

## BAB II TINJAUAN PUSTAKA

### A. Tanaman Lamtoro (*Leucaena leucocephala* L.)



Gambar 1. Foto Tanaman Lamtoro (Grin Global 2021)

#### 1. Sistematika tanaman lamtoro

Sistematika secara lengkap tanaman lamtoro sebagai berikut :

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Sub Kelas	: Rosidae
Ordo	: Fabales
Famili	: Mimosaceae
Genus	: <i>Leucaena</i>
Spesie	: <i>Leucaena leucocephala</i> (Lam.) de Wit.

#### 2. Deskripsi tanaman

Lamtoro adalah sejenis tanaman berkayu yang biasanya tumbuh liar di sekitaran pinggiran jalan, pekarangan kosong, hutan liar di pedesaan dan kota, atau di pinggir sungai. Tanaman lamtoro ini ditanam sebagai pagar dan membentuk batas tanah sebagai pagar hidup. Lamtoro bermanfaat sebagai pagar hidup dan sebagai makanan keluarga. Lamtoro merupakan tanaman perdu pohon sengan pertumbuhan mampu mencapai tinggi 5-15 m, kulit batang abu-abu, leticil yang jelas, dan bercabang banyak serta kuat. Daun lamtoro berbentuk menyirip dua 4-9 pasangan, memiliki anak daun kecil terdiri atas 6-20 pasang, berbentuk lanset, memiliki ujung runcing, permukaan bawah yang berwarna hijau kebiruan, panjang 7-20 mm, dan lebar 3-6 mm, tepi rata. Bunga banyak dengan diameter 2-5 cm. Buah polong 15-25 cm x 1,5-2 cm. memiliki jumlah biji yaitu 18-22, dan berwarna

coklat. Lamtoro bersifat netral dan memiliki rasa sedikit pahit (Wijayanti dan Rizka 2016).

### **3. Khasiat tanaman**

Khasiat dari tanaman lamtoro dapat mengobati luka terpukul, bisul, insomnia, abses paru, dan sebagai antidiabetes. Lamtoro berkhasiat dalam memulihkan kinerja pankreas dalam menghasilkan insulin untuk menstabilkan kadar gula dalam darah, cacingan, disentri, dan penyakit lainnya. Sementara khasiat dari daun lamtoro adalah mengobati bengkak dan luka baru misalnya tertusuk kayu dan bambu, sebagai penghalus kulit alami. Sedangkan akar tanaman lamtoro memiliki khasiat untuk melancarkan haid (Harizzul 2021).

### **4. Kandungan tanaman**

Tanaman lamtoro mengandung senyawa alkaloid, flavonoid, terpenoid, dan tanin. Lamtoro mengandung zat aktif kimia yaitu alkaloid, saponin, flavonoid, dan tanin. Lamtoro memiliki kandungan kimia berupa kandungan energi, kandungan karbohidrat, kandungan protein, kandungan lemak, kandungan zat besi, kandungan fosfor, kandungan kalsium, kandungan vitamin A, kandungan vitamin B1, dan kandungan vitamin C (Dalimartha 2008).

Pada lamtoro diisolasi 17 flavonoid yang berbeda (1-17), termasuk flavon (5-9, 11, dan 12), flavonol (1, 10, dan 16), flavanon 4, flavanonol 15, dan glikosida flavonol (2, 3, 13, 14, dan 17). Flavonoid utama yang ditemukan dalam daun *L. leucocephala* adalah quercetin (1), quercetin-3-O- $\alpha$ -rhamnopyranoside (2), dan myricetin-3-O- $\alpha$ -rhamnopyranoside (17), menyumbang sekitar 2,5% dari bahan kering (Zhenru *et al.* 2018). Ekstrak daun lamtoro ditemukan mengandung 44 bahan kimia. Komponen kimia utama ialah 2 (H)-benzofuranone-5,6,7,7a-tetrahydro-4,4,7a-trimethyl (terpen yang mudah menguap: 23,1%) dan asam pentadekanoik-14-metil-metil ester (asam monometil bercabang: 8,2%). Konstituen minor termasuk 6,10,14-trimetil-2-pentadekano (keton fiton: 4,2%), fitol (3,7,11,15-tetrametil-2-heksadeken-1-ol) terpenoid asiklik (1,9%), dan 1-nonadekanol (senyawa fenolik dengan alkana monofungsional atau 1-alkanol: 1,4%). Flavonoid kuersetin juga diisolasi dari ekstrak lamtoro (Cipriano 2011).

## **B. Simplisia**

### **1. Pengertian simplisia**

Simplisia ialah bahan alami yang telah melewati seluruh proses pengeringan yang dipergunakan sebagai bahan obat yang belum

mengalami prosedur pengolahan apapun kecuali simplisia dikatakan bahan yang sudah dikeringkan. Simplisia terdiri dari simplisia nabati, simplisia hewani, dan simplisia pelikan maupun mineral. Simplisia yang terbuat dari tanaman utuh, bagian tanaman, dan sari tanaman dikenal sebagai simplisia nabati. Sedangkan simplisia yang berasal dari hewan utuh, bagian hewan, zat-zat berguna dari hewan, dan zat kimia maupun mineral yang belum mengalami proses dengan cara sederhana dan belum menjadi zat kimia murni dikenal sebagai simplisia hewani (Kemenkes 2015).

## **2. Pengumpulan simplisia**

Pengumpulan simplisia adalah tahapan penting untuk memperoleh bahan baku dengan kualitas baik. Bagian tanaman yang diambil dari tumbuhan meliputi daun, buah, bunga, rimpang, dan akar. Hal ini karena zat berkhasiat tidak terdapat pada setiap bagian tumbuhan. Terkadang ada bagian dari tanaman yang belum berkembang sempurna. Pengumpulan simplisia juga perlu memperhatikan kondisi tertentu, seperti pemanenan daun yang dilakukan sewaktu muda atau ketika masih tunas, umur tanaman, bagian tanaman pada waktu panen, serta lingkungan sekitar tempat tumbuhnya tanaman tersebut (Noerhendy *et al.* 2002).

## **3. Pencucian simplisia**

Pencucian simplisia dilakukan untuk memisahkan bahan asing atau kotoran yang menempel pada tanaman yang menyebabkan kotoran ataupun mikroba dapat merusak dan merubah komposisi zat dari tumbuhan. Pencucian dilakukan dengan menggunakan air yang bersih agar kotoran atau mikroba terbuang. Air bersih yang digunakan untuk membersihkan tanaman harus dipastikan tidak mengandung logam, mikroba, atau kotoran lainnya (Noerhendy *et al.* 2002).

## **4. Peranjangan simplisia**

Proses peranjangan dilakukan untuk memperkecil ukuran dari simplisia agar mempermudah dalam proses pengeringan, pengepakan, dan penggilingan. Proses ini dilakukan menggunakan alat mesin perajang dibuat khusus untuk mendapatkan hasil dengan bagian tipis dan potongan dengan ukuran yang cocok. Semakin tipis bahan simplisia yang dikeringkan, semakin cepat penguapan air maka dengan demikian mempercepat waktu pengeringan (Prasetyo & Inorah 2013).

## **5. Pengeringan simplisia**

Pengeringan merupakan proses menentukan kualitas mutu produk yang dihasilkan. Pengeringan dilakukan untuk mendapatkan bahan simplisia yang tidak mudah rusak dan dapat disimpan dalam waktu lama. Pengeringan dilakukan menggunakan sinar matahari atau alat pengering. Pengeringan simplisia terdiri dari dua cara yaitu

pengeringan yang dilakukan alamiah dan pengeringan secara buatan. Pengeringan alamiah dilakukan menggunakan panas dari matahari langsung dengan dianginkan tapi tidak dipanaskan melalui sinar matahari langsung. Sedangkan pengeringan buatan menggunakan alat atau mesin pengering dengan kelembapan, suhu, maupun tekanan yang bisa diatur sesuai ketentuan (Kurnia 2016).

## **C. Ekstraksi**

### **1. Pengertian ekstraksi**

Ekstraksi adalah proses penarikan senyawa kimia yang terkandung di dalam bahan baku dari simplisia dengan menggunakan pelarut yang sesuai dari senyawa kimia yang dipakai (Hanani 2015). Beberapa faktor yang mempengaruhi ekstraksi yaitu pH, waktu pengekstraksian, perbandingan antara sampel dan pelarut, serta suhu (Handa *et al.* 2008).

Pelarut yang sering digunakan adalah alkohol. Beberapa faktor yang menyebabkan metode ekstraksi dipilih yaitu berdasarkan sifat fisika, sifat kimia, dan jenis. Metode ekstraksi yang sering digunakan adalah reflux, perkolasi, infus, shokhletasi, destilasi, dekok, *counter current chromatography*, dan gas super kritis. Metode ekstraksi merupakan metode sederhana dibandingkan metode lainnya, dengan merendam bahan baku dalam pelarut pada suhu kamar sehingga meminimalisasi degradasi metabolit (Hanani 2015). Pada penelitian ini menggunakan metode maserasi kemudian dilanjutkan dengan tahap fraksinasi.

### **2. Maserasi**

Maserasi merupakan metode ekstraksi yang dilakukan dengan merendam serbuk simplisia dalam cairan penyari. Cairan yang sesuai akan menembus lapisan dinding sel dan masuk ke bagian rongga sel yang mengandung zat-zat aktif didalamnya. Zat aktif akan larut karena terdapat perbedaan konsentrasi antar larutan dalam sel dengan luar sel, sehingga tercipta keseimbangan konsentrasi antara larutan di dalam sel dan luar sel (Istiqomah 2013). Maserasi dapat dikatakan sebagai salah satu cara ekstraksi yang paling sederhana. Metode maserasi memiliki kekurangan yaitu penyarian yang kurang sempurna dan lama. Sedangkan keuntungan dari metode maserasi yaitu teknik pengerjaan yang sederhana, meminimalkan terjadinya gangguan yang tidak diinginkan, tidak menggunakan pemanasan, dan murah (Saifudin 2014).

### 3. Fraksinasi

Fraksinasi merupakan teknik memisahkan dan mengelompokkan ekstrak berdasarkan polaritas. Fraksinasi melibatkan penggunaan dua pelarut dengan berbagai polaritas yang tidak dicampur bersama. Fraksinasi bertingkat melibatkan penggunaan beberapa pelarut berdasarkan polaritasnya untuk menghasilkan ekstrak alami yang berbeda dan menarik bahan kimia metabolit sekunder ke dalam pelarut (Fatma *et al.* 2023).

### 4. Pelarut

Pelarut yang digunakan dalam ekstraksi dipilih berdasarkan polaritas dari senyawa yang disari (Hanani 2015). Berikut adalah pelarut yang dipakai yaitu :

**4.1 Etanol.** Etanol merupakan jenis pelarut polar. Etanol lebih mudah menembus membran sel dalam mengekstrak bahan di dalam sel dari bahan tanaman. Kebanyakan untuk mengidentifikasi zat aktif dengan mikroorganisme yang jenuh atau aromatik. Senyawa organik didapatkan dari etanol awal atau ekstraksi metanol. Metanol umumnya lebih polar dibandingkan dengan etanol. Sifat dari metanol lebih sitotoksik, yang menyebabkan tidak cocok untuk ekstraksi pada beberapa jenis penelitian karena dapat menyebabkan hasil yang tidak akurat atau salah hasil (Tiwari *et al.* 2011).

**4.2 *n*-Heksana.** *n*-heksana adalah pelarut non-polar yang melarutkan atau mengekstrak lemak, mengubah warnanya dari kuning menjadi jernih. Molekul yang larut dalam *n*-heksana adalah molekul non-polar seperti lipid, asam lemak tinggi, steroid, terpenoid, triterpenoid, dan karotenoid (Ranny & Ani 2019)

**4.3 Etil asetat.** Etil asetat adalah cairan bening tanpa warna dan memiliki bau yang khas yang berfungsi sebagai pelarut untuk tinta, perekat, dan resin. Etil asetat merupakan pelarut semi polar yang mudah menguap dan terbakar. Sebaiknya disimpan dalam wadah tertutup dan dijauhkan dari panas. Etil asetat dapat bercampur dengan eter, klorofil, dan etanol. Senyawa yang larut dalam pelarut etil asetat antara lain alkaloid, flavonoid, dan polifenol (Sari *et al.* 2015)

**4.4 Air.** Air merupakan pelarut universal. Air dapat melarutkan banyak zat. Di bawah tekanan dan suhu normal, air mempertahankan keseimbangan dinamis antara fase cair dan padat. Zat yang bercampur dan larut dengan baik dalam air dikenal sebagai zat hidrofilik, sedangkan zat yang tidak dapat bercampur dengan baik dengan air dikenal sebagai zat hidrofobik. Kelarutan suatu zat dalam air ditentukan oleh kemampuannya untuk menyamai kekuatan daya tarik listrik di

antara molekul-molekul air. Jika molekul suatu zat tidak dapat memenuhi kekuatan daya tarik antara molekul air, zat tersebut tidak akan larut dan malah mengendap di dalam air. Air dipergunakan sebagai pelarut karena harganya yang murah dan mudah untuk diperoleh, tidak mudah menguap, stabil, tidak mudah terbakar, alamiah, dan tidak beracun (Sri 2017).

## **D. Diabetes Melitus**

### **1. Pengertian**

Diabetes mellitus merupakan penyakit metabolisme dengan ditandai hiperglikemia yang disebabkan oleh kelainan sekresi insulin maupun gangguan pada insulin. Diabetes mellitus (DM) sering disebut dengan istilah kencing manis atau penyakit gula (Perkeni 2011).

### **2. Patofisiologi**

**2.1 Diabetes mellitus tipe 1.** DM tipe 1 merupakan DM yang memiliki komunitas sedikit dari total penderita diabetes dan kebanyakan terjadi pada usia anak-anak atau usia menuju dewasa. DM tipe 1 merupakan gangguan produksi insulin sehingga menyebabkan kekurangan insulin mutlak dalam DM tipe 1, biasanya dapat terjadi karena terjadi kerusakan sel  $\beta$  pankreas melalui tahapan yang idiopatik (Dipiro 2009).

**2.2 Diabetes mellitus tipe 2.** Pada penderita DM tipe 2 terjadi hiperinsulinemia (kondisi banyaknya jumlah insulin dalam tubuh yang sering dikaitkan dengan DM) namun insulin tidak dapat membawa glukosa sampai ke jaringan perifer serta menghambat produksi glukosa yang berasal dari hati karena resistensi insulin menyebabkan defisiensi relatif insulin. DM tipe 2 relatif lebih banyak terjadi dibandingkan dengan DM tipe 1. Pada DM tipe 2 ini tidak mengalami dekstruksi sel  $\beta$  pankreas (Ginting *et al.* 2005).

### **3. Klasifikasi**

**3.1 DM tipe 1.** Defisiensi insulin absolut dan kematian sel  $\beta$  secara selektif ialah ciri khas diabetes tipe 1. Suntikan insulin sangat penting bagi penderita diabetes tipe ini. Penyebab diabetes tipe 1 bersifat imun dan idiopatik. DM tipe ini dapat terjadi pada semua usia, walaupun sebagian besar diagnosanya adalah anak-anak dan usia menuju remaja, termasuk orang yang berusia dibawah 30 tahun. Meskipun variabel genetik yang kompleks dapat meningkatkan bahaya seseorang terkena kondisi ini, namun kisaran 10-16 penderita dengan riwayat keluarga diabetes (Katzung 2010).

**3.2 DM tipe 2.** Resistensi jaringan terhadap kerja insulin dan ketidakcukupan sel yang lebih parah adalah ciri khas diabetes mellitus tipe 2, yang dapat bersifat ringan atau berat. Meskipun sel-sel pankreas

menghasilkan insulin, namun tidak cukup untuk mengatasi resistensi, dan akibatnya kadar glukosa darah meningkat. Penurunan kadar trigliserida dan asam lemak basa dapat menurunkan kadar HDL karena gangguan kerja insulin. Hal ini juga dapat berdampak pada metabolisme lemak (Katzung 2010).

**3.3 DM gestasional.** Diabetes mellitus gestasional ditandai dengan timbulnya intoleransi glukosa selama kehamilan. Sekitar 7% kehamilan dipersulit oleh diabetes mellitus gestasional. Karena pengobatan dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas bayi baru lahir, maka penemu klinis sangatlah penting (Dipiro 2008).

**3.4 DM lain.** Berbagai bentuk diabetes mellitus yang berbeda terkait dengan sejumlah penyakit, termasuk endokrinopati, infeksi, imunologi, kelainan genetik, pankreas eksokrin, dan efek genetik pada sel  $\beta$  dan kerja insulin (*American Diabetes Association* 2012).

#### **4. Tanda dan gejala diabetes mellitus**

Poliuria, polidipsia, polifagia, penurunan berat badan, inkoordinasi, penglihatan kabur, kelelahan, lekas marah, pruritus, dan sering kali hipertensi merupakan tanda klinis diabetes mellitus (*American Diabetes Association* 2012).

#### **5. Diagnosis diabetes mellitus**

Diagnosis diabetes mellitus jika dikombinasikan dengan gejala khas DM, kadar glukosa lebih dari 140-199 mg/dL merupakan indikasi diagnosis. Untuk orang yang tidak hamil, kadar glukosa darah puasa adalah tes laboratorium skrining yang disarankan. Di bawah 100 mg/dL untuk puasa dan lebih dari 126 mg/dL untuk penderita diabetes kadar glukosa darah yang normal. Hasil pemeriksaan  $>140$  mg/dL sudah cukup untuk menyatakan diagnosis diabetes mellitus jika terdapat keluhan yang khas. Pemeriksaan kadar glukosa darah yang terlalu tinggi dilakukan sekali saja tidak cukup untuk memastikan diagnosis diabetes mellitus pada kelompok tanpa keluhan khas. Konfirmasi tambahan diperlukan jika kadar glukosa darah tinggi secara abnormal  $>140$  mg/dL pada hari yang berbeda, tinggi secara abnormal ( $>126$  mg/dL) saat puasa atau dari temuan postprandial tes toleransi glukosa oral (Depkes 2005).

#### **6. Komplikasi akut DM**

Komplikasi DM terbagi menjadi 2 yaitu komplikasi akut DM dan komplikasi kronis DM.

**6.1 Komplikasi akut DM.** Komplikasi akut pada diabetes mellitus meliputi keadaan darurat hipoglikemia dan ketoasidosis. Keadaan darurat diabetes yang dikenal sebagai ketoasidosis ditandai

dengan kadar glukosa darah yang tinggi, peningkatan keasaman darah akibat pembentukan badan keton, dan kekurangan cairan. Penyebab utama penyakit ini adalah insufisiensi insulin yang akut dan parah. Berkurangnya kesadaran bersama dengan dehidrasi parah adalah gejala yang menentukan. Karena tingkat kematiannya yang tinggi, komplikasi akut ini perlu ditangani dengan cepat dan tepat (Depkes 2005).

**6.2 Komplikasi kronis DM.** Komplikasi kronis akibat DM dapat berkembang jika kadar glukosa darah tetap tinggi dalam jangka waktu yang lama. Terdapat dua kategori komplikasi kronis yaitu mikrovaskular dan makrovaskular. Pasien dengan DM tipe 1 mungkin mengalami masalah makrovaskular. Nefropati, neutropati, dan retinopati adalah contoh masalah mikrovaskular. Hiperglikemia yang terus-menerus dan produksi terglikasi, seperti HbA1c yang melemahkan dinding pembuluh darah, dan dapat menyebabkan penyakit ini menghasilkan penyumbatan saluran darah (Depkes 2005).

Penyakit pembuluh darah perifer, penyakit pembuluh darah otak, dan penyakit jantung koroner adalah konsekuensi dari makrogipati. Pasien yang mengidap DM tipe 2 lebih mungkin mengalaminya. Penyebab kematian yang paling sering terjadi pada penderita diabetes dan merupakan faktor yang memperburuk prognosis mereka adalah masalah makrovaskular (Depkes 2005).

## **7. Obat antidiabetes oral**

Obat antidiabetes oral terdiri dari 5 golongan yaitu sebagai berikut :

**7.1 Inhibitor  $\alpha$ -glukosidase.** Inhibitor  $\alpha$ -glukosidase adalah enzim yang memecah karbohidrat kompleks dalam sistem pencernaan yang dihambat oleh acarbose dan miglitol. Golongan obat ini menghentikan produksi monosikda yang lebih mudah diserap dari pada karbohidrat kompleks, yang pada gilirannya menghentikan kenaikan kadar glukosa yang terjadi setelah makan. Penghambatan  $\alpha$ -glukosidase dapat mengurangi kadar gula darah, tetapi efeknya relative ringan dan biasanya digunakan bersama dengan obat antihiperglikemik lainnya, seperti obat hiperglikemik oral (Mulyani & Gunawan 2004).

**7.2 Golongan meglitinid.** Neateglid dan Repaglinid adalah golongan meglitinid. Meskipun struktur kimianya berbeda, mekanisme kerjanya sama dengan sulfonilurea. Dosis oral menghasilkan penyerapan yang cepat dan waktuh paruh satu jam (Mulyani 2004).

**7.3 Golongan thiazolidindion.** Golongan thiazolidindion merupakan antihiperglikemik yang bekerja dengan meningkatkan sensitivitas insulin untuk menurunkan kadar glukosa darah.

Pioglitazone dan rosiglitazone adalah dua obat dalam golongan thiazolidindion ini. Meskipun cara kerja yang tepat dari zat-zat ini tidak pasti, aktivitas seperti insulin pasca-reseptor akut adalah teori di baliknya (Katzung 2002).

**7.4 Golongan biguanida.** Cara kerja golongan biguanida dengan secara langsung memengaruhi hepar (hati), golongan obat ini mengurangi produksi glukosa di hati dengan mengaktifkan enzim AMP-aktivite protein kinase (AMPK). Fenformin, buformin, dan metformin hidroklorida adalah beberapa contoh obat dari golongan biguanida. Metformin adalah satu-satunya obat antihiperqlikemik oral yang digunakan untuk menurunkan risiko kematian secara keseluruhan pada pasien dengan diabetes mellitus (DM) tipe 2 yang kelebihan berat badan atau obesitas, asalkan dapat ditoleransi dan tidak dikontraindikasikan (Dipiro *et al.* 2015).

**7.5 Golongan sulfonilurea.** Tindakan utama obat golongan sulfonilurea adalah merangsang sel beta di pankreas untuk mengeluarkan lebih banyak insulin. Golongan obat ini bekerja dengan cara memblokir saluran kalium dalam jaringan ekstrapankreas dan menurunkan kadar glucagon serum. Reaksi merugikan yang paling sering terjadi pada kelompok obat ini adalah hipoglikemia, yang dapat berbahaya pada lansia, yang memiliki penyakit ginjal atau hati, dan pada orang yang tidak makan dan berolahraga secara teratur (Dipiro *et al.* 2015). Klorpropamid, glibenklamid, glipisid, glikid, glisido, dan glimepiride adalah beberapa contoh obat dari golongan sulfonilurea (Triyanti *et al.* 2001).

## E. Metode Uji Efek Antidiabetes

### 1. Metode uji efek antidiabetes

**1.1 Uji beban glukosa.** Metode pada pengujian ini dilakukan dengan hewan uji dipuaskan selama 20-25 jam sambil tetap diberi minum. Setelah itu, sampel darah vena diambil, dan formulasi obat yang sedang diuji diberikan larutan glukosa oral. Setelah pengobatan, sampel darah vena dilakukan lagi pada kesempatan tertentu (Depkes 1993).

**1.2 Uji diabetogen.** Bahan kimia seperti aloksan, stethozotozin, EDTA, dan lainnya dapat digunakan sebagai pengoksidasi (diabetogen). Bahan kimia ini biasanya diberikan secara parenteral. Obat-obatan tersebut memiliki kemampuan untuk

menyebabkan hiperglikemia secara permanen. Aloksan adalah diabetogen yang digunakan karena hanya dalam dua atau tiga hari dapat menyebabkan hiperglikemia permanen (Depkes 1993).

Hewan uji dibuat hiperglikemik dengan memberikan dosis Alloxan yang rendah berdasarkan dosis orientasi dari uji induksi awal. Dalam pendekatan induksi ini, pembanding obat standar yang direkomendasikan adalah sulfonilurea, seperti glibenklamid. Resistensi insulin pada hewan uji dikonfirmasi melalui efek hipoglikemik glibenklamid pada kelompok perlakuan. Kemudian kadar glukosa darah hewan uji diukur. Diabetes tipe 2 dengan resistensi insulin didefinisikan sebagai persentase daya hipoglikemik yang lebih rendah pada kelompok resistensi insulin dibandingkan dengan kelompok kontrol normal (BPOM 2021).

## 2. Metode analisa kadar glukosa darah

**2.1 Metode Glukometer.** Sampel darah akan masuk ke dalam strip tes melalui kapiler dengan menggunakan mekanisme glucometer. Kalium ferisianida terbentuk ketika glukosa oksidase dan kalium ferisianida dalam strip bereaksi dengan glukosa darah. Jumlah glukosa yang ada dalam sampel darah digunakan untuk menghitung konsentrasi kalium ferisianida. Glukometer dapat menggunakan muatan listrik yang dihasilkan oleh pengoksidasi kalium ferisianida yang ditampilkan pada layar. B-D Asam glukonat kalium ferisianida diproduksi ketika kalium ferisianida dikombinasikan dengan glukosa + e<sup>-</sup> (Raja 2008).

**2.2 Metode GLUC-DH (Glucose Dehidrogenase).** Prinsip GLUC-DH adalah bahwa oksidasi glukosa dikatalis oleh glukosa dehidrogenase sesuai dengan persamaan berikut : 3-D-Glukosa + NAD  $\xrightarrow{Gluc.,DH}$  D-Glukonolactone + NADH + H<sup>+</sup> (1). NADH yang dihasilkan sebanding dengan konsentrasi glukosa. Pendekatan ini lebih disukai dari pada yang lain untuk mengukur glukosa dalam urin atau minuman keras karena lebih akurat (Arif *et al* 2015).

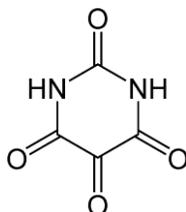
**2.3 Metode GOD-PAP.** Metode GOD-PAP adalah tes khusus untuk mengevaluasi kadar glukosa dalam serum atau plasma melalui reaksi dengan glukosa oksidase. Gagasan yang mendasari prosedur ini adalah bahwa glukosa oksidase (GOD) menggunakan persamaan berikut ini untuk mengkatalisis oksidasi glukosa : Glukosa + O<sub>2</sub> + H<sub>2</sub>O → Gluconic acid + H<sub>2</sub>O. Hidrogen peroksida yang dihasilkan selama proses ini berinteraksi dengan 4-aminoantipirin (asam 4-hidroksibenzoat). Dengan adanya peroksidase (POD) ini menghasilkan N-(4 antipiril)-P-benzoquinone imine. Jumlah warna yang dihasilkan berkaitan dengan kandungan glukosa (Subiyanto *et al* 2016).

**2.4 Metode O-toludine.** Prinsip metode o-toludine adalah bahwa dalam asam asetat yang dipanaskan, glukosa dan o-toludin bergabung membentuk molekul berwarna hijau yang dapat dideteksi dengan fotometri. Teknik o-toludine dapat memproses sampel yang terdeproteinisasi dan tidak terdeproteinisasi (Arif *et al* 2015).

### F. Insulin

Insulin adalah hormon yang mengatur glukosa darah. Sel  $\beta$  pankreas memproduksi insulin dalam tiga peptida yaitu A (prekursor insulin), B, C. konversi enzimatik prekursor insulin menjadi insulin terjadi ketika peptide C dihilangkan. Prekursor insulin diubah secara biokonversi menjadi insulin. Insulin manusia merupakan dipeptide yang tidak terglisosilasi yang terdiri dari peptide B (30 asam amino) dan peptide A (21 asam amino). Dalam hal mekanisme kerja, insulin akan berikatan dengan reseptor spesifik pada sel hati, lemak, dan otot sebagai respons terhadap peningkatan kadar glukosa darah, menyebabkan translokasi glukosa intraseluler dan meningkatkan penyerapan glukosa oleh jaringan perifer. Insulin menstimulasi reaksi glikolisi di hati dan menghambat sekresi glukagon dengan memberi sinyal untuk menghentikan produksi glukosa melalui glikogenolisis dan glukoneogenesis, sehingga menurunkan kadar glukosa darah (Jahangir 2017).

### G. Aloksan

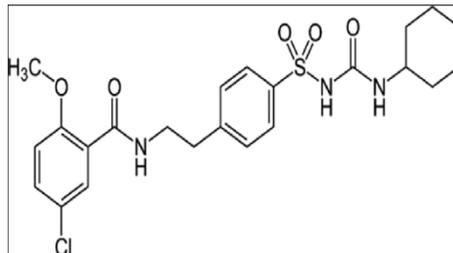


**Gambar 2. Struktur aloksan (Lenzen, 2020)**

Secara struktural aloksan adalah substrat turunan pirimidin sederhana. Pengenalan aloksan melibatkan hidrasi aloksan dalam larutan air. Ketika asam nitrat mengoksidasi asam urat, aloksan murni diproduksi. Aloksan menyebabkan diabetes pada subjek uji. Aloksan monohidrat bekerja dengan membunuh beberapa pulau sel  $\beta$  Langerhans untuk menyebabkan diabetes mellitus. Pemberian aloksan pada hewan percobaan eksperimental untuk menghasilkan kondisi diabetes eksperimental pada hewan uji (Yuriska 2009).

Aloksan adalah diabetogenik intravena, intraperitoneal, dan subkutan yang dapat digunakan dengan dosis dua hingga tiga kali lipat dari infus intravena. Berdasarkan penelitian Hikmah dkk (2016) dengan dosis 70 mg/kg BB mencit putih yang dilakukan secara intraperitoneal dapat menyebabkan diabetes pada hewan uji mencit.

## H. Glibenklamid



Gambar 3. Struktur glibenklamid (Pharmacopoeia 2008)

### 1. Indikasi dan kontraindikasi

Glibenklamid digunakan untuk mengobati diabetes mellitus tipe 2 yang stabil dan komplikasi ringan atau tidak parah yang tidak dapat ditangani dengan diet saja. Glibenklamid tidak dianjurkan untuk wanita hamil atau menyusui, serta mereka yang menderita porfiria atau ketoasidosis. Obat ini tidak boleh diberikan sebagai dosis tunggal kepada pasien dengan kebutuhan insulin yang tidak stabil atau diabetes mellitus yang parah (Depkes 2005).

### 2. Dosis dan aturan pakai

Pengobatan glibenklamid dimulai dengan dosis rendah 2,5 mg yang diberikan pada pagi hari, diikuti dengan pemantauan glukosa serum mingguan. Dosis awal yang direkomendasikan adalah 2,5-5 mg sekali sehari, yang dapat ditingkatkan setiap bulan hingga maksimum 10 mg 2 kali sehari (Katzung 2012).

### 3. Farmakokinetika

Diberikan secara oral, obat-obatan ini digabungkan dengan protein serum diproses di hati dan dieliminasi di hati atau ginjal. Dimetabolisme di hati, hanya 25% metabolit yang dieliminasi dalam urin setelah dosis tunggal (Katzung 2012).

### 4. Mekanisme kerja

Glibenklamid menghambat saluran kalium yang sensitif terhadap ATP dalam sel pankreas, sehingga mengurangi kadar gula darah pada penderita diabetes tipe 2. Obat ini menurunkan kadar glukagon serum sekaligus meningkatkan ikatan insulin pada jaringan target dan reseptor (Katzung 2012)

## 5. Efek samping

Glibenklamid menyebabkan gejala gastrointestinal seperti mual, diare, sakit perut, dan hipersekresi asam lambung di daerah jantung. Vertigo ialah gejala sistem saraf pusat yang disebabkan oleh hipertiroidisme atau ikterus obstruktif. Hipoglikemia dapat terjadi pada pasien yang tidak menerima dosis yang sesuai, tidak cukup makan, atau memiliki gangguan fungsi hati atau ginjal (Katzung 2012)

### I. Hewan Uji

Hewan uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah mencit jantan putih (*Mus musculus*). Mencit jantan dengan kondisi biologis tubuh yang stabil, tidak terpengaruh oleh kehamilan atau menstruasi. Mencit dan manusia memiliki fisiologi dan anatomi yang serupa. Mencit memiliki beberapa keuntungan sebagai hewan percobaan, diantaranya adalah kemudahan dalam penanganan (Purwo *et al* 2018).

#### 1. Sistematika mencit

Menurut Permatasari (2019) sistematika mencit adalah sebagai berikut:

Filum	: Chordata
Subfilu	: Vertebrata
Classic	: Mamalia
Subclass	: Placentalia
Ordo	: Redentia
Familia	: Muridae
Genus	: Mus
Spesies	: <i>Mus musculus</i>



Gambar 4. *Mus musculus* (dokumentasi pribadi, 2022)

#### 2. Karakteristik mencit

Mencit memiliki umur 1-2 tahun dan dapat mencapai usia tiga tahun. Berat badan mencit jantan memiliki berat badan antara 20 hingga 40 gram. Dengan suhu normal 37,5°C. Dalam lingkungan laboratorium mencit dengan suhu 37,5°C bersifat pemalu, fotofobia,

lebih suka berinteraksi satu sama lain, sering sembunyi, dan menjadi lebih aktif di malam hari (Purwo *et al* 2018).

## **J. Histopatologi Organ Pankreas**

### **1. Definisi histopatologi**

Histopatologi adalah studi tentang fungsi dan keadaan jaringan dalam kaitannya dengan penyakit. Karena salah satu faktor yang digunakan untuk membuat diagnosis adalah pengamatan jaringan yang dicurigai mengalami gangguan, maka histopatologi sangat penting untuk diagnosis penyakit (Rizki *et al* 2015).

### **2. Anatomi dan struktur pankreas**

Pankreas adalah kelenjar endokrin dan eksokrin yang dipisahkan menjadi caputcorpus dan cauda dengan berat rata-rata 80 g. Pankreas memiliki konsistensi yang lembut karena banyaknya jaringan kelenjar yang dikandungnya. Pankreas berfungsi sebagai kelenjar endokrin dan eksokrin dalam hal fisiologi. Sekumpulan sel yang dikenal sebagai pulau Langerhans menjalankan fungsi endokrin pankreas dengan menghasilkan hormon insulin dan glukagon yang sangat penting untuk metabolisme karbohidrat (Trevor 2012).

Melalui fungsi eksokrin kelenjar tubuloacinar, pankreas mengeluarkan 500-1.200 mililiter cairan pankreas ke dalam duodenum setiap hari. Kombinasi tripsin, lipase, dan amilase yang digunakan dalam pencernaan. Unit endokrin yang terdiri dari 4 macam unit sel yaitu sel alfa, sel beta, sel delta, dan sel PP (Trevor 2012).

### **3. Kerusakan organ pankreas**

Hewan percobaan yang diinduksi aloksan menciptakan radikal bebas dan radikal aloksan melalui metabolisme reduksi oksidasi. Sel-sel K pankreas dirusak oleh radikal ini. Jumlah massa sel di pulau Langerhans berkurang, beberapa rusak hingga ukurannya mengecil, dan beberapa hilang sama sekali. Kerusakan pada sel  $\beta$  mencegah sel  $\beta$  memproduksi insulin yang menyebabkan hiperglikemia yang merupakan ciri khas diabetes (Agung *et al.* 2011).

### **4. Histopatologi pankreas**

**4.1 Jumlah sel  $\beta$ .** Hewan percobaan DM akan memiliki lebih sedikit jumlah sel  $\beta$ . Pada hewan uji terdapat banyak pulau Langerhans pada pankreas ketika jaringan pankreas normal diperiksa. Pada hewan uji DM tipe 2 tertentu semua sel  $\beta$  tidak ditemukan (Andayani 2019).

**4.2 Nekrosis.** Nekrosis ditandai dengan pembesaran sel, denaturasi protein, dan kerusakan organel dan terjadi ketika suplai darah terputus atau ketika tubuh terpapar racun. Kerusakan jaringan

yang parah dapat terjadi akibat hal ini. Nukleus menunjukkan tiga pola yang berbeda yaitu, piknosis ditandai dengan nukleus yang berkontraksi, homogenitas sitoplasma, dan peningkatan eosinophil yang membentuk massa yang padat dan menurun dari kondensasi DNA. Karyorrhexis Fragmentasi piknosis pada nukleus menghasilkan karyolisis yang merupakan pemudaran kromatin basofil yang disebabkan oleh aktivitas DNase (Vinay 2016).

### **K. Landasan Teori**

Diabetes mellitus adalah gangguan metabolisme yang ditandai dengan metabolisme lemak, protein, dan karbohidrat yang tidak normal serta hiperglikemia yang menetap. Diabetes mellitus disebut juga sebagai penyakit gula atau kencing manis di Indonesia. Ciri khas dari penyakit ini adalah peningkatan glukosa darah, atau hiperglikemia yang biasa dikenal. Diabetes mellitus (DM) tipe 1 disebabkan oleh berkurangnya sekresi insulin, sedangkan Diabetes mellitus (DM) tipe 2 disebabkan oleh jumlah insulin yang cukup tetapi sensitivitas atau efektivitasnya lebih rendah. Hormon utama yang mengatur kadar gula darah adalah insulin yang dieksresikan oleh pankreas (Ragil 2016).

Salah satu tanaman yang berpotensi sebagai antidiabetes adalah daun lamtoro dengan kandungan kimia yang terkandung di dalamnya yaitu alkaloid, flavonoid, tanin, dan saponin Secara farmakologi, tanaman lamtoro ini digunakan sebagai antidiabetes (Septina 2020).

Flavonoid dan alkaloid adalah bahan kimia metabolit sekunder yang memiliki kemampuan sekunder yang memiliki kemampuan untuk menurunkan kadar glukosa darah dan berfungsi sebagai antidiabetes. Tanin adalah salah satu zat lain yang memiliki kemampuan untuk mengurangi gula darah. Selain mendorong pelepasan insulin dari sel beta pankreas ke dalam darah, flavonoid juga memiliki kemampuan untuk mengembalikan sensitivitas reseptor insulin di dalam sel, yang mana hal ini dapat menurunkan kadar glukosa darah pada mencit. Alkaloid menurunkan kadar glukosa darah dengan menghalangi aksi enzim  $\alpha$ -glukosidase di mukosa duodenum yang mencegah pemecahan polisakarida menjadi monosakarida (Atiqoh 2011).

Hasil penelitian sebelumnya oleh Julianty dkk (2015) telah dibuktikan bahwa mencit jantan (*Mus musculus*) dengan kadar glukosa darah dibawah normal merespon sediaan lamtoro (*Leucaena leucocephala* L.) dalam *n*-heksana dan etanol 96%. Ekstrak etanol 96% dengan konsentrasi 5% b/v dan persentase penurunan 59% merupakan ekstrak yang paling berhasil menurunkan kadar glukosa darah.

Penelitian lain menunjukkan lamtoro (*Leucaena leucocephala* L.) terbukti memiliki efektivitas antidiabetes dengan menghambat kerja enzim  $\alpha$ -glukosidase dengan kuersetin dan substrat p-nitrofenil- $\alpha$ -D-glukopiranosida sebagai kontrol positif (Tiach dkk, 2015).

Menurut Abriyani (2018), tanaman lamtoro mengandung flavanoid, saponin, tanin, fenolat, terpenoid, dan steroid sebagai komponen metabolisme sekunder. Saponin dan flavanoid yang terdapat pada daun lamtoro yang memiliki kemampuan untuk menurunkan kadar gula darah.

Daun lamtoro telah menjadi subjek dari berbagai penelitian. Berdasarkan penelitian Widyasti dan Kurniasari (2019) kadar gula darah mencit dapat diturunkan dengan ekstrak daun lamtoro. Selain itu, penelitian lainnya Rachmatiah *et al.* (2018) menunjukkan bahwa tanaman lamtoro dapat menurunkan kadar glukosa darah atau sebagai antidiabetes.

Penelitian diatas menunjukkan bahwa daun lamtoro (*Leucaena leucocephala* L.) efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah. Belum pernah dilakukan penelitian mengenai fraksinasi daun lamtoro pada mencit yang diinduksi aloksan. Oleh karena itu, diperlukan penelitian ini dalam menganalisis jenis senyawa yang terkandung di dalam daun tanaman lamtoro pada tahap uji fraksi.

Fraksinasi menggunakan pelarut air sebagai pelarut polar, *n*-heksana adalah pelarut non polar, dan etil asetat adalah pelarut semi polar. Senyawa-senyawa berikut ini dapat larut dalam pelarut etil asetat yaitu polifenol, flavonoid, dan alkaloid. Zat non polar seperti sineol p-metoksi sinamat, minyak atsiri borneol, dan kaemferin dapat larut dalam pelarut *n*-heksana (Ibrahim 2018).

Gambaran histopatologi dapat dilihat dari jumlah sel Langerhans pankreas berada dalam kondisi yang relative rapat, sesuai dengan gambaran histologi pankreas pada kelompok mencit normal. Sebaliknya, sel Langerhans pada kelompok mencit diabetes mengalami kerusakan yang terlihat dari adanya nekrosis dan degenerasi sel endokrin sel Langerhans yang mengakibatkan terbentuknya ruang-ruang kosong pada bagian tengah pulau sel Langerhans (Andayani 2019).

## **L. Hipotesis**

Pertama, terdapat dosis efektif fraksi daun lamtoro sebagai antidiabetes pada mencit jantan yang diinduksi aloksan.

Kedua, pemberian fraksi ekstrak etanol daun lamtoro mempunyai pengaruh terhadap sel beta pankreas serta dapat menurunkan kerusakan nekrosis sel Langerhans pada organ pankreas mencit yang diinduksi aloksan.