yang ditandai dengan hilangnya inti sel (Ihsan *et al.*, 2017).

Kerusakan histopatologi pankreas yang disebabkan DM ialah ketika sel-sel langerhans pankreas mengalami kerusakan seperti nekrosis dan vakuolisasi, menandakan terjadinya kerusakan atau penurunan kualitas sel  $\beta$  pankreas. Keadaan tersebut, sel limfosit dapat menembus ke lapisan *langerhans* di pankreas. Itu menandakan bahwasannya telah terjadi autoimunitas pada sel  $\beta$  *Langerhans* di pankreas tersebut. Autoimun ialah kondisi yang menimbulkan kerusakan pada jaringan atau gangguan pada fungsi fisiologis akibat respons autoimun, selain itu, gangguan juga terjadi pada organ limpa yang mempengaruhi lipogenesis dan menghambat enzim-enzim yang berperan dalam glikogenolisis. Ditemukan perubahan pada pasien diabetes di pankreas seperti piknosis, atrofi pada bagian eksokrin, dan atrofi sel sekitar pulau *Langerhans* yang mengalami degenerasi (Margareta, 2024).

Hasil penelitian terdahulu mengindikasikan bahwa pada pulau Langerhans mencit kontrol, hanya sedikit ditemukan ruang interseluler dan banyak sel beta pankreas yang menghasilkan insulin. Sebaliknya, pada hewan uji dengan diabetes mellitus, terlihat adanya peningkatan jumlah ruang interseluler di pulau Langerhans yang mengakibatkan penurunan jumlah sel beta pankreas yang memproduksi insulin, secara kualitatif, data penelitian menunjukkan adanya pemulihan pada jaringan pankreas.



**Gambar 4. Histopatologi pankreas.**

Keterangan: A: Pulau *langerhans* hewan uji kontrol (skor 1); B: Pulau *langerhans* hewan uji DM (skor 3-4); C: Pulau *langerhans* hewan uji terapi ekstrak biji mahoni dosis 100 mg/kgBB (skor 2); D: Pulau *langerhans* hewan uji terapi ekstrak biji mahoni dosis 250 mg/kgBB (skor 1-2); E: Pulau *langerhans* hewan uji terapi ekstrak biji mahoni dosis 400 mg /kgBB (skor 1-2). Pembesaran 400x; Panah hitam: rongga interseluler; panah merah: sel beta pankreas.

## I. Landasan Teori

Diabetes mellitus adalah gangguan metabolik yang ditandai dengan kadar glukosa darah yang tinggi, yang terjadi akibat produksi insulin yang tidak mencukupi atau penurunan efektivitas insulin, atau keduanya. Kondisi ini menyebabkan ketidakmampuan tubuh untuk mentoleransi karbohidrat dengan baik. Gejala umum yang muncul meliputi peningkatan produksi urin (*poliuria*), rasa haus yang berlebihan (*polidipsia*), peningkatan nafsu makan (*polifagia*), penurunan berat badan, dan kelelahan yang ekstrim (*asthenia*). Diabetes dapat menyebabkan komplikasi jangka panjang, seperti mikroangiopati, yang memengaruhi pembuluh darah kecil di mata

dan ginjal, serta makroangiopati yang menyerang pembuluh darah besar pada jantung, otak, dan kaki (Hall *et al.*, 2019).

Mengobati diabetes dengan pemberian bahan alami sangat penting untuk mencapai efek pengendalian gula darah yang lebih baik dibandingkan dengan terapi obat. Salah satu metode pengobatan diabetes melitus (DM) adalah memanfaatkan bahan alami sebagai terapi alternatif, dengan pucuk daun mangga arum manis menjadi salah satu pilihan. Hiperglikemia yang terjadi dapat menyebabkan perubahan histopatologi pada pulau Langerhans, yang berperan dalam gangguan metabolisme tubuh. Pasalnya, hiperglikemia dapat menyebabkan produksi spesies oksigen reaktif tertentu sehingga menyebabkan stres oksidatif dan berdampak pada pankreas pada pasien DM.

Pucuk daun mangga arum manis dikenal sebagai tanaman dengan potensi anti diabetes yang tinggi. Terkandung berbagai senyawa kimia, seperti alkaloid, flavonoid, saponin, terpenoid, dan tanin di dalamnya. Flavonoid, khususnya, memiliki peran yang signifikan dalam pengobatan diabetes serta pencegahan komplikasinya. Senyawa flavonoid ini adalah senyawa fenolik yang mudah larut dalam pelarut air maupun etanol (Harborne, 1987).

Daun mangga arum manis akan diekstraksi dengan menggunakan metode maserasi, dengan etanol 70% sebagai pelarut. Pemilihan etanol 70% ini didasarkan pada sifat polar dari flavonoid, senyawa aktif yang ada dalam daun tersebut. Mengekstraksi flavonoid dengan efektif, dibutuhkan pelarut yang memiliki sifat polar, sesuai dengan prinsip bahwa senyawa akan larut dalam pelarut yang memiliki sifat serupa.

Penelitian terdahulu mendapatkan hasil ekstrak daun mangga mampu menurunkan kadar gula darah pada tikus dengan model DM 2 dimana ekstrak diberikan secara simultan dengan pemberian glukosa (Bhowmik *et al.*, 2009). Daun mangga yang berusia muda memiliki aktivitas yang lebih baik dibandingkan dengan daun yang sudah tua serta setiap kultivar mangga memiliki dosis efektif dan kekuatan aktivitas yang berbeda-beda, sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai kultivar mangga mana yang memiliki efek antidiabetik yang paling baik (Siti, 2021).

Flavonoid digunakan sebagai agen antihyperglukemik, misalnya apyemia dan aminoguanidine (Sirait, 2007). Flavonoid meregenerasi sel beta pankreas, meningkatkan sekresi insulin dengan mengubah metabolisme  $Ca^{2+}$ , dan menginduksi glukokinase hati, yang menyebabkan efek hipoglikemik (Arjadi & Susatyo, 2010).

Diabetogen yang dipilih dalam studi ini ialah aloksan. Alasan pemilihan Aloksan karena mampu menyebabkan sel  $\beta$  pankreas mengalami nekrosis. Aloksan dapat memicu pembentukan radikal hidroksil yang aktif, yang pada gilirannya menyebabkan diabetes mellitus tipe insulin-dependen pada hewan, dengan ciri-ciri yang serupa dengan kondisi diabetes pada manusia. Senyawa ini bersifat toksik khusus terhadap sel beta pankreas yang memproduksi insulin, karena aloksan terakumulasi melalui transporter glukosa GLUT2 (Yuriska, 2009).

Studi ini hewan uji akan diinduksi aloksan sebagai zat diabetogen. Mencit dianggap diabetes bila KGD melebihi 176 mg/dL (Ananth *et al.*, 2004). Hewan uji ditimbang berat badan, diukur kadar glukosa darah menggunakan alat *Easy Touch*. Hewan uji dikorbankan *sampling* mencit dari semua kelompok. Hewan uji yang dikorbankan diambil pankreas untuk melihat histopatologi pankreas hewan uji tersebut.

## J. Hipotesis

Berdasarkan permasalahan pada penelitian ini maka dapat disusun hipotesis sebagai berikut :

Pertama, ekstrak etanol pucuk daun mangga arum manis (*Mangifera indica* L.var. Arum manis) memiliki aktivitas antihyperglukemia dengan parameter uji kadar gula darah, berat badan, dan histopatologi pankreas pada mencit jantan (*Mus musculus*) yang diinduksi aloksan.

Kedua, dosis efektif dari ekstrak etanol pucuk daun arum manis yang mempunyai aktivitas antihyperglukemia mampu menurunkan kadar gula darah mencit putih jantan yang diinduksi aloksan adalah setara dengan ekstrak pucuk daun mangga kultivar cengkir 105 mg/kg bb mencit.

**K. Kerangka Konsep****Gambar 5. Kerangka konsep.**