

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL DAUN
MANGGA (*Mangifera Indica* L.) TERHADAP KADAR
GLUKOSA DARAH MENCIT DIABETES DENGAN INDUKSI
ALOKSAN**

SKRIPSI



**Oleh :
Angger Dwi Lestari
NIM. 17040005**

**PROGRAM STUDI SARJANA FARMASI
FAKULTAS ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS dr. SOEBANDI
2021**

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL DAUN
MANGGA (*Mangifera Indica* L.) TERHADAP KADAR
GLUKOSA DARAH MENCIT DIABETES DENGAN INDUKSI
ALOKSAN**

SKRIPSI

Untuk Memenuhi Persyaratan

Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi (S.Farm)



Oleh :
Angger Dwi Lestari
NIM. 17040005

**PROGRAM STUDI SARJANA FARMASI
FAKULTAS ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS dr. SOEBANDI
2021**

LEMBAR PERSETUJUAN

Skripsi ini telah diperiksa oleh pembimbing dan telah disetujui untuk mengikuti seminar hasil penelitian pada Program Studi Sarjana Farmasi Fakultas Ilmu

Kesehatan

Universitas dr.Soebandi

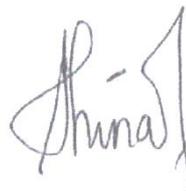
Jember, 8 Juli 2021

Pembimbing 1



Dr. apt. Fifteen Aprila Fajrin, M.Farm.
NIDN. 0015048203

Pembimbing II



apt. Dhina Ayu Susanti, M.Kes
NIDN. 0729098401

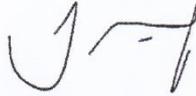
HALAMAN PENGESAHAN

Tugas Akhir yang berjudul *Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Mangga (Mangifera indica L.) Terhadap Kadar Glukosa Darah Mencit Diabetes Dengan Induksi Aloksan* telah diuji dan disahkan oleh Dekan Fakultas Ilmu Kesehatan pada :

hari : Rabu
tanggal : 4 Agustus 2021
tempat : Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas dr. Soebandi

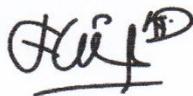
Tim Penguji

Ketua,



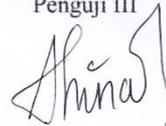
Jennie Palupi S.Kp., M.Kes
NIDN 4019066901

Penguji II



Dr. apt. Fifteen Aprila Fajrin, M. Farm.
NIDN. 0015048203

Penguji III



apt. Dhina Ayu Susanti., M.Kes
NIDN. 0729098401

Mengesahkan,

Dekan Fakultas Ilmu Kesehatan
Universitas dr. Soebandi,



Hella Meldy Turfina, S.Kep., Ns., M.Kep
NIDN. 0706109104

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Angger Dwi Lestari

NIM : 17040005

Program studi : S1 Farmasi

Menyatakan bahwa judul “Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Mangga (*Mangifera indica* L.) Terhadap Kadar Glukosa Darah Mencit Dengan Induksi Aloksan” ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri. Selain itu, sumber informasi yang dikutip penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam daftar pustaka.

Apabila pada kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan skripsi ini hasil jiplakan, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan saya.



SKRIPSI

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL DAUN
MANGGA (*Mangifera Indica* L.) TERHADAP KADAR GLUKOSA
DARAH MENCIT DIABETES DENGAN INDUKSI ALOKSAN

Oleh :
Angger Dwi Lestari
NIM. 17040005

Pembimbing

Dosen Pembimbing 1 : Dr. apt. Fifteen Aprila Fajrin, M.Farm.

Dosen Pembimbing 2 : apt. Dhina Ayu Susanti., M.Kes

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah Segala puji bagi Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya sehingga penyusunan skripsi ini dapat terselesaikan. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu persyaratan menyelesaikan pendidikan Program Studi Sarjana Farmasi Universitas dr. Soebandi dengan judul **“Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Mangga (*Mangifera Indica L.*) Terhadap Kadar Glukosa Darah Mencit Diabetes Dengan Induksi Aloksan”**

Selama proses penyusunan skripsi ini penulis dibimbing dan dibantu oleh berbagai pihak, oleh karena itu penulis mengucapkan terima kasih kepada :

1. Hella Meldy Tursina, S.Kep., N.s., M.Kep selaku Dekan Fakultas Ilmu Kesehatan
2. apt. Dhina Ayu Susanti., M.Kes selaku Ketua Program Studi Sarjana Farmasi Universitas dr. Soebandi Jember
3. Dr. apt. Fifteen Aprila Fajrin, M.Farm selaku pembimbing I
4. apt. Dhina Ayu Susanti., M.Kes selaku pembimbing II
5. Jenie Palupi, S. Kp., M. Kes selaku penguji
6. Seluruh ibu dosen Fakultas Farmasi Universitas dr. Soebandi Jember yang telah memberikan ilmu dan arahan untuk menyelesaikan skripsi dengan baik.
7. Kepada kedua orang tuaku dan semua keluarga yang telah memberi semangat, dukungan, perhatian dan do'a setiap hari.

8. Bripda Luthfi Arviga selaku kekasih yang telah memberikan semangat, dukungan, masukan, perhatian serta do'annya.
9. Teman-teman terdekat dan teman seperjuangan Farmasi yang telah mensupport dan memberikan semangat.
10. Para pihak yang tidak bisa disebutkan satu persatu, terimakasih atas semua dukungan dan bantuannya.

Dalam penyusunan tugas akhir ini penulis menyadari masih jauh dari kesempurnaan, untuk itu penulis sangat mengharapkan kritik dan saran untuk perbaikan di masa mendatang.

Jember, Januari 2021

Penulis

ABSTRAK

Lestari, Angger, Dwi.*, Fajrin Fifteen A. **, Susanti dhina A. ***. 2021. *Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Mangga (Mangifera indica L.) Terhadap Kadar Glukosa Darah Mencit Diabetes Dengan Induksi Aloksan*. Skripsi, Program Studi Sarjana Farmasi universitas dr.Soebandi Jember.

Penderita DM memerlukan pengobatan sepanjang hidup dengan menggunakan obat antihyperglykemic oral, namun pengobatan ini harganya relatif lebih mahal dan jika digunakan dalam waktu lama dapat menimbulkan efek samping. Tanaman yang berpotensi sebagai antidiabetes yaitu daun mangga yang memiliki kandungan flavonoid (mangiferin). Senyawa mangiferin menurunkan kadar glukosa darah dengan cara menangkap radikal bebas penyebab kerusakan sel β pankreas dan menghambat kerusakan sel β pankreas. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas antidiabetes dan dosis efektif dari ekstrak etanol daun mangga dalam menurunkan kadar glukosa darah pada mencit yang diinduksi aloksan.

Hewan coba yang digunakan yaitu mencit jantan galur balb/c umur 2-3 bulan berat 20-30 gram yang dibagi menjadi 6 kelompok yang masing-masing kelompok terdiri 4 ekor yaitu kelompok 1 kelompok normal (pemberian CMC Na 0,5% tanpa induksi aloksan), kelompok 2 kelompok kontrol negatif (pemberian CMC Na 0,5%), kelompok 3 kontrol positif (pemberian metformin dosis 3,9 mg/20 g BB), kelompok 4,5,6 pemberian ekstrak etanol daun mangga dosis 2 mg/20 g BB, 4 mg/20 g BB, dan 8 mg/20 g BB. Kadar glukosa darah diukur melalui vena lateralis ekor mencit dengan menggunakan alat glucometer (*@ easy touch*) pada hari ke-0, 3, 7, 14, 21. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak etanol dosis 8 mg/20 g BB memiliki rata-rata persen penurunan kadar glukosa darah tertinggi yaitu 74.58 ± 4.98 mg/dL kemudian diikuti dosis 4 mg/20 g BB sebesar 70.34 ± 6.07 mg/dL selanjutnya dosis 2 mg/20 g BB sebesar 48.78 ± 6.50 mg/dL namun masih dibawah rata-rata persen penurunan kadar glukosa darah kontrol positif yaitu $78,59 \pm 3,40$ mg/dL. Berdasarkan uji statistik *one way anova* uji *Pos Hoc* LSD menunjukkan bahwa dosis 200 dan 8 mg/20 g BB ekstrak etanol daun mangga tidak berbeda signifikan dengan kontrol positif ($p > 0,05$).

Kata kunci : aloksan, daun mangga, diabetes mellitus, kadar glukosa darah

* Peneliti

** Pembimbing 1

*** Pembimbing 2

ABSTRACT

Lestari, Angger Dwi.*,**, Fajrin Fifteen A. **, Susanti dhina A. ***. 2021. *The Effect of Giving Ethanol Extract mango leave (Mangifera indica L) on the Blood Glucose Level of Diabetic Mouse with Alloxan Induction*. Thesis. Study program of Pharmacy Bachelor in dr.Soebandi Academy of Health Sciences, Jember.

Diabetes Mellitus patient require lifetime treatment using oral antihyperglycemic drug, but this treatment is relatively more expensive and able to be cause side effect if used for a long time. Potential plants as antidiabetic is mango leave which has flavonoid content (mangiferin). The mangiferin compound reduce the blood glucose level by capturing free radical that cause pancreas β -cell damage and inhibit pancreas β -cell damage. The objective of this study is to find out antidiabetic activity and effective dose of mango leave ethanol extract to reduce blood glucose level on alloxan-induced mouse.

The experimental animal used was male mouse of balb/c strain with 2-3 months years old and 20-30 grams of weight that divided into 6 categories which each category consist of 4 individuals. Category 1 was nomal category (giving CMC Na 0.5% without alloxan induction), category 2 was negative control category (giving CMC Na 0.5 %), category 3 was positive control (giving metformin at dose of 4,2 mg/kg BW), category 4,5,6 (giving ethanol extract of mango leave at dose of 2 mg/kg BW, 4 mg/kg BW, and 8 mg/kg BW. Blood glucose level was measured through the lateral vein of the mouse tail using a glucometer (@ easy touch) on day 0, 3, 7, 14, 21. The result of the study showed that ethanol extract at dose of 8 mg/kg BW had the highest average percentage decrease of blood glucose level, namely 74.54+4.98 mg/dL , dose of 4 mg/kg was 70.34+6.07, and dose of 2 mg/kg BW was 48.78+6.50 mg/dL, but it was still below the average percentage decrease of blood glucose level of positive control, namely 78,59+3,40 mg/dL. Based on the one way anova statistical test, the Pos Hoc LSD test showed that 4 and 8 mg/kg BW dose of the ethanol extract of mango leave was not different significantly from positive control ($p>0.05$).

Keyword : alloxan, mango leave, diabetes mellitus, blood glucose level.

* Researcher

** Advisor 1

*** Advisor 2

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	
HALAMAN JUDUL DALAM	
HALAMAN PERSETUJUAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
HALAMAN ORIGINALITAS.....	iv
HALAMAN PEMBIMBING	v
KATA PENGANTAR.....	vi
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian	6
1.3.1 Tujuan Umum.....	6
1.3.2 Tujuan Khusus.....	6
1.4 Manfaat Penelitian	6
1.5 Keaslian Penelitian	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	8
2.1 Tinjauan Tentang Tanaman Mangga	8
2.1.1 Klasifikasi Tanaman Mangga.....	8
2.1.2 Deskripsi Tanaman Mangga.....	8
2.1.3 Kandungan Kimia Yang Terdapat Pada Mangga.....	9
2.1.4 Mekanisme Senyawa Mangiferin	10
2.2 Tinjauan Tentang Diabetes Melitus (DM).....	11

2.2.1	Pengertian Diabetes Mellitus (DM).....	11
2.2.2	Klasifikasi Diabetes Mellitus (DM)	12
2.2.3	Faktor Penyebab Diabetes Mellitus (DM).....	15
2.2.4	Patofisiologi Diabetes Mellitus (DM)	15
2.2.5	Gejala Diabetes Mellitus (DM)	17
2.2.6	Penatalaksanaan Diabetes Mellitus (DM)	18
2.3	Ekstraksi	23
2.3.1	Macam-Macam Ekstraksi	24
2.4	Definisi ekstrak	28
2.5	Macam-Macam Pelarut Untuk Ekstraksi	29
2.6	Mencit (Mus Musculus).....	32
2.6.1	Klasifikasi Mencit.....	32
2.6.2	Deskripsi Mencit.....	32
2.7	Metode Induksi Diabetes Mellitus Pada Hewan Uji	34
2.8	Metode Induksi Aloksan	34
2.8.1	Pengertian Aloksan	34
2.8.2	Mekanisme Aloksan	35
BAB III KERANGKA KONSEP		37
3.1	Kerangka Konsep	37
3.2	Hipotesa.....	38
BAB IV METODOLOGI PENELITIAN		39
4.1	Desain Penelitian	39
4.2	Populasi Dan Sampel	39
4.2.1	Populasi	39
4.2.2	Sampel	39
4.2.3	Jumlah Sampel.....	39
4.3	Tempat Dan Waktu Penelitian	42
4.3.1	Tempat Penelitian	42
4.3.2	Waktu Penelitian.....	42
4.4	Variabel Penelitian.....	42
4.5	Definisi Operasional	43

4.6 Pengumpulan Data	44
4.6.1 Teknik Pengumpulan Data	44
4.6.2 Determinasi Tanaman	44
4.6.3 Instrumen Penelitian	44
4.6.4 Penyiapan Bahan Yang Akan Digunakan Penelitian	45
4.7 Pengolahan Data Dan Analisa Data	51
4.7.1 Pengolahan Data	51
4.7.2 Analisa Data	51
4.8 Etika Penelitian	52
BAB V Hasil penelitian	53
5.1 Hasil Determinasi Tanaman	53
5.2 Hasil Ekstraksi Etanol Daun Mangga (<i>Mangifera Indica L.</i>)	53
5.3 Hasil Uji Aktivitas Antidiabetes	54
5.3.1 pengaruh pemberian ekstrak etanol daun mangga (<i>Mangifera indica L.</i>) terhadap kadar glukosa darah mencit diabetes	54
5.3.2 pengaruh pemberian perlakuan ekstrak etanol daun mangga (<i>Mangifera indica L.</i>) terhadap presentase penurunan kadar glukosa darah mencit diabetes	56
BAB VI Pembahasan	59
BAB VII Kesimpulan dan Saran	70
7.1 kesimpulan	70
7.2 saran	70
DAFTAR PUSTAKA	71
LAMPIRAN	

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Perbedaan DM Tipe 1 dan 2	15
Tabel 2.2 Obat Antihiperqlikemia Oral yang Tersedia di Indonesia	23
Tabel 5.1 Hasil pembuatan ekstrak daun mangga.....	54
Tabel 5.2 Rata-rata kadar glukosa darah mencit semua kelompok.....	55
Tabel 5.3 Rata-rata persen penurunan kadar glukosa darah mencit semua perlakuan.....	57

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Struktur Kimia Dari Mangiferin	10
Gambar 2.2 Rumus Struktur Aloksan.....	34
Gambar 4.1 kerangka penelitian	41

DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1 Surat Determinasi Tanaman Daun Mangga (*Mangifera indica* L.)
- Lampiran 2 Surat Layak Etik
- Lampiran 3 Perhitungan
- Lampiran 4 Hasil Kadar Glukosa Darah
- Lampiran 5 Data Berat Badan Mencit
- Lampiran 6 Hasil Uji Statistik
- Lampiran 7 Surat Keaslian Hewan Uji
- Lampiran 8 Dokumentasi Penelitian

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kesehatan merupakan aspek yang sangat penting bagi kehidupan manusia. Saat ini banyak penyakit yang tidak disebabkan oleh kuman atau bakteri, tetapi disebabkan oleh kebiasaan atau pola hidup yang tidak sehat (*World Health Organization* = WHO, 2014). Pola hidup yang ada pada masyarakat saat ini mempunyai pengaruh yang cukup besar terhadap pergeseran penyakit, yaitu pergeseran dari penyakit infeksi menjadi penyakit menahun yang sulit disembuhkan (Nugroho, 2004). Salah satu aspek yang paling menonjol adalah tingginya konsumsi makanan cepat saji (*fast food*) (Herdiani, 2018). Makanan cepat saji memiliki kandungan kalori yang tinggi (Wardani & Isfandiari, 2014). Salah satu penyakit degeneratif akibat pola makan yang tidak sehat adalah diabetes melitus (DM) (Suryantari dkk., 2019).

Diabetes melitus (DM) didefinisikan sebagai suatu penyakit atau gangguan metabolisme kronis dengan multi etiologi yang ditandai dengan tingginya kadar gula darah (hiperglikemia) disertai dengan gangguan metabolisme karbohidrat, lipid dan protein sebagai akibat dari kelainan sekresi insulin (*American Diabetes Association* = (ADA), 2012). Gejala yang dapat ditemukan pada penderita DM berupa keluhan seperti poliuria, polidipsia, polifagia, penurunan berat badan secara drastis, lemah badan dan mata kabur (Setiawan dkk., 2011). DM menurut

WHO dan ADA dikategorikan menjadi DM tipe 1, DM tipe 2 dan DM tipe lain. Dari semua tipe DM, kasus terbanyak ialah DM tipe 2 (Putri, 2015).

Indonesia menempati urutan ke-4 dengan jumlah penderita DM 8,4 juta terbesar di dunia setelah India, Cina, dan Amerika Serikat (Depkes, 2010). Pada tahun 2030 diperkirakan sekitar 21,3 juta penduduk Indonesia menderita DM (Ismail, 2015). Hasil Riskesdas Tahun 2018 menunjukkan bahwa ada kenaikan prevalensi kejadian DM dari 6,9% pada tahun 2015 menjadi 8,5% pada tahun 2018 (Kemenkes RI, 2018). Berdasarkan data tersebut, provinsi Jawa Timur termasuk dalam sepuluh besar prevalensi penderita DM di Indonesia atau menempati urutan ke sembilan dengan prevalensi 6,8% (Kominfo Jatim, 2015).

Penderita DM memerlukan pengobatan sepanjang hidup untuk mengurangi gejala, mencegah progresivitas penyakit, dan mencegah agar tidak berkembang ke arah komplikasi (Lestari & Kurniawati, 2016). Pengobatan DM seperti penggunaan insulin dan obat antihiperqlikemik oral harganya relatif lebih mahal dan penggunaannya dalam jangka waktu lama dapat menimbulkan efek samping yang tidak diinginkan (Hussain & Marouf, 2013). Keadaan ini menyebabkan banyak penderita DM berusaha mengendalikan kadar glukosa darahnya dengan pengobatan tradisional menggunakan tanaman herbal karena dianggap relatif lebih aman, harga lebih murah dan efek samping minimal dibandingkan obat sintetik (WHO, 2012; Berawi, 2014; Prameswari & Widjanarko, 2014). Salah satu tanaman obat yang berpotensi sebagai antidiabetes adalah mangga (*Mangifera indica* L.).

Mangga (*Mangifera Indica* L.) merupakan buah tropis dengan Famili Anacardiaceae (Vega dkk., 2017). Mangga diketahui memiliki kandungan fenol, flavonoid, tanin setelah dilakukan skrining fitokimia oleh Morsi dkk. (2010). Pada beberapa penelitian daun mangga memiliki kandungan mangiferin dari senyawa flavonoid yang berkhasiat sebagai zat antidiabetik ataupun penurunan kadar glukosa darah (Min dkk., 2017). Mangiferin adalah senyawa xanthone dari golongan flavonoid yang terdapat pada setiap bagian dari buah mangga seperti pada kulit, tangkai, daun, buah, inti, dan biji dengan berbagai kadar yang dimiliki. Kadar ini juga berbeda pada masing-masing spesies dari genus *Mangifera* (Imran dkk., 2017). Kadar mangiferin tertinggi ada pada daun mangga yang masih muda atau pucuk (Ramirez dkk., 2016). Kandungan mangiferin yang ada pada daun mangga kurang lebih 7-10% (Fernandez-Ponce dkk., 2013).

Terdapat berbagai mekanisme efek hipoglikemik dari mangiferin antara lain peningkatan pelepasan/sekresi insulin, stimulasi pemanfaatan glukosa perifer, meningkatkan proses glikogenik dengan penurunan bersamaan dalam glikogenolisis dan glukoneogenesis. Mekanisme lain dari mangiferin yaitu mengurangi kadar glukosa darah dengan menghambat penyerapan glukosa dari usus melalui penghambatan enzim α -glukosidase yang terlibat dalam pencernaan karbohidrat menjadi gula sederhana dalam usus yang mengarah ke keterlambatan atau penghambatan pemecahan karbohidrat dan penyerapan glukosa selanjutnya dari usus (Saleh dkk., 2014).

Dari beberapa penelitian sebelumnya tentang daun mangga Ilham dkk. (2015) menyatakan bahwa ekstrak etanol daun mangga arumanis dengan dosis

8,4 mg/20g BB mencit mampu menurunkan kadar glukosa darah lebih besar dibandingkan glibenklamid. Penelitian permatasari dkk (2018) menunjukkan bahwa ekstrak pucuk daun mangga kultivar cengkir memiliki pengaruh terhadap penurunan kadar glukosa darah mencit yang tinggi dengan dosis terbaik yaitu 2,1 mg/20 g BB yang setara dengan kontrol positif metformin dosis 2,3 mg/20 g BB pada mencit diabetes yang diinduksi frutosa 20%. Penelitian lain juga menunjukkan bahwa daun mangga kultivar golek memberikan efek antidiabetes yang optimal pada dosis 7,3 mg/20 g BB mencit terhadap mencit diabetes yang diinduksi aloksan (Emelda dkk., 2015).

Saat ini informasi mengenai efek daun mangga terhadap penurunan kadar glukosa darah belum banyak. Oleh sebab itu penelitian ini bertujuan untuk menguji efek antidiabetes dari ekstrak etanol daun mangga pada mencit yang diinduksi aloksan. Pemilihan pelarut etanol diharapkan mampu melarutkan senyawa mangiferin yang bersifat polar (Pohan dkk., 2013). Pemilihan aloksan sebagai diabetogen dikarenakan aloksan merupakan substansi diabetogenik yang secara selektif bekerja pada sel β pankreas sebagai organ yang memproduksi insulin. Aloksan dalam darah berikatan dengan transporter glukosa yaitu GLUT-2 (*glucose transporter*) yang bertugas memfasilitasi masuknya aloksan ke dalam sitoplasma sel β pankreas. Di dalam sel β , aloksan akan menimbulkan depolarisasi berlebih pada mitokondria sebagai akibat pemasukan ion Ca^{2+} yang diikuti dengan penggunaan energi berlebih sehingga terjadi kekurangan energi dalam sel. Dua mekanisme ini mengakibatkan kerusakan baik dalam jumlah sel maupun massa sel pankreas sehingga terjadi penurunan pelepasan insulin yang

mengakibatkan terjadinya hiperglikemia dalam waktu 24-72 jam (Lenzen, 2008).

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut, rumusan masalah dalam penelitian ini adalah:

1. Apakah ekstrak etanol daun mangga (*Mangifera Indica* L.) mampu menurunkan kadar glukosa darah pada mencit diabetes yang diinduksi dengan aloksan?
2. Bagaimana pengaruh ekstrak etanol daun mangga (*Mangifera indica* L.) dengan dosis yang berbeda terhadap penurunan kadar glukosa darah pada mencit diabetes yang diinduksi dengan aloksan?
3. Bagaimana aktivitas ekstrak etanol daun mangga (*Mangifera indica* L.) dibandingkan dengan kontrol positif metformin?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol daun mangga (*Mangifera indica* L.) terhadap mencit diabetes.

1.3.2 Tujuan Khusus

- 1) Untuk mengidentifikasi ekstrak etanol daun mangga (*Mangifera indica* L.) mampu menurunkan kadar glukosa darah pada mencit diabetes yang diinduksi dengan aloksan

- 2) Untuk mengidentifikasi pengaruh ekstrak etanol daun mangga (*Mangifera indica* L.) dengan dosis yang berbeda terhadap penurunan kadar glukosa darah pada mencit diabetes yang diinduksi dengan aloksan
- 3) Untuk mengidentifikasi aktivitas ekstrak etanol daun mangga (*Mangifera indica* L.) dibandingkan dengan kontrol positif metformin.

1.4 Manfaat Penelitian

Dari penelitian diharapkan dapat memberikan manfaat yaitu :

1. Memberikan informasi kepada masyarakat tentang aktivitas antidiabetes dari ekstrak etanol daun mangga (*Mangifera indica* L.).
2. Memberikan referensi alternatif pengobatan antidiabetes sehingga dapat meningkatkan harga ekonomis dengan menggunakan bahan alam yaitu daun mangga (*Mangifera indica* L.).

1.5 Keaslian penelitian

Dalam kajian pustaka dibahas dari beberapa penelitian sebelumnya untuk melihat kejelasan arah, originalitas, kemanfaatan dan posisi dari penelitian ini dibandingkan dengan beberapa peneliti yang dilakukan sebelumnya yaitu sebagai berikut :

Penelitian	Persamaan	Perbedaan
Ilham dkk., 2015	<ul style="list-style-type: none"> a. Pelarut yang digunakan sama yaitu etanol. b. Memakai sampel daun mangga. c. Hewan uji mencit. d. Metode pengukuran glukosa darah yaitu Ttgo (Toleransi test glukosa oral). 	<ul style="list-style-type: none"> a. Konsentrasi pelarut yang digunakan yaitu 95%. b. Mangga yang digunakan varietas arumanis. c. Jenis mencit galur Swiss Webster. d. Kontrol positif yaitu glibenklamid. e. Metode ekstraksi soxhletasi. f. Induksi diabetogen glukosa.
Permatasari dkk., 2018	<ul style="list-style-type: none"> a. Sampel daun mangga b. Kontrol positif yang digunakan Metformin. c. Hewan coba mencit 	<ul style="list-style-type: none"> a. Daun mangga yang digunakan adalah kultivar cengkir. b. Induksi diabetogen menggunakan fruktosa.
Emelda dkk., 2015	<ul style="list-style-type: none"> a. Sampel daun mangga. b. Hewan coba mencit. c. Induksi diabetogen menggunakan aloksan. d. pelarut etanol 96%. e. metode pengukuran glukosa darah dengan Ttgo. 	<ul style="list-style-type: none"> a. Mangga varietas golek. b. Sediaan ekstrak infusa. c. Kontrol positif yang digunakan adalah Glibenklamid.
Aqyun dkk., 2018	<ul style="list-style-type: none"> a. Sampel daun mangga b. Kontrol positif metformin. 	<ul style="list-style-type: none"> a. Jenis mangga varietas gedong. b. Hewan coba tikus Wistar. c. Induksi diabetogen menggunakan streptozotin. d. Pelarut etanol 75%. e. Metode pengukuran glukosa darah secara in vitro.
Petchi dkk., 2011	<ul style="list-style-type: none"> a. Pelarut ekstrak etanol. b. Induksi diabetogen aloksan. c. Pengukuran kadar glukosa darah dengan menggunakan alat glucometer. 	<ul style="list-style-type: none"> a. Sampel daun dan biji mangga. b. Hewan coba tikus wistar jantan c. Kontrol positif tolbutamid.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Tentang Tanaman Mangga

Mangifera indica L. atau yang dikenal dengan mangga adalah salah satu tanaman khas dari negara dengan iklim tropis (Parvez, 2016). Mangga merupakan tanaman berbuah musiman berupa pohon yang berasal dari India. Tanaman ini kemudian menyebar ke wilayah Asia Tenggara termasuk Indonesia dan memiliki tingkat keragaman genetiknya yang tinggi meliputi variasi pada bentuk, ukuran dan warna buah serta kandungannya yang dapat berpotensi sebagai pengobatan tradisional (Nilasari dkk., 2013).

2.1.1 Klasifikasi Tanaman Mangga

Klasifikasi mangga menurut Mehta (2017) sebagai berikut :

Kingdom : *Plantae*
Divisi : Tracheophyta
Kelas : Magnoliopsida
Ordo : Sapindales
Famili : Anacardiaceae
Genus : *Mangifera*
Spesies : *Mangifera indica* L.

2.1.2 Deskripsi Tanaman Mangga

Mangifera indica L. merupakan pohon yang sepanjang tahun terus tumbuh, memiliki daun hijau dan dapat tumbuh hingga 10-45 m. Tanaman ini berbentuk

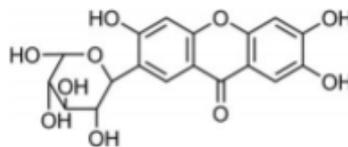
kubah dengan dedaunan lebat yang tersusun secara spiral di percabangan dengan panjang helai daunnya sekitar 25 cm, lebar 8 cm dan tangkai daunnya sekitar 1-12 cm. Permukaan daun atasnya berwarna hijau tua dan mengkilap dengan bagian bawah berwarna hijau terang terkadang memiliki warna merah dan lebih tipis ketika masih muda dan mengeluarkan aroma ketika diremas. Bunganya kecil berwarna putih kemerahan atau hijau kekuningan dan tumbuh di ujung percabangan dengan jumlah sekitar 3000. Buah tanaman mangga memiliki biji besar dan memiliki banyak variasi dalam bentuk dan ukuran. Daging buahnya tebal dan berwarna putih kekuningan, memiliki satu biji dan kulit kekuningan ketika matang (Shah dkk., 2010).

2.1.3 Kandungan Kimia yang Terdapat Pada Mangga

Mangga (*Mangifera Indica* L.) diketahui memiliki kandungan fenol, flavonoid, dan tanin (Morsi dkk, 2010). Berdasarkan beberapa penelitian, tumbuhan yang mengandung senyawa bioaktif seperti tanin dan flavonoid mempunyai aktivitas antidiabetes (Velayutham dkk., 2012; Babu dkk., 2013). Senyawa yang terdapat pada daun mangga terbukti memiliki kandungan sebagai farmakologi yaitu mangiferin dari senyawa flavonoid yang berkhasiat sebagai zat antidiabetik ataupun penurun kadar glukosa darah (Min dkk., 2017). Berdasarkan studi yang telah dilakukan, mangiferin memiliki khasiat antara lain sebagai antiinflamasi, antinyeri, antidiabetik, antioksidan, *antiaging*, kardioprotektor dan hepatoprotektor (Nurchayanti, 2019). Pada mangga kandungan mangiferin dapat ditemukan pada bagian daun, kulit batang, akar, kulit buah mentah ataupun matang, dan *pulp* (Jyotshna & Shanker, 2016).

2.1.4 Mekanisme Senyawa Mangiferin Dalam Menurunkan Kadar Glukosa Darah

Mangiferin adalah senyawa xanthone dari golongan flavonoid dengan struktur kimia seperti pada gambar 2.1. Senyawa ini memiliki rumus molekul $C_{19}H_{18}O_{11}$, berat molekul 422.35, dan titik leleh anhidrat pada $271^{\circ}C$ (Sen dkk., 2015).



Gambar 2.1 Struktur kimia dari mangiferin (Zhang dkk., 2014)

Senyawa ini termasuk kedalam senyawa fenolik alam yang berpotensi sebagai antioksidan dan mempunyai bioaktivitas sebagai obat yaitu antihiperqlikemik. Antioksidan merupakan senyawa yang memiliki peran sangat baik didalam tubuh yaitu dapat melindungi dari kerusakan sel. Senyawa ini bekerja dengan cara menghambat reaksi oksidasi dan menetralkan radikal bebas dalam melindungi jaringan dari kerusakan akibat radikal bebas tersebut dengan cara melengkapi kekurangan elektron yang dimiliki oleh radikal bebas yang dapat menimbulkan stress oksidatif sebagai pemicu kerusakan fungsi sel β pankreas (Aprila dkk., 2015).

Mekanisme senyawa ini dalam menurunkan kadar glukosa darah yaitu dengan cara memperbaiki (regenerasi) sel β pankreas yang telah rusak serta merangsang pelepasan insulin melalui penghambatan reaksi oksidasi dengan menetralkan radikal bebas sehingga dapat memperbaiki keadaan jaringan

pankreas yang telah rusak yaitu dengan cara meningkatkan enzim katalase yang akan memecah hidrogen peroksida yang merupakan reaksi oksidasi berefek pada resistensi insulin antara reseptor dan produksi insulin di pankreas menjadi oksigen dan air sehingga tidak berbahaya pada sel β pankreas. Senyawa ini juga menurunkan stress oksidatif dan mengurangi adanya ROS (*Reactive oxygen spesies*) yang dapat mencegah kerusakan sel islet pankreas akibat induksi aloksan, hal ini bersifat protektif terhadap sel β pankreas sebagai penghasil insulin sehingga dapat meningkatkan sensitivitas insulin dan meningkatkan pelepasan insulin (Dewi dkk., 2018).

Mekanisme lain senyawa ini yaitu meningkatkan proses glikogenik dengan penurunan bersamaan dalam glikogenolisis dan glukoneogenesis, mengurangi kadar glukosa darah dengan menghambat penyerapan glukosa dari usus karena mangiferin menghambat enzim α -glukosidase yang terlibat dalam pencernaan karbohidrat menjadi gula sederhana dalam usus yang mengarah ke keterlambatan atau penghambatan pemecahan karbohidrat dan penyerapan glukosa selanjutnya dari usus (Saleh dkk., 2014).

2.2 Tinjauan Tentang Diabetes Melitus (DM)

2.2.1 Pengertian Diabetes Melitus (DM)

DM termasuk kelompok penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia akibat abnormalitas pada metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein yang menyebabkan gangguan pada sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya (ADA, 2013). Hormon insulin merupakan hormon yang membantu masuknya glukosa darah (WHO, 2016). Glukosa darah adalah gula yang terdapat

dalam darah yang terbentuk dari karbohidrat dari makanan dan disimpan sebagai glikogen di hati dan otot rangka. Glukosa merupakan karbohidrat terpenting bagi tubuh karena glukosa bertindak sebagai bahan bakar metabolik utama sebagai sumber energi (Murray dkk., 2011).

Dalam metabolisme tubuh, hormon insulin bertanggung jawab dalam mengatur kadar glukosa darah. Hormon ini diproduksi didalam pankreas kemudian dikeluarkan untuk digunakan sebagai sumber energi. Apabila di dalam tubuh kekurangan hormon insulin maka dapat menyebabkan hiperglikemi (IDF, 2015). DM disebut dengan *the silent killer* karena penyakit ini dapat mengenai semua organ tubuh dan menimbulkan berbagai macam keluhan. Penyakit yang dapat ditimbulkan dari DM antara lain gangguan penglihatan mata, katarak, penyakit jantung, sakit ginjal, impotensi seksual, luka sulit sembuh dan membusuk, infeksi paru-paru, gangguan pembuluh darah, stroke dan sebagainya (Restyana,2015).

2.2.2 Klasifikasi Diabetes Melitus (DM)

Menurut PERKENI, 2011 DM dibagi menjadi 4 kategori antara lain yaitu:

1) Diabetes Melitus Tipe 1

DM tipe 1 disebut juga *Insulin Dependent Diabetes Mellitus (IDDM)* (Retzepi & Donos, 2010). DM tipe 1 merupakan penyakit metabolik yang disebabkan oleh kerusakan sel β pankreas baik oleh proses autoimun maupun idiopatik sehingga produksi insulin berkurang bahkan terhenti (ADA, 2012).

Pengidap DM tipe 1 sering dijumpai pada golongan anak-anak dan remaja dimana hidupnya bergantung terhadap insulin dan penderita dapat hidup normal

apabila menerima suntikan insulin. Kondisi berbahaya terjadi jika pasien tidak mendapat suntikan insulin dalam waktu yang singkat karena akan terjadi penguraian sumber bahan tenaga lain oleh badan seperti lemak untuk menggantikan tenaga dari glukosa (Mohammed, 2011). Penguraian sumber bahan tenaga tersebut akan menghasilkan bahan sampingan seperti keton yang dapat menyebabkan hiperglisemia. Keton merupakan molekul asid yang mampu menyebabkan kegagalan metabolisme dan sel tubuh gagal berfungsi sehingga dapat mengakibatkan pengidap DM mengalami koma bahkan kematian jika tidak segera diatasi (Nugroho, 2012).

2) Diabetes Melitus tipe 2

DM tipe 2 atau *Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (NIDDM) terjadi karena penurunan kemampuan insulin bekerja di jaringan perifer (resistensi insulin) dan disfungsi sel sehingga sel β pankreas tidak mampu memproduksi insulin yang cukup untuk mengkompensasi resistensi insulin (Retzepi & Donos, 2010). Pada awal perkembangan DM Tipe 2, sel-sel β pankreas menunjukkan gangguan pada sekresi insulin fase pertama artinya sekresi insulin gagal mengkompensasi resistensi insulin apabila tidak ditangani dengan baik. Pada perkembangan penyakit selanjutnya penderita DM Tipe 2 akan mengalami kerusakan sel-sel β pankreas yang terjadi secara progresif yang seringkali mengakibatkan defisiensi insulin sehingga akhirnya penderita memerlukan insulin eksogen (Trisnawati dkk., 2013). Perbedaan antara DM tipe 1 dan DM tipe 2 dapat dilihat pada Tabel 2.1.

DM tipe 2 disebabkan oleh beberapa faktor diantaranya genetik, obesitas, aktifitas fisik, umur, gaya hidup yang salah dan kebiasaan makan yang tidak sehat (Almaida, 2015). Untuk menurunkan kejadian dan keparahan dari DM tipe 2 maka dilakukan pencegahan seperti modifikasi gaya hidup dan pengobatan seperti diberikan obat oral hiperglikemik dan insulin (PERKENI, 2011).

3) Diabetes Melitus (DM) Tipe Lain

DM tipe lain dapat disebabkan oleh beberapa faktor diantaranya yaitu karena adanya gangguan genetik pada fungsi sel β , gangguan genetik pada kerja insulin, penyakit eksokrin pankreas (seperti *cystic fibrosis*) dan obat-obatan atau bahan kimia (seperti dalam pengobatan HIV/AIDS atau setelah transplantasi organ) (ADA, 2015).

4) Diabetes Melitus (DM) Gestational

DM gestational merupakan gangguan toleransi glukosa yang terjadi pada trimester kedua atau ketiga kehamilan dengan penyebab yang tidak jelas. DM tipe ini bersifat sementara dimana penderita dapat sembuh kembali setelah masa kehamilannya namun bisa berkembang menjadi DM tipe 2 di kemudian hari (ADA, 2015).

Tabel 2.1 Perbedaan DM Tipe 1 dan 2

Aspek	DM tipe 1	DM tipe 2
Patofisiologi	Penderita menghasilkan sedikit insulin atau sama sekali tidak menghasilkan insulin.	Pankreas tetap menghasilkan insulin, kadarnya lebih tinggi dari normal, tetapi tubuh membentuk kekebalan terhadap efeknya sehingga terjadi kekurangan insulin relatif.
Onset	Umumnya terjadi sebelum usia 30 tahun yaitu anak-anak dan remaja.	Bisa terjadi pada anak-anak dan dewasa, tetapi biasanya terjadi setelah usia 30 tahun.
Faktor Resiko	Faktor lingkungan (berupa infeksi virus atau faktor gizi pada masa kanak-kanak atau dewasa awal) menyebabkan sistem kekebalan menghancurkan sel penghasil insulin di pankreas dan kecenderungan genetik.	Faktor resiko untuk DM tipe 2 adalah obesitas dimana sekitar 80-90% penderita mengalami obesitas.

Sumber : Nugroho, 2012.

2.2.3 Faktor- Faktor Penyebab Diabetes Melitus (DM)

Kemenkes (2010) menyebutkan faktor-faktor yang dapat menyebabkan terjadinya penyakit DM yaitu keturunan (genetik), umur, jenis kelamin, obesitas, pola makan yang salah, aktivitas fisik yang kurang. Selain itu DM disebabkan oleh ras/etnis, stress, dan obat-obatan (Tandra, 2013).

2.2.4 Patofisiologi Diabetes Melitus (DM)

Kondisi hiperglikemia pada DM tipe 1 dan DM tipe 2 terjadi akibat mekanisme yang berbeda. Pada DM tipe 1 disebabkan oleh adanya proses autoimun maupun idiopatik sehingga produksi insulin berkurang bahkan terhenti (ADA, 2012). Hal ini menyebabkan defisiensi insulin yang ditandai dengan ketidakmampuan pankreas untuk mensekresikan insulin akibat keusakan sel β pankreas. Sel β pankreas berfungsi untuk menyintesis hormon insulin, maka

dengan adanya kerusakan pada sel tersebut dapat mengakibatkan terganggunya produksi insulin sehingga glukosa didalam darah menumpuk dan mengakibatkan terjadinya hiperglikemia (Arisman, 2011).

Pada DM tipe 2 terjadi akibat suatu kondisi yang dikenal dengan resistensi insulin dan disfungsi sel β pankreas (Fatimah, 2015). Resistensi insulin yaitu keadaan dimana insulin tidak bisa bekerja secara optimal karena terjadi penurunan sensitivitas jaringan target terhadap efek metabolisme insulin. Saat mengkonsumsi makanan tinggi karbohidrat, glukosa akan diabsorpsi ke dalam darah. Kadar glukosa yang tinggi didalam darah akan menstimulasi sekresi insulin secara cepat. Selanjutnya insulin akan menyimpan glukosa sebagai glikogen dihati dan otot yang nantinya akan diubah menjadi energi didalam tubuh. Saat produksi insulin terganggu maka akan berdampak pada terganggunya pengaturan glukosa didalam darah akibatnya glukosa didalam darah menjadi tinggi sehingga menimbulkan kondisi hiperglikemia. Selain itu terjadi peningkatan sekresi insulin sebagai upaya kompensasi adanya resistensi insulin sehingga terjadi proses sekresi insulin yang berlebihan dan kadar glukosa darah akan dipertahankan pada tingkat yang normal atau sedikit meningkat. Namun sel-sel β pankreas ini tidak mampu mengimbangi peningkatan kebutuhan insulin tersebut sehingga kadar glukosa didalam darah meningkat dan terjadilah DM tipe 2 (Brunner & Suddarth, 2012). Penderita DM tipe 2 juga mengalami glukosa hepatic secara berlebihan tetapi tidak terjadi kerusakan pada sel-sel β langerhans seperti pada DM tipe 1 (Fatimah, 2015).

2.2.5 Gejala Diabetes Melitus (DM)

Menurut kurniadi & Nurrahmi (2014) ada bermacam-macam gejala DM antara lain yaitu :

1. Poliuri

Poliuri merupakan sering buang air kecil dengan volume banyak yaitu lebih sering daripada biasanya terutama pada malam hari. Hal ini disebabkan karena kadar gula darah melebihi nilai ambang ginjal (>180 mg/dL) sehingga gula akan keluar bersama urine. Untuk menjaga agar urine yang keluar tidak terlalu pekat, tubuh akan menarik air sebanyak mungkin kedalam urine sehingga urine keluar dalam volume banyak dan buang air kecil menjadi lebih sering. Dalam keadaan normal, urine akan keluar sebanyak 1,5 liter per hari tetapi pada penderita DM yang tidak terkontrol dapat memproduksi lima kali dari jumlah normal.

2. Polidipsi

Polidipsi adalah gejala yang ditandai dengan sering merasa haus dan ingin minum yang banyak. Dengan adanya hal ini menyebabkan urine yang dikeluarkan juga banyak sehingga tubuh akan kekurangan air atau dehidrasi. Untuk mengatasi hal tersebut maka tubuh akan menimbulkan rasa haus sehingga penderita selalu ingin minum yang banyak terutama yang dingin, manis dan segar.

3. Polifagi

Polifagi merupakan gejala DM dimana nafsu makan meningkat dan merasa kurang tenaga (lemas). Insulin menjadi bermasalah pada penderita DM sehingga pemasukan gula ke dalam sel-sel tubuh kurang dan energi yang dibentuk menjadi berkurang. Hal ini adalah penyebab mengapa penderita merasa kurang tenaga.

Selain itu, sel juga menjadi sedikit kandungannya sehingga otak akan kekurangan energi akibat kurang makan sehingga tubuh berusaha meningkatkan asupan makanan dengan menimbulkan rasa lapar.

4. Berat Badan Turun dan Menjadi Kurus

Ketika tubuh tidak bisa mendapatkan energi yang cukup dari gula karena kekurangan insulin, tubuh akan segera mengolah lemak dan protein yang ada di dalam tubuh untuk diubah menjadi energi. Dalam sistem pembuangan urine, penderita DM yang tidak terkontrol bisa kehilangan sebanyak 500 gram glukosa dalam urine per 24 jam (setara dengan 2000 kalori perhari hilang dari tubuh). Hal ini menyebabkan penderita DM mengalami penurunan berat badan sehingga badan akan menjadi kurus.

5. Gejala lain

Gejala lain yang dapat timbul umumnya ditunjukkan karena komplikasi adalah kaki kesemutan, gatal-gatal, atau luka yang tidak kunjung sembuh, pada wanita kadang disertai gatal di daerah selangkangan (*pruritus vulva*) dan pada pria ujung penis terasa sakit (*balanitis*).

2.2.6 Penatalaksanaan Diabetes Melitus (DM)

Tujuan utama penatalaksanaan pasien DM adalah meningkatkan kualitas hidupnya. Pelaksanaan terapi DM memiliki tujuan jangka pendek, jangka panjang dan tujuan akhir pengelolaan. Untuk mencapai tujuan tersebut, perlu penatalaksanaan DM secara lebih dini dan lebih cepat sehingga glukosa darah dapat segera dikendalikan. Penatalaksanaan DM dapat dilakukan secara farmakologi

(menggunakan obat-obatan OAO) dan Non farmakologi (tanpa menggunakan obat-obatan OAO) (PERKENI, 2015).

a. Tujuan Penatalaksanaan Diabetes Mellitus (DM)

Menurut PERKENI (2015) tujuan penatalaksanaan DM secara umum adalah meningkatkan kualitas hidup penyandang diabetes. Tujuan penatalaksanaan DM meliputi :

1. Tujuan jangka pendek, yaitu menghilangkan keluhan DM, memperbaiki kualitas hidup dan mengurangi risiko komplikasi akut.
2. Tujuan jangka panjang, yaitu mencegah dan menghambat progresivitas penyulit mikroangiopati dan makroangiopati.
3. Tujuan akhir pengelolaan adalah turunnya morbiditas dan mortalitas DM.

Untuk mencapai tujuan tersebut perlu dilakukan pengendalian glukosa darah, tekanan darah, berat badan dan profil lipid melalui pengelolaan pasien secara komprehensif.

b. Terapi Non Farmakologis

Menurut Fatimah (2015) terapi non farmakologis untuk pasien DM meliputi antara lain yaitu :

1. Diet

Prinsip pengaturan makan pada penyandang DM hampir sama dengan anjuran makan untuk masyarakat umum yaitu makanan yang seimbang dan sesuai dengan kebutuhan kalori dan zat gizi masing-masing individu. Pada penyandang DM perlu ditekankan pentingnya keteraturan makan dalam hal jadwal makan, jenis dan jumlah makanan terutama pada mereka yang menggunakan obat

penurun glukosa darah atau insulin. Standar yang dianjurkan adalah makanan dengan komposisi yang seimbang seperti karbohidrat 60-70%, lemak 20-25% dan protein 10-15%. Untuk menentukan status gizi, dihitung dengan BMI (*Body Mass Indeks*).

Indeks Massa Tubuh (IMT) atau *Body Mass Index* (BMI) merupakan cara yang sederhana untuk memantau status gizi orang dewasa khususnya yang berkaitan dengan kekurangan dan kelebihan berat badan. Untuk mengetahui nilai IMT ini, dapat dihitung dengan rumus berikut:

$$IMT = \frac{\text{Berat badan (kg)}}{\text{Tinggi badan (m)} \times \text{Tinggi badan (m)}}$$

2. Latihan Fisik/Olahraga

Latihan fisik atau olahraga yang dianjurkan untuk penderita DM yaitu melakukan olahraga ringan seperti jalan kaki biasa selama kurang lebih 30 menit secara teratur (3-4 kali seminggu).

3. Pendidikan Kesehatan

Pendidikan kesehatan sangat penting dalam pengendalian DM yang terdiri dari pencegahan primer, pencegahan sekunder dan pencegahan tersier. Pencegahan primer diberikan kepada kelompok masyarakat resiko tinggi. Pendidikan kesehatan sekunder diberikan kepada kelompok pasien DM, sedangkan pendidikan kesehatan untuk pencegahan tersier diberikan kepada pasien yang sudah mengidap DM dengan penyulit menahun.

c. Terapi Farmakologis

Terapi farmakologis diberikan bersama dengan pengaturan makan dan latihan jasmani (gaya hidup sehat). Terapi farmakologis menurut PERKENI (2015) meliputi obat antihiperqlikemia oral (OAO) yaitu sebagai berikut :

Tabel 2.2 obat antihiperqlikemia oral yang tersedia di Indonesia

Golongan obat	Contoh obat	Cara kerja utama	ESO	Penurunan HbA1c
Sulfonylurea	Glibenclamide Glipizide Gliclazide Glimepiride	Meningkatkan sekresi insulin	BB naik Hipoglikemia	1,0-2,0%
Glinide	Repaglinide Nateglinide	Meningkatkan sekresi insulin	Bb naik Hipoglikemia	0,5-1,5%
Thiazolidinedione	Pioglitazone	Menambah sensitivitas terhadap insulin	Edema	0,5-1,4%
Penghambat Alfa-Glukosidase	Acarbose	Menghambat absorpsi glukosa	Flatulen, tinja lembek	0,5-0,8%
Biguanide	Metformin	Menekan produksi glukosa hati & menambah sensitifitas terhadap insulin	Dyspepsia, diare, asidosis laktat	1,0-0,2%
Penghambat DPP-4	Sitagliptin Vildagliptin Saxagliptin Linagliptin	Meningkatkan sekresi insulin, menghambat sekresi glucagon.	Sebah, muntah	0,5-0,8%
Penghambat SGLT-2		Menghambat penyerapan kembali glukosa ditubuli distal ginjal.	Dehidrasi, infeksi saluran kemih.	0,8-1,0%

1. Tinjauan Obat Antihiperglikemia Oral Metformin

Metformin merupakan obat antihiperglikemik oral dari golongan biguanid yang banyak digunakan untuk terapi kontrol DM tipe 2. Hal ini dikarenakan dari segi biaya yang rendah, tidak menimbulkan efek hipoglikemia serta penyakit kardiovaskular dan tidak menyebabkan penambahan maupun penurunan berat badan (Inzucchi dkk., 2015). Obat ini mempunyai efek utama mengurangi produksi glukosa hati (glukoneogenesis) dan memperbaiki ambilan glukosa di jaringan perifer. Fosforilasi protein cyclic *adenosine monophosphate responsive element binding* (CREB) menghasilkan penurunan ekspresi gen untuk glukoneogenesis dan menurunkan asam lemak bebas hasil glukoneogenesis substrat. Dilain hal, metformin meningkatkan *insulin-mediated glucose uptake* di jaringan perifer. Metformin diabsorpsi di saluran cerna, dieksresikan dalam urin dan ASI tanpa diubah menjadi produk metabolit. Pemberian metformin sebagai monoterapi juga menurunkan kadar glukosa darah puasa dengan cepat dan hanya sedikit peningkatan dari kadar HbA1c pasien (Oktarlina & Gumantara, 2017).

Metformin merupakan obat yang diberikan secara oral dengan bioavailabilitas mencapai 50-60%. Dosis maksimal pemberian metformin untuk penderita DM sekitar 2 g/hari. Obat ini terdistribusi dan terakumulasi dihati (Viollet dkk, 2012; Foretz dkk., 2014). Efek samping dalam penggunaan metformin sebagai monoterapi adalah gangguan saluran cerna seperti diare, mual, muntah, dan nyeri abdomen (Zhai dkk., 2016).

2. Terapi Insulin

Pemberian insulin menjadi terapi pengobatan pilihan bagi pasien DM tipe I dan beberapa pasien DM tipe 2 yang tidak cukup hanya menggunakan obat hipoglikemik oral untuk mengontrol kadar glukosa darahnya (Ningsih, 2015). Insulin diperlukan dalam penyerapan glukosa dari darah ke dalam sel. Penderita DM tipe 1 mengalami kerusakan pada sel-sel β pankreasnya sehingga tidak mampu lagi memproduksi insulin atau hanya mampu memproduksi dalam jumlah sedikit. Insulin menjadi kebutuhan mutlak yang diperlukan oleh penderita DM tipe 1 dimana dosis insulin yang diberikan bersifat individual. Pemberian insulin pada umumnya disuntikkan secara subkutan pada lemak abdomen, lengan atas posterior, atau paha sebelah luar. Pada keadaan tertentu dapat diberikan secara intramuskular atau intravena. Efek samping yang paling umum terjadi adalah hipoglikemia dan bertambahnya berat badan (Iyos , 2017). Fungsi insulin antara lain menaikkan pengambilan glukosa ke dalam sel-sel sebagian besar jaringan, menaikkan penguraian glukosa secara oksidatif, menaikkan pembentukan glikogen dalam hati dan otot serta mencegah penguraian glikogen, menstimulasi pembentukan protein dan lemak dari glukosa (Fatimah, 2015).

2.3 Ekstraksi

Ekstraksi adalah pemisahan suatu zat dari campurannya dengan pembagian sebuah zat terlarut antara dua pelarut yang tidak dapat tercampur untuk mengambil zat terlarut tersebut dari satu pelarut ke pelarut lain (Rahayu dkk, 2015). Tujuan ekstraksi adalah untuk menarik komponen kimia yang terdapat dalam jaringan tanaman ke dalam pelarut yang dipakai. Hal yang perlu

diperhatikan dalam melakukan ekstraksi adalah pemilihan pelarut karena pelarut yang digunakan harus dapat memisahkan atau mengekstrak substansi yang diinginkan tanpa melarutkan zat-zat lainnya yang tidak diinginkan (Prayudo dkk., 2015).

Faktor yang mempengaruhi proses ekstraksi yaitu adanya perbedaan metode ekstraksi, pelarut yang digunakan, suhu ekstraksi serta pengadukan, banyaknya pelarut yang digunakan serta waktu ekstraksi. Hal ini sangat berpengaruh terhadap jumlah rendemen serta kualitas ekstrak yang didapatkan. Penggunaan metode, pelarut serta waktu yang sesuai akan menghasilkan rendemen serta kualitas ekstrak yang maksimal (Xiao, dkk., 2010). Ekstraksi secara umum terdiri dari maserasi, refluktasi, sokhletasi, dan perkolasi (Febrina dkk., 2015).

2.3.1 Macam-macam ekstraksi

Ekstraksi menggunakan pelarut terdiri dari cara dingin dan cara panas. Ekstraksi cara dingin meliputi maserasi, perkolasi sedangkan cara panas meliputi refluks, sokhletasi, infus, dekok dan digesti (Departement Kesehatan RI, 2000).

Ekstraksi secara dingin yaitu :

1. Maserasi

Maserasi merupakan teknik ekstraksi yang dilakukan untuk bahan yang tidak tahan panas dengan cara perendaman di dalam pelarut tertentu selama waktu tertentu. Maserasi dilakukan pada suhu ruang untuk mencegah penguapan pelarut secara berlebihan dan dilakukan pengadukan selama 15 menit agar bahan dan pelarut tercampur (Elvie dkk., 2013). Pada metode ini cairan penyari akan menembus dinding sel tanaman dan akan masuk ke rongga sel yang mengandung

zat aktif sehingga zat aktif yang merupakan larutan terpekat akan didesak keluar dari sel karena adanya perbedaan konsentrasi antara larutan zat aktif yang didalam sel dengan yang diluar sel (Wahyulianingsih dkk., 2016).

Maserasi merupakan metode sederhana yang paling banyak digunakan. Metode ini dapat dilakukan dengan memasukkan serbuk tanaman dan pelarut sesuai ke dalam wadah inert yang tertutup rapat pada suhu kamar. Proses ekstraksi dihentikan ketika tercapai keseimbangan antara konsentrasi senyawa dalam pelarut dengan konsentrasi dalam sel tanaman. Setelah proses ekstraksi, pelarut dipisahkan dari sampel dengan penyaringan. Kelebihan menggunakan metode ini dapat menghindari rusaknya senyawa-senyawa yang bersifat termolabil. Sedangkan kerugian menggunakan metode ini yaitu memakan banyak waktu, pelarut yang digunakan cukup banyak dan besar kemungkinan beberapa senyawa hilang (Mukhriani, 2014).

2. Perkolasi

Perkolasi adalah ekstraksi dengan pelarut yang selalu baru sampai sempurna yang umumnya dilakukan pada temperatur ruangan (Depkes, 2000). Pada metode perkolasi, serbuk sampel dibasahi secara perlahan dalam sebuah perkolator (wadah silinder yang dilengkapi dengan kran pada bagian bawahnya). Pelarut ditambahkan pada bagian atas serbuk sampel dan dibiarkan menetes perlahan pada bagian bawah. Kelebihan menggunakan metode ini adalah sampel senantiasa dialiri oleh pelarut baru. Sedangkan kerugiannya adalah jika sampel dalam perkolator tidak homogen maka pelarut sulit menjangkau seluruh area. Selain itu,

metode ini juga membutuhkan banyak pelarut dan memakan banyak waktu (Mukhriani, 2014).

Ekstraksi secara panas yaitu :

1. Soxhletasi

Metode ekstraksi soxhletasi merupakan suatu metode pemisahan zat dari campurannya dengan pemanasan dimana pelarut yang digunakan akan mengalami sirkulasi. Jika dibandingkan dengan cara maserasi, ekstraksi soxhletasi memberikan hasil ekstrak yang lebih tinggi (Sri & Yenti, 2014). Prinsip metode ini dilakukan secara terus-menerus menggunakan pelarut yang relatif sedikit. Bila ekstraksi telah selesai maka pelarut dapat diuapkan sehingga akan diperoleh ekstrak. Biasanya pelarut yang digunakan adalah pelarut-pelarut yang mudah menguap atau mempunyai titik didih yang rendah (Leba, 2017).

Metode ekstraksi ini dilakukan dengan menempatkan serbuk sampel dalam sarung selulosa (dapat digunakan kertas saring) dalam selongsong yang di atas labu dan di bawah kondensor, pelarut yang sesuai dimasukkan ke dalam labu alas. Keuntungan dari metode ini adalah proses ekstraksi yang kontinyu yang menyebabkan sampel akan terekstraksi oleh pelarut murni dari hasil kondensasi sehingga tidak membutuhkan banyak pelarut dan tidak memakan banyak waktu, sedangkan kerugian metode ini yaitu senyawa yang bersifat termolabil dapat terdegradasi karena ekstrak yang diperoleh terus-menerus berada pada titik didih (Mukhriani, 2014).

2. Refluks

Metode ekstraksi refluks yaitu ekstraksi dengan pelarut pada temperatur titik didihnya selama waktu tertentu dengan jumlah pelarut terbatas yang relatif konstan dan adanya pendingin balik. Ekstraksi dapat berlangsung dengan efisien dan senyawa dalam sampel lebih efektif dapat ditarik oleh pelarut. Prinsip dari metode refluks adalah pelarut yang digunakan akan menguap pada suhu tinggi, namun akan didinginkan dengan kondensor sehingga pelarut yang tadinya dalam bentuk uap akan mengembun pada kondensor dan turun lagi ke dalam wadah reaksi sehingga pelarut akan tetap ada selama reaksi berlangsung. Selanjutnya, larutan disaring dengan kertas saring (Susanti & Fairuz, 2016).

Pada metode refluks, sampel dimasukkan bersama pelarut ke dalam labu yang dihubungkan dengan kondensor. Pelarut dipanaskan hingga mencapai titik didih, uap terkondensasi dan kembali ke dalam labu. Kerugian penggunaan metode ini adalah senyawa yang bersifat termolabil dapat terdegradasi (Mukhriani, 2014).

3. Destilasi Uap

Destilasi uap memiliki proses yang sama dan biasanya digunakan untuk mengestraksi minyak esensial (campuran berbagai senyawa menguap). Selama pemanasan, uap terkondensasi dan destilat (terpisah sebagai 2 bagian yang tidak saling bercampur) ditampung dalam wadah yang terhubung dengan kondensor (Mukhriani, 2014).

4. Digesti

Digesti adalah maserasi kinetik (dengan pengadukan kontinu) pada temperatur yang lebih tinggi dari temperatur ruangan yaitu secara umum dilakukan pada temperatur 40-50 °C (Pande & Tripathi, 2014).

5. Infusa

infusa adalah teknik ekstraksi menggunakan pelarut air dengan pemanasan dengan suhu 90 °C selama 15 menit (Purwa, 2018).

6. Dekokta

Dekok adalah metode ekstraksi infus pada waktu yang lebih lama yaitu dalam waktu 30 menit dan dilakukan pada suhu 90-100 °C (Mukhriani, 2014).

2.4 Definisi Ekstrak

Menurut Farmakope edisi IV ekstrak adalah sediaan kering, kental atau cair yang dibuat dengan menyari simplisia nabati atau hewani menggunakan pelarut yang sesuai, kemudian semua atau hampir semua pelarut diuapkan dan massa atau serbuk yang tersisa diperlukan hingga memenuhi baku yang ditetapkan (Depkes RI, 2016).

1. Ekstrak kental (*Extractum Spissa*)

Ekstrak kental merupakan sediaan kental yang diperoleh dengan mengekstraksi senyawa aktif dari simplisia menggunakan pelarut kemudian diuapkan dan massa atau serbuk yang tersisa diperlakukan sedemikian hingga memenuhi baku yang telah ditetapkan (Depkes RI, 2016).

2. Ekstrak cair (*Extractum Liquidum*)

Ekstrak cair adalah sediaan dari simplisia nabati yang mengandung etanol sebagai pelarut atau sebagai pengawet.

3. Ekstrak kering (*Extractum Sicca*)

Ekstrak kering adalah sediaan ekstrak yang mengandung air kurang dari 5%.

2.5 Macam-Macam Pelarut Untuk Ekstraksi

Dalam tanaman terdapat berbagai macam senyawa bioaktif dengan sifat kimia yang berbeda sehingga untuk mendapatkan senyawa satu dengan lainnya dapat digunakan pelarut yang berbeda (Do dkk., 2014). Proses ekstraksi dengan pelarut didasarkan pada sifat kepolaran zat dalam pelarut saat ekstraksi. Senyawa polar hanya akan larut dalam pelarut polar seperti etanol, metanol, butanol dan air. Sedangkan senyawa non-polar juga hanya akan larut pada pelarut non-polar seperti eter, kloroform dan n-heksan. Untuk pelarut polar hampir dapat melarutkan semua jenis senyawa kimia (Arifulloh, 2013). Sedangkan pelarut semi polar mampu menarik senyawa termasuk likopen, b-karoten, vitamin C, fenol, terpenoid, alkaloid, aglikon dan glikosida (Ma'sum dkk., 2014). Pelarut yang biasa digunakan untuk ekstraksi komponen zat aktif yaitu Air, Etanol, Metanol, Kloroform dan Etil asetat (Pande & Tripathi, 2014).

1. Pelarut Air

Air merupakan termasuk kedalam pelarut polar. Pelarut ini dipertimbangkan sebagai cairan penyari karena murah, mudah diperoleh, stabil, tidak beracun dan tidak mudah menguap namun terdapat kerugian jika menggunakan pelarut ini yaitu dapat dengan mudah ditumbuhi kapang (Sa'adah & Nurhasnawati, 2015).

2. Pelarut Etanol

Etanol disebut juga etil alkohol adalah zat kimia yang termasuk kedalam golongan alkohol dengan rumus kimia $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$. Etanol termasuk kedalam jenis pelarut yang mudah menguap, bersifat polar serta tidak berwarna. Sifat polar menyebabkan etanol sering digunakan sebagai bahan pengawet dalam dunia medis, pelarut obat dan sebagai desinfektan untuk menghilangkan toksisitas dari metanol dan etilen glikol, bahan baku untuk bahan organik lain seperti etil ester dan etil amin. Etanol memiliki titik didih sebesar $78,4^\circ\text{C}$ sehingga bersifat mudah terbakar (Inayah, 2019).

Pelarut etanol disebut sebagai pelarut universal hal ini dikarenakan pelarut ini bersifat mampu melarutkan hampir semua komponen baik yang bersifat polar, semi polar maupun non polar. Mekanisme kerja pelarut etanol akan menembus dinding sel dan masuk ke dalam rongga sel yang mengandung zat aktif sehingga zat aktif akan larut, dengan adanya perbedaan konsentrasi antara larutan zat aktif didalam sel maka larutan yang terpekat akan didesak keluar. Etanol dipertimbangkan sebagai cairan penyari karena lebih efektif, kapang dan kuman sulit tumbuh dalam etanol kadar 20% ke atas, tidak beracun, netral, absorbsinya baik, etanol dapat bercampur dengan air pada segala perbandingan, panas yang diperlakukan untuk pemekatan lebih sedikit. Etanol dapat melarutkan alkaloida basa, minyak menguap, glikosida, kurkumin, kumarin, anrakinon, flavanoid, steroid, dammar dan klorofil dan sedikit larut dalam Lemak, malam tanin dan saponin. Kerugian dari pelarut ini adalah harganya yang mahal (Sa'adah & Nurhasnawati, 2015).

Pelarut ini sering digunakan sebagai pelarut dalam laboratorium karena mempunyai kelarutan yang relatif tinggi dan bersifat inert sehingga tidak bereaksi dengan komponen lainnya (Susanti dkk., 2012). Menurut Sani (2014) etanol dapat melarutkan senyawa fitokimia lebih maksimal.

3. Metanol

Metanol disebut juga metil alkohol merupakan zat kimia yang termasuk dalam golongan alkohol dengan bentuk paling sederhana dari alkohol dengan rumus struktur CH_3OH . Metanol termasuk jenis pelarut yang mudah menguap, bersifat polar serta tidak berwarna dan larut dalam air. Metanol memiliki titik didih sebesar $64,5\text{ }^\circ\text{C}$ sehingga bersifat mudah terbakar. Metanol sering digunakan sebagai pelarut, pembuatan formaldehid dan asam organik (Inayah, 2019).

Metanol merupakan pelarut yang paling banyak digunakan dalam proses isolasi senyawa organik bahan alam (Susanti dkk., 2012). Menurut Astarina (2013) metanol merupakan pelarut universal yang memiliki gugus polar (-OH) dan gugus nonpolar (-CH₃) sehingga dapat menarik senyawa-senyawa yang bersifat polar dan nonpolar namun kerugian pelarut ini salah satunya dapat menyebabkan toksik.

4. Pelarut kloroform

Kloroform atau triklorometana (CHCl_3) merupakan pelarut yang bersifat semi polar dimana sifatnya tidak larut dalam air tetapi merupakan pelarut yang efektif untuk senyawa organik. Kloroform juga mudah larut dalam alkohol dan eter. Senyawa metabolit sekunder yang terkandung dalam ekstrak kloroform meliputi saponin, triterpenoid dan steroid. Harborne (1987) mengelompokkan

saponin, triterpenoid dan steroid ke dalam golongan besar terpenoid. Hal ini menunjukkan bahwa pelarut kloroform merupakan pelarut terbaik dalam ekstraksi senyawa golongan Terpenoid (Fajarullah, 2014).

5. Pelarut Etil Asetat

Etil asetat merupakan pelarut semi polar dan dapat melarutkan senyawa semi polar pada dinding sel (Susanti, 2012).

2.6 Mencit (*Mus musculus*)

2.6.1 Klasifikasi Mencit (*Mus musculus*)

Menurut Alim (2013) klasifikasi mencit sebagai berikut :

Kingdom	: Animalia
Filum	: Chordata
Sub Filum	: Vertebrata
Kelas	: Mamalia
Ordo	: Rodentia
Sub Ordo	: Myoimorphia
Famili	: Muridae
Genus	: <i>Mus</i>
Spesies	: <i>Mus musculus</i>

2.6.2 Deskripsi mencit (*Mus musculus*)

Mencit adalah hewan yang sering digunakan sebagai hewan laboratorium khususnya untuk penelitian biologi karena memiliki beberapa keunggulan yaitu siklus hidup yang relatif pendek, variasi sifat-sifatnya tinggi, jumlah anak banyak perkelahiran, mudah ditangani, serta sifat produksi dan karakteristik reproduksi

mirip hewan lain seperti pada kambing, domba, babi, dan sapi. Mencit bersifat penakut, fotofobik, memiliki kecenderungan untuk bersembunyi dan lebih aktif di malam hari. Umur mencit berkisar 1-3 tahun. Habitat mencit ditemukan mulai daerah beriklim dingin, sedang maupun panas dan dapat hidup bebas atau dalam kandang (Alim, 2013).

Mencit memiliki ciri-ciri antara lain memiliki tulang belakang, jantung terdiri 4 ruang, badan ditutupi oleh bulu, mempunyai cuping telinga, mempunyai kelenjar peluh, mamalia betina melahirkan dan menyusui, memiliki paru-paru untuk bernapas dan berdarah panas (Alim, 2013). Mencit jantan dan betina mudah dibedakan dimana untuk mencit betina dapat dikenali karena jarak yang berdekatan antara lubang anus dan lubang genitalnya. Sedangkan pada mencit jantan terdapat testis yang terlihat jelas pada saat dalam masa produktif, berukuran relatif besar dan biasanya tidak tertutup oleh rambut. Mencit betina memiliki lima pasang kelenjar susu dan puting susu sedangkan pada mencit jantan tidak dijumpai (Muliani, 2011).

Mencit betina memiliki masa kehamilan yang pendek sekitar 18-21 hari dan masa aktifitas reproduksi yang lama yaitu 2-14 bulan sepanjang hidupnya. Mencit mencapai usia dewasa pada saat beumur 35 hari dan dikawinkan pada umur delapan minggu (jantan dan betina). Siklus reproduksi mencit bersifat poliestrus dimana siklus estrus (berahi) berlangsung sampai lima hari dan lamanya estrus 12-14 jam. Mencit jantan dewasa memiliki berat 20-40 gram sedangkan mencit betina dewasa 18-35 gram.

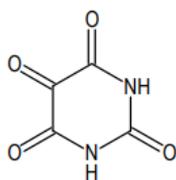
2.7 Metode Induksi Diabetes Melitus (DM) Pada Hewan Uji

Menurut Sumiarti (2003) pada uji farmakologi atau bioaktivitas pada hewan percobaan, keadaan DM dapat diinduksi dengan cara pankreatomi dan pemberian zat kimia. Zat kimia sebagai induktor (diabetogen) bisa digunakan aloksan, streptozotocin, diaksosida, advenalin, glukagon, EDTA yang diberikan secara parenteral. Diabetogen yang lazim digunakan adalah aloksan karena obat ini cepat menimbulkan hiperglikemi yang permanen dalam waktu dua sampai tiga hari.

2.8 Metode Induksi Aloksan

2.8.1 Pengertian Aloksan

Aloksan (2,4,5,6-tetraoksipirimidin; 5,6-dioksiurasil) adalah senyawa kimia turunan pirimidin dengan rumus molekul $C_4H_2N_2O_4$ seperti gambar 2.2 yang digunakan untuk menginduksi diabetes pada hewan percobaan. Aloksan memiliki waktu paruh yang pendek yaitu 1,5 menit pada pH 7,4, suhu $37^{\circ}C$ dan sangat mudah teroksidasi. Selain itu, aloksan memiliki afinitas tinggi terhadap air, oleh karena itu ditemukan sebagai aloksan monohidrat (Yuda, 2013).



Gambar 2.2 Rumus struktur aloksan (sumber : *Royal Society of Chemistry, 2013*).

Aloksan dikenal sebagai agen antidiabetik yang bekerja selektif terhadap sel β pankreas yang biasa digunakan untuk menginduksi diabetes pada hewan percobaan seperti mencit, tikus, kelinci dan anjing (Etuk, 2010). Aloksan

digunakan sebagai agen diabetogen kepada hewan coba dengan menginjeksikan aloksan monohidrat secara intraperitoneal (Karau dkk., 2012). Secara umum bisa melalui intraperitoneal atau intravena. Mencit dapat hiperglikemik dengan induksi aloksan dengan pemberian dosis 65 mg/kg BB secara intravena sedangkan intraperitoneal dan subkutan adalah 2-3 kalinya (Szkudelski, 2001; Rees & Alcolado, 2005).

2.8.2 Mekanisme Aloksan terhadap kesusakan sel β pankreas

Aloksan merupakan senyawa yang memiliki sifat diabetogenik yang secara selektif merusak sel beta dengan berakumulasi pada sel β melalui ambilan GLUT 2 dari pulau langerhans dalam pankreas yang mensekresikan hormon insulin (Prameswari & Widjanarko, 2014). Terdapat dua mekanisme kerja aloksan dalam merusak sel β pankreas yaitu mekanisme pertama aloksan secara selektif menghambat sekresi insulin yang diinduksi oleh glukosa melalui penghambatan spesifik pada glukokinase yang merupakan sensor glukosa dari sel β pankreas. Mekanisme kedua, yaitu melalui kemampuan aloksan untuk menginduksi pembentukan *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang menghasilkan nekrosis selektif dari sel β pankreas dan bila diberikan pada hewan coba maka dapat menyebabkan terjadinya diabetes (Lenzen, 2011).

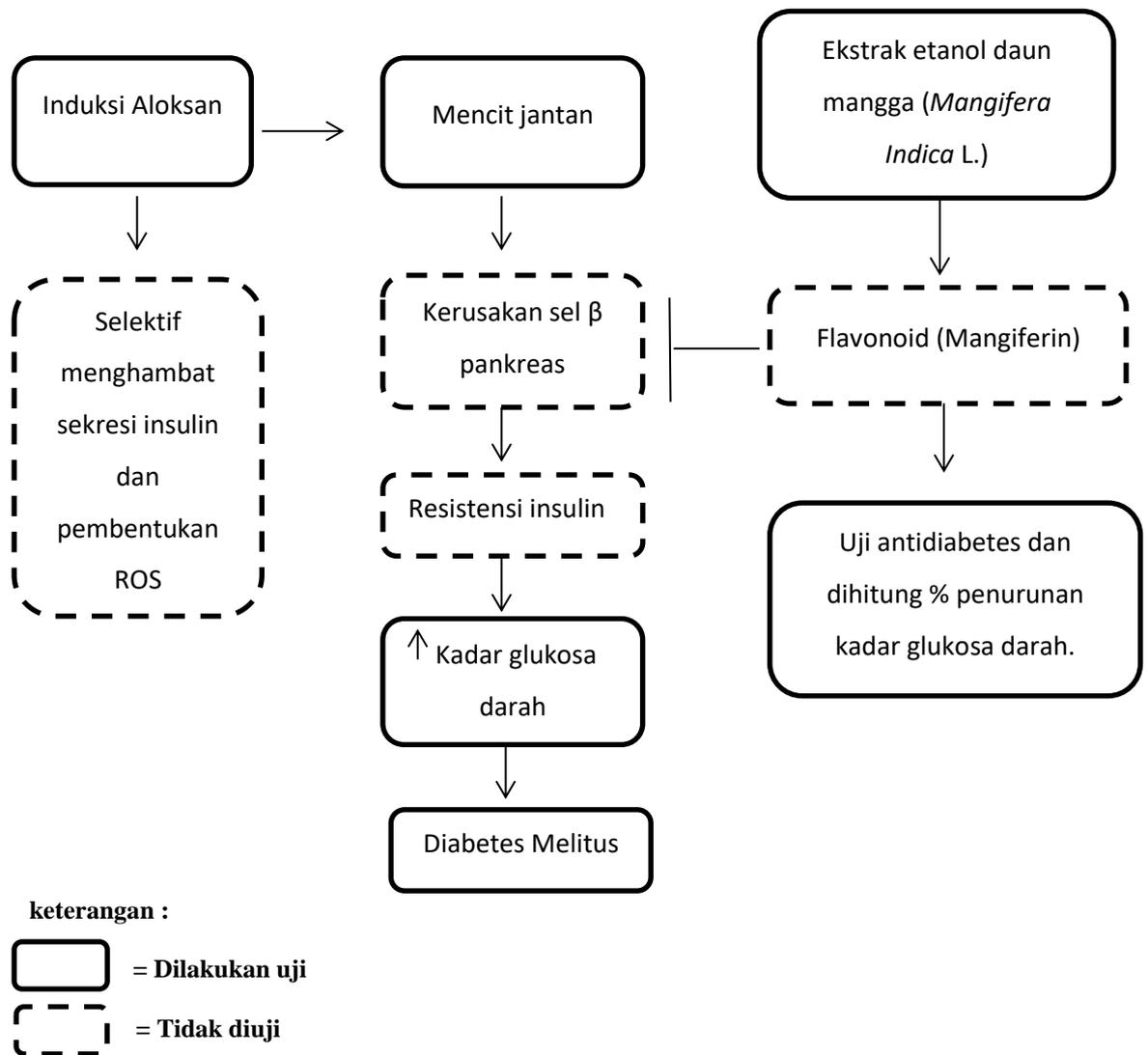
Reactive oxygen species (ROS) merupakan senyawa radikal bebas yang reaktif dan bereaksi dengan senyawa lain yang dapat menyebabkan kerusakan pada jaringan. Mekanisme ini diawali dengan siklus reaksi yang hasil reduksinya berupa *dialuric acid*. *Dialuric acid* ini akan mengalami siklus reduksi oksidasi (redoks) dan membentuk radikal superoksida. Kemudian radikal ini akan

mengalami dismutase menjadi hidrogen peroksida dan pada tahap akhir mengalami reaksi katalisasi besi membentuk radikal hidroksil. Radikal inilah yang menyebabkan kerusakan pada DNA sel β pankreas, namun kerusakan ini bersifat reversibel (Ienzen, 2011).

Mekanisme lain dari aloksan yaitu aloksan dapat menyebabkan terjadinya gangguan homeostatis kalsium intraseluler dengan cara meningkatkan konsentrasi ion kalsium bebas sitosolik pada sel β pulau Langerhans pankreas. Influx kalsium akibat aloksan tersebut mengakibatkan depolarisasi sel β pulau Langerhans pankreas yang lebih lanjut akan membuka kanal kalsium tergantung voltase dan semakin menambah masuknya ion kalsium ke dalam sel, konsentrasi insulin meningkat sangat cepat, dan secara signifikan mengakibatkan gangguan pada sensitivitas insulin (resistensi insulin) perifer dalam waktu singkat (Wicaksono dkk., 2014). Aloksan meningkatkan pelepasan insulin dan protein sel beta pankreas tetapi tidak berpengaruh terhadap glucagon.

BAB III
KERANGKA KONSEP

3.1 Kerangka konsep



Gambar 3.1 Kerangka konsep

3.2 Hipotesa

Pemberian ekstrak etanol daun mangga (*Mangifera indica* L.) dapat menurunkan kadar glukosa darah pada mencit diabetes yang diinduksi aloksan.

BAB IV

METODOLOGI PENELITIAN

4.1 Desain Penelitian

Metode yang digunakan pada penelitian ini adalah studi eksperimental laboratorium dalam menguji aktivitas antidiabetes pada ekstrak etanol daun mangga (*Mangifera Indica* L.) pada mencit diabetes yang diinduksi aloksan.

4.2 Populasi dan Sampel

4.2.1 Populasi

Populasi dalam penelitian ini yaitu mencit jantan galur balb/c dengan berat badan 20-30 gram yang berumur 2-3 bulan.

4.2.2 Sampel

Sampel dalam penelitian ini yaitu mencit jantan yang sehat ditandai dengan tidak terjadi perubahan berat badan 10% selama proses adaptasi.

4.2.3 Jumlah sampel

Hewan uji dibagi menjadi 6 kelompok yang dilakukan dengan menggunakan metode Rancangan Acak lengkap (RAL) yaitu dengan melakukan pemberian nomor pada hewan uji. Jumlah minimal per kelompok mengikuti rumus Federer yakni :

$$(t-1) (n-1) \geq 15$$

Dimana :

t = kelompok perlakuan = 6

n = jumlah hewan uji per kelompok perlakuan

maka :

$$(t-1) (n-1) \geq 15$$

$$(6-1) (n-1) \geq 15$$

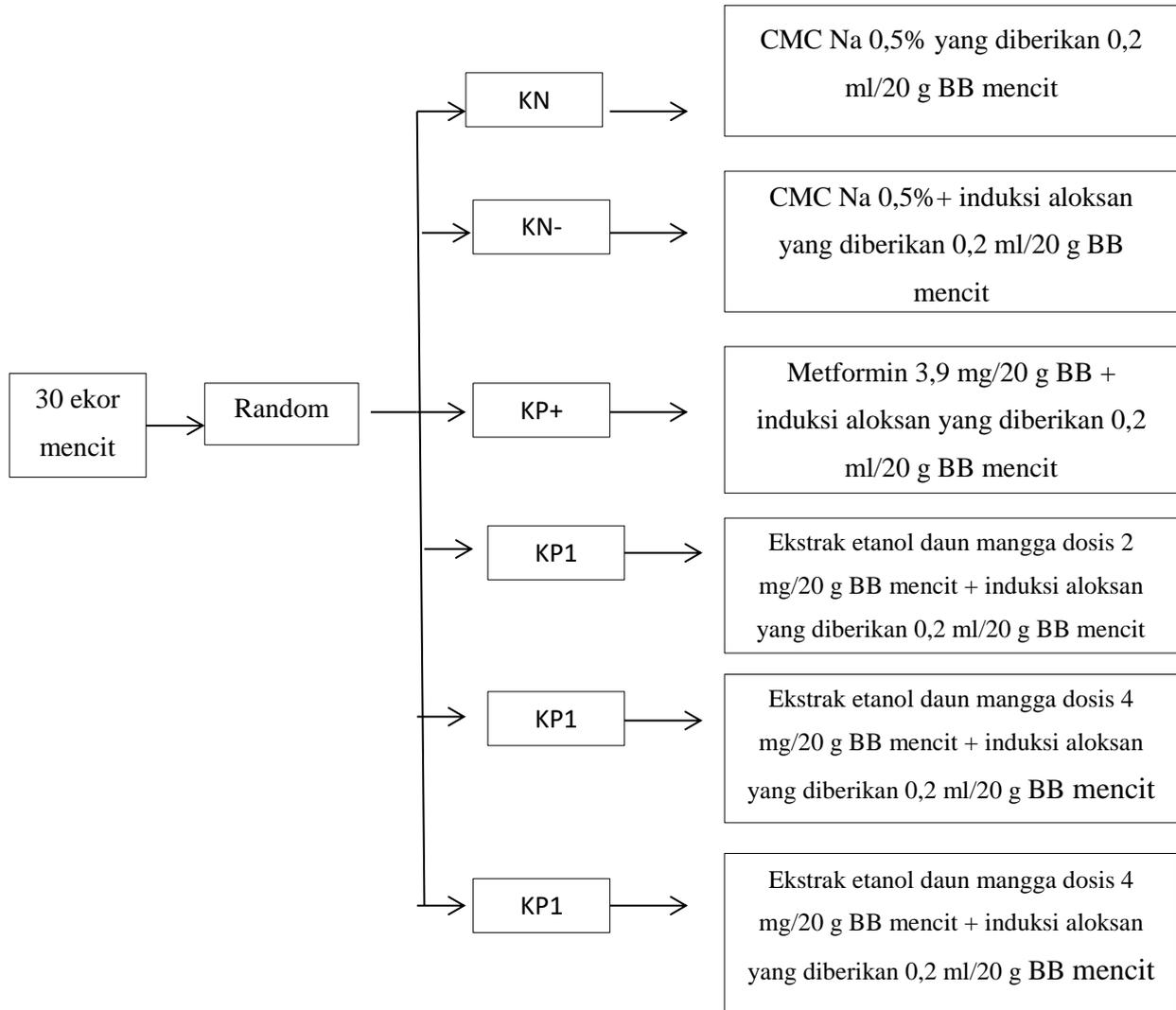
$$5 (n-1) \geq 15$$

$$5n-5 \geq 15$$

$$5n \geq 20$$

$$n \geq 4$$

Pada penelitian ini jumlah mencit yang digunakan pada masing-masing per kelompok adalah 4 ekor. Terdapat 6 kelompok pengujian sehingga mencit yang dibutuhkan yaitu 24 ekor. Untuk mewaspadai kematian pada mencit pada saat pengujian, diberi penambahan mencit sebanyak 6 ekor. Jadi total seluruh mencit ada 30 ekor.



Gambar 4.1 Rancangan Penelitian

Keterangan :

KN :Kelompok Normal

KP1 : Kelompok Perlakuan 1

KN- : Kelompok Negatif

KP2 : Kelompok Perlakuan 2

KP+ : Kelompok Positif

KP3 : Kelompok Perlakuan 3

4.3 Tempat dan Waktu penelitian

4.3.1 Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan di laboratorium Farmakologi Farmasi Universitas dr.Soebandi Jember.

4.3.2 Waktu Penelitian

Penelitian ini dimulai dari bulan Maret 2021.

4.4 Variabel Penelitian

1. Variabel *Independent* (Variabel Bebas)

Variabel bebas pada penelitian ini adalah dosis ekstrak etanol daun mangga (*Mangifera Indica* L.).

2. Variabel *Dependent* (Variabel Terikat)

Variabel terikat pada penelitian ini yaitu kadar glukosa darah mencit setelah pemberian ekstrak etanol daun mangga (*Mangifera Indica* L.).

3. Variabel Terkendali

Variabel terkontrol pada penelitian ini yaitu pemeliharaan dan perlakuan hewan coba, cara ekstraksi, lama dan waktu pengujian, kriteria hewan coba (meliputi BB, umur, jenis kelamin), zat penginduksi dan prosedur pengujian aktivitas antidiabetes secara *in vivo* pada mencit jantan dengan menggunakan alat *glucometer*.

4.5 Definisi operasional

No.	Variabel	Definisi Operasional	Indikator	Skala data	Unit
1.	Daun mangga	Daun dari tanaman mangga manalagi (<i>Mangifera indica</i> L.) yang diambil dari daerah Banyuwangi, Jawa Timur.	Pengambilan daun berjarak 2-3 dari pucuk daun yang berwarna hijau, segar, keadaan baik, tidak dimakan serangga, bebas dari kotoran dan cemaran.		Gram
2.	Ekstrak etanol	Proses ekstraksi simplisia menggunakan pelarut etanol 96% dengan metode maserasi dengan perbandingan 1:5.	% Rendemen	rasio	%
2.	Mencit diabetes	Mencit dikatakan mengalami diabetes apabila kadar glukosa darahnya >200 mg/dL (Bahman dkk., 2019).	Peningkatan kadar glukosa darah > 200 mg/dL.	rasio	mg/dL
3.	Aktivitas antidiabetes	Ekstrak etanol daun mangga dikatakan mempunyai aktivitas diabetes jika mampu menurunkan kadar glukosa darah mencit yang semula kadarnya >200 mg/dL.	Presentase penurunan kadar glukosa darah pada mencit.	rasio	%

4.6 Pengumpulan Data

4.6.1 Teknik Pengumpulan Data

Teknik pengumpulan data yang dilakukan dalam penelitian ini adalah observasi. Observasi merupakan teknik pengumpulan data dengan melakukan pengamatan terhadap proses yang sedang berlangsung.

4.6.2 Determinasi Tanaman

Sebelum dilakukan penelitian terhadap daun mangga (*Mangifera Indica L.*) terlebih dahulu dilakukan determinasi untuk mengidentifikasi jenis dan memastikan kebenaran simplisia. Determinasi ini dilakukan di Laboratorium tanaman Politeknik Negeri Jember.

4.6.3 Instrumen Penelitian

Alat –alat yang digunakan pada penelitian ini adalah *glucometer* (*Easy touch GCU®*), strip glukosa (*easy touch GCU®*), jarum sonde, spuit injeksi (*Onemed®*), syringe (*onemed®*), neraca digital (*QC®*), maserator, rotary evaporator (*Intra®*), Vortex Mixer (*Ohaus®*), Oven (*Memert®*), neraca analitik (*Ohaus®*), blender (*Philip®*), ayakan mesh 20 dan 80, Hotplate (*Nesco®*), kain flannel, cawan porselin, dan alat-alat gelas lainnya.

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah etanol 96% (*Merck®*), aloksan monohidrat (*Sigma Aldrich®*), CMC Na 0,5% (*Merck®*), metformin (*Glucophage®*), simplisia daun mangga (*Mangifera Indica L.*).

Hewan uji yang digunakan dalam penelitian ini yaitu populasi mencit jantan galur balb/c umur 2-3 bulan dan Berat Badan 20-30 gram.

4.6.4 Penyiapan Bahan yang Akan Digunakan

1. Penyiapan simplisia

Daun mangga diperoleh dari Banyuwangi, Jawa Timur. Proses pembuatan simplisia daun mangga dimulai dengan proses pemanenan terlebih dahulu yaitu mengambil daun 2-3 dari pucuk daun, kemudian kita sortasi basah, cuci daun tersebut dengan air yang mengalir, potong-potong daun kemudian keringkan dengan menggunakan oven. Setelah kering, simplisia dilakukan sortasi kering selanjutnya dihaluskan dengan menggunakan blender dan diayak menggunakan ayakan 20 mesh dan 80 mesh sampai menjadi serbuk.

2. Pembuatan ekstrak etanol daun mangga

Serbuk daun mangga sebanyak 200 gram yang telah halus dimaserasi dengan etanol 96% sebanyak 1000 ml (Perbandingan 1:5 b/v) selanjutnya direndam seluruh serbuk simplisia hingga terendam. Wadah ditutup rapat dan dibiarkan selama 3 hari dengan sesekali diaduk. Hasil perendaman disaring dengan menggunakan kertas saring.

Ampas yang diperoleh dari penyaringan kemudian dimaserasi kembali dengan etanol 96% dengan prosedur yang sama, remaserasi dilakukan sebanyak lima kali. Filtrat yang diperoleh dipekatkan dengan menggunakan rotary evaporator suhu 50 °C sampai diperoleh ekstrak kental dan dihitung Rendemen ekstrak dengan menggunakan rumus berikut (Hasnaeni dkk., 2019) :

$$\% \text{ Rendemen} = \frac{\text{bobot ekstrak akhir}}{\text{bobot simplisia awal}} \times 100\%$$

3. Pembuatan Larutan Aloksan Dosis 4,2 mg/20 g BB

Aloksan monohidrat ditimbang sebanyak 210 mg kemudian dilarutkan kedalam larutan fisiologis NaCl 0,9 % hingga volume 10 ml. Larutan tersebut di injeksikan ke hewan uji secara intraperitoneal (i.p) (Dewi dkk., 2018). Untuk dosis yang diberikan tergantung dari masing-masing berat badan mencit, untuk 20 g berat badan mencit diberikan 0,2 ml.

4. Pembuatan Mucilago CMC Na 0,5%

Serbuk CMC Na ditimbang sebanyak 0,5 g kemudian ditaburkan kedalam mortir yang berisi air panas dan ditunggu sampai mengembang. Setelah mengembang CMC Na diaduk hingga merata dan ditambahkan dengan akuades hingga volume 100 ml. Pada penelitian ini mucilago CMC Na dibuat dalam 150 ml sehingga serbuk CMC Na yang ditimbang sebanyak 0,75 g.

5. Pembuatan Suspensi Metformin

Tablet metformin dihaluskan dan ditimbang sebanyak 585 mg. Serbuk metformin yang telah halus didispersikan ke dalam suspensi CMC Na 0,5% sebanyak 30 ml dan diaduk hingga homogen. Dosis metformin yang diberikan pada mencit yaitu 3,9 mg/20 g BB mencit (Elfahmi dkk., 2019). Untuk dosis yang diberikan tergantung dari masing-masing berat badan mencit, setiap 20 g berat badan mencit diberikan dosis 0,2 ml.

6. Pembuatan suspensi ekstrak etanol daun mangga (*Mangifera Indica L.*)

Ekstrak etanol daun mangga yang diperoleh dari proses ekstraksi disuspensikan kedalam CMC Na 0,5% dengan cara mortar diisi dengan air panas kemudian ditaburkan serbuk CMC Na diatas air panas kemudian ditutup dengan

kain dan ditunggu sampai mengembang. Setelah mengembang CMC Na digerus hingga homogen kemudian ekstrak kental etanol daun mangga dimasukkan dan digerus sampai homogen. Dosis ekstrak etanol daun mangga yang digunakan adalah 2 mg/20 g BB, 4 mg/20 g BB, 8 mg/20 g BB mencit yang masing-masing ditimbang sebanyak 300 mg, 600 mg, 1200 mg yang di dispersikan ke dalam CMC Na 0,5% sampai 30 ml. Untuk dosis yang diberikan tergantung dari masing-masing berat badan mencit, setiap 20 gram berat badan mencit diberikan dosis 0,2 ml.

7. Persiapan Hewan coba

Mencit diadaptasi terlebih dahulu selama 10 hari (aklimatisasi) di suhu ruang yaitu 25 °C. Selama aklimatisasi hewan ditempatkan dalam kandang dengan lingkungan yang bersih dengan ruang yang luas dan fasilitas yang sesuai terbuat dari bahan yang mudah dibongkar pasang yaitu dari bak plastik yang ditutup dengan kawat, hal ini dimaksudkan agar mencit tampak dari luar sehingga mudah dalam mengamati mencit dan mengambilnya, satu kandang diisi hewan uji mencit maksimal 5, tidak boleh lebih untuk menghindari perkelahian dan stress pada hewan uji jika terlalu padat dalam satu bak. Kandang diberi sekam sebagai alas tidur, sehingga mencit merasa nyaman. Sekam diganti setiap dua kali sehari yaitu pagi dan sore agar tidak kotor dan berbau. Cara memasukkan mencit ke kandang yaitu dengan memegang badan mencit dan memasukkan satu persatu dengan hati-hati kedalam kandang agar mencit tidak merasa ketakutan dan stress.

Mencit diberikan minum aquadest dan makanan dua kali sekali sehari yaitu pagi dan sore hari, dijaga kelembapan, suhu, udara, kebisingan, dan intensitas

cahaya, membersihkan tempat minum atau makannya secara teratur setiap hari, melakukan interaksi dengan mencit sesekali, saat akan melakukan perlakuan pada hewan uji harus memperhatikan dalam cara memegang dan pemberian perlakuan seperti penyuntikan, oral dan lain-lain. Makanan yang digunakan selama proses adaptasi dan pemeliharaan yaitu makanan kucing dalam bentuk kemasan.

8. Uji Diabetes Aloksan

Hewan coba yang telah di aklimatisasi, mencit ditimbang dan dikelompokkan kedalam 6 kelompok secara acak. Satu kelompok berisi 4 ekor mencit. Sebelum pengujian, masing-masing hewan ditimbang dan dipuaskan selama ± 16 jam dengan tetap diberi minum (*ad libitum*). Setiap mencit diukur kadar glukosa darah melalui vena lateralis ekor mencit sebagai kadar glukosa darah puasa awal (T_0). Kadar glukosa darah mencit normal berkisar antara 62,8 – 176 mg/dL (Lakustini dkk., 2019).

Pada hari yang sama, mencit dibuat diabetes dengan cara diinjeksi aloksan dengan dosis 4,2 mg/20 g BB secara intraperitoneal (ip) kecuali pada kelompok 1 yaitu kelompok normal. Pada hari ke-3 dan ke-7 dilakukan pengukuran kadar glukosa darah pada mencit setelah pemberian aloksan (glukosa darah *post* aloksan/ T_1). Jika pada hari ke-7 terjadi kenaikan kadar glukosa darah pada mencit yaitu ± 200 mg/dL maka mencit dianggap sudah diabetes (Bahman dkk., 2019). Setelah itu masing-masing kelompok diberi perlakuan sekali sehari selama 14 hari dan selanjutnya diukur kadar glukosa darah pada hari ke-14 dan ke 21 dengan menggunakan alat *glucometer*. Pembagian 6 kelompok ekor mencit sebagai berikut :

Kelompok 1 : Sebagai kontrol normal diberi suspensi CMC Na 0,5% secara oral tanpa induksi aloksan selama 14 hari

Kelompok 2 : Sebagai kontrol negatif diberi suspensi CMC Na 0,5% secara oral selama 14 hari

Kelompok 3 : Sebagai kontrol positif yang diberi suspensi metformin dengan dosis 3,9 mg/20 g BB mencit secara oral selama 14 hari.

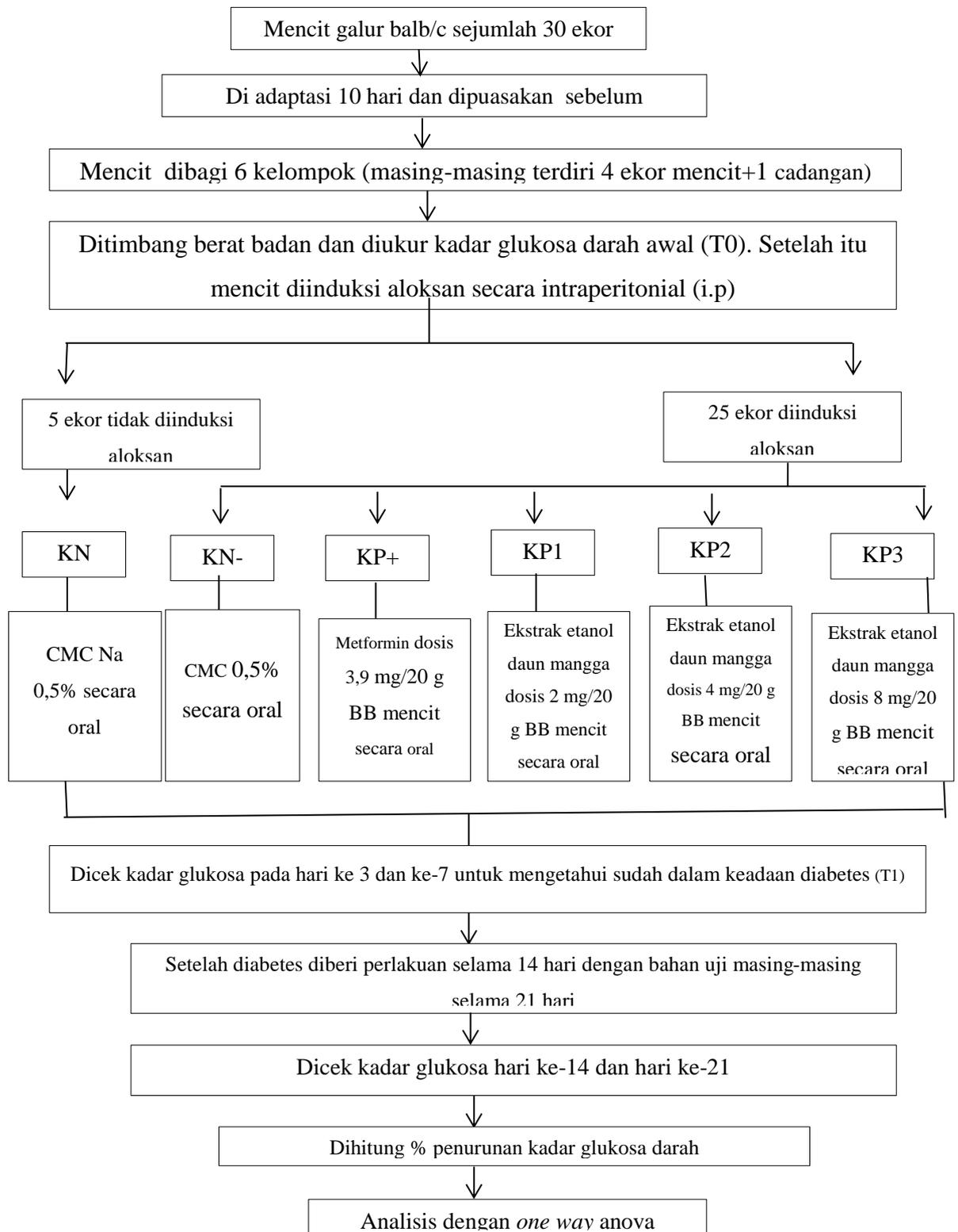
Kelompok 4 : Sebagai kelompok uji yang diberikan ekstrak etanol daun mangga dengan dosis 2 mg/ 20 g BB mencit secara oral selama 14 hari.

Kelompok 5 : Sebagai kelompok uji yang diberikan ekstrak etanol daun mangga dengan dosis 4 mg/20 g BB mencit secara oral selama 14 hari.

Kelompok 6 : Sebagai kelompok uji yang diberikan ekstrak etanol daun mangga dengan dosis 8 mg/20 g BB mencit secara oral selama 14 hari.

Pengukuran kadar glukosa darah dilakukan pada hari ke 0, 3, 7, 14, 21. Untuk dosis yang diberikan tergantung dari masing-masing berat badan mencit, setiap 20 g berat badan mencit diberikan dosis 0,2 ml suspensi.

8.1 Alur Perlakuan Hewan Coba



9. Pengukuran Kadar Glukosa Darah Pada Mencit

Ujung ekor mencit dibersihkan menggunakan kapas yang diberi alkohol 70%, pasang strip glukosa pada *glucometer*, ujung ekor dipotong dengan gunting sampai keluar darahnya lalu diteteskan pada strip glukosa. Kadar glukosa darah pada *glucometer* dapat diketahui selama lima detik (dalam satuan mg/dL).

4.7 Pengolahan Data dan Analisa Data

4.7.1 Pengolahan Data

Pengolahan data pada penelitian ini menghasilkan data kuantitatif berupa kadar glukosa darah dan persen penurunan kadar glukosa darah pada mencit yang diolah dan disajikan dalam bentuk tabel atau grafik dalam bentuk rata-rata \pm SD. Untuk menentukan persen penurunan kadar glukosa darah dapat ditentukan dengan rumus sebagai berikut (Fitrianingsih dkk., 2015) :

$$\% \text{ penurunan} = \frac{\text{kadar glukosa T1} - \text{kadar glukosa waktu pengukuran}}{\text{kadar glukosa T1}} \times 100\%$$

Keterangan :

Kadar glukosa T1 = Pengukuran glukosa darah pada hari ke-7 setelah induksi aloksan

Kadar glukosa waktu pengukuran = Pengukuran glukosa darah pada hari ke- 21

4.7.2 Analisa Data

Analisis data dapat dilakukan dengan uji stastistik parametrik. Data yang diperoleh selanjutnya dilakukan uji normalitas terlebih dahulu menggunakan metode *Saphiro Wilk*. Langkah selanjutnya dilakukan uji homogenitas menggunakan uji *levene*. Data dikatakan terdistribusi normal dan homogenitas jika nilai $p > 0,05$. Tujuan uji normalitas dan homogenitas adalah sebagai syarat

untuk dapat menggunakan uji parametrik *one way* ANOVA. Data yang terdistribusi normal dan homogen selanjutnya dianalisis menggunakan uji parametrik *One Way* ANOVA dengan taraf kepercayaan 95% untuk melihat signifikan tiap kelompok. Apabila didapatkan nilai $p < 0,05$ dilakukan uji lanjutan yaitu uji *post hoc* yaitu LSD (*Least Significant Differences*). Jika asumsi *one way* ANOVA tidak terpenuhi, maka data dapat dianalisis menggunakan alternatif pengujian lain yaitu uji statistik non parametrik dengan uji *Kruskal-Wallis*. Perbedaan yang signifikan antar kelompok ditunjukkan dengan nilai $p < 0,05$.

4.8 Etika Penelitian

Perizinan etika penelitian diajukan kepada pihak STIKES dr. Soebandi Jember. Penelitian ini dinyatakan layak etik sesuai 7 standar WHO 2011, yaitu:

1. Nilai sosial
2. Nilai Ilmiah
3. Pemerataan beban dan manfaat
4. Resiko
5. Bujukan/eksploitasi
6. Kerahasiaan dan privasi
7. Persetujuan setelah penjelasan yang merujuk pada CIOMS 2016

Apabila sudah dinyatakan layak etik selanjutnya bisa melakukan penelitian.

BAB V

HASIL PENELITIAN

5.1 Hasil Determinasi Tanaman

Determinasi tanaman adalah suatu teknik untuk melihat kecocokan suatu tanaman berdasarkan morfologi tanaman tersebut. Tujuan dilakukan determinasi tanaman adalah untuk membuktikan bahwa jenis tanaman yang digunakan dalam penelitian sesuai dengan yang dimaksudkan, sehingga tidak terjadi kesalahan dalam pengambilan sampel. Kebenaran tanaman dalam penelitian merupakan syarat penting yang harus dipenuhi dalam uji karena untuk menjamin bahwa tanaman tersebut benar-benar spesies tanaman yang akan digunakan bukan dari spesies lain. Berdasarkan hasil determinasi dapat diperoleh kepastian bahwa yang dipergunakan dalam penelitian ini adalah benar-benar tanaman daun mangga (*Mangifera indica* L.). Hasil determinasi dapat dilihat pada lampiran 1.

5.2 Hasil Ekstraksi Etanol Daun Mangga (*Mangifera indica* L.)

Pada proses ekstraksi digunakan serbuk simplisia sebanyak 200 g dan dimaserasi dengan etanol 96% selama 5 hari dengan perbandingan 1:5 (serbuk simplisia:pelarut). Ekstrak kental yang dihasilkan mempunyai karakteristik bewarna hitam kecoklatan yang berbau khas dengan rasa pahit. Berdasarkan tabel 5.1, ekstrak kental yang diperoleh dari proses ekstraksi etanol daun mangga sebanyak 31,88 g, sehingga total rendemen yang diperoleh sebesar 15,94%. Perhitungan rendemen ekstrak dapat dilihat pada lampiran 3.

Tabel 5.1 Hasil Pembuatan Ekstrak Daun Mangga

Bahan tanaman	Serbuk (g)	Ekstrak (g)	Rendemen (%)
Daun mangga	200	31,88	15,94

5.3 Hasil Uji Aktivitas Antidiabetes

Uji aktivitas antidiabetes dari ekstrak etanol daun mangga (*Mangifera indica* L.) pada mencit diabetes yang di induksi aloksan. Pada hari ke-7 setelah mencit diabetes semua mencit memperoleh perlakuan selama 14 hari sesuai dengan kelompok uji masing-masing. Terdapat 6 kelompok perlakuan yang masing-masing kelompok terdiri dari 4 ekor mencit.

5.3.1 Pengaruh pemberian perlakuan ekstrak etanol daun mangga (*Mangifera Indica* L.) terhadap kadar glukosa darah mencit diabetes

Setiap kelompok diberikan perlakuan sekali setiap hari selama 21 hari. Data rata-rata kadar glukosa darah pada mencit dari 6 kelompok selama 21 hari dapat dilihat pada tabel 5.2.

Tabel 5.2 Rata-rata kadar glukosa darah mencit semua kelompok

Kelompok	Perlakuan	Rata-rata kadar glukosa darah mencit (mg/dL \pm SD)				
		Hari ke-0	Hari ke-3	Hari ke-7	Hari ke-14	Hari ke 21
Kontrol normal	CMC Na 0,5 %	106,25 \pm 22,87	122,75 \pm 31,74	131,25 \pm 10,01	128,75 \pm 12,26	105,25 \pm 9,64
Kontrol negatif	CMC Na 0,5%	121,75 \pm 25,32	332,5 \pm 132,87	462,67 \pm 44,46	505,5 \pm 40,05	545 \pm 33,42
Kontrol positif	Metformin 3,9 mg/20 g BB	102,25 \pm 11,76	377 \pm 162,22	486,75 \pm 94,03	196,5 \pm 40,34	102,5 \pm 15,95
Ekstrak etanol daun mangga	2 mg/20 g BB	96,5 \pm 23,53	377,75 \pm 101,59	471 \pm 50,29	363,59 \pm 97,8	241,25 \pm 42,03
	4 mg/20 g BB	101,75 \pm 19,12	487,5 \pm 19,23	512 \pm 21,97	297,5 \pm 35,29	152,75 \pm 35,6
	8 mg/20 g BB	104,75 \pm 23,75	378,75 \pm 138,37	462,5 \pm 115,59	293 \pm 70,1	114,5 \pm 20,49

Sumber : Data primer, April 2021

Berdasarkan tabel 5.2 hasil rata-rata kadar glukosa darah mencit menunjukkan bahwa kenaikan kadar glukosa darah mencit terbesar pada hari ke-21 terjadi pada kelompok negatif (mencit diabetes dengan pemberian CMC Na 0,5%) dengan rata-rata $545 \pm 33,42$ mg/dL. Kelompok yang mengalami penurunan kadar glukosa darah yaitu pada kelompok pemberian ekstrak etanol daun mangga dosis 8 mg/20 g BB yaitu sebesar $114,5 \pm 20,49$ mg/dL diikuti kelompok pemberian ekstrak etanol dosis 4 mg/20 g BB sebesar $152,75 \pm 35,96$ mg/dL selanjutnya kelompok ekstrak etanol dosis 2 mg/20 g BB sebesar $241,25 \pm 42,03$ mg/dL. Rata-rata kadar glukosa darah pada dosis tertinggi yaitu 8 mg/20 g BB masih dibawah kadar glukosa darah kelompok kontrol positif yaitu metformin sebesar $102,5 \pm 15,95$ mg/dL.

5.3.2 Pengaruh pemberian perlakuan ekstrak etanol daun mangga (*Mangifera indica* L.) terhadap persentase penurunan kadar glukosa darah mencit diabetes

Untuk mengetahui kemampuan ekstrak dalam menurunkan kadar glukosa darah, maka dilakukan perhitungan persentase penurunan kadar glukosa darah. Data persentase penurunan kadar glukosa darah diperoleh dengan menyelisihkan kadar glukosa darah hari ke-7 dengan kadar glukosa darah hari ke-21 yang kemudian dibagi kadar glukosa darah hari ke-7. Hasil perhitungan persentase penurunan dapat dilihat pada tabel 5.3.

Tabel 5.3 Rata-rata persentase penurunan kadar glukosa darah mencit semua perlakuan

Kelompok	Perlakuan	Rata-rata persentase penurunan kadar glukosa darah (% \pm SD)
Kontrol normal	CMC Na 0,5%	19,28 \pm 11,24 ^a
Kontrol negatif	CMC Na 0,5%	-16,16 \pm 4,17 ^b
Kontrol Positif	Metformin 3,9 mg/20 g BB	78,59 \pm 3,40 ^c
Ekstrak etanol daun mangga	2 mg/20 g BB	48,78 \pm 6,50 ^d
	4 mg/20 g BB	70,34 \pm 6,07 ^c
	8 mg/20 g BB	74,58 \pm 4,98 ^c

Keterangan : Huruf *superscript* yang berbeda menunjukkan perbedaan yang signifikan antar kelompok. Pengujian menggunakan uji *post hoc* LSD.

Berdasarkan tabel 5.3 didapatkan untuk persentase penurunan kadar glukosa darah mencit diketahui bahwa kelompok perlakuan yang menunjukkan persentase penurunan kadar glukosa darah paling besar adalah ekstrak etanol daun mangga dosis 8 mg/20 g BB yaitu sebesar 74,58 \pm 4,98 mg/dL. Persentase penurunan ketiga dosis yang diberikan ini masih dibawah penurunan kadar glukosa darah pada kelompok kontrol positif namun pemberian ekstrak etanol daun mangga dosis 8 mg/20 g BB persentase penurunan kadar glukosa darahnya hampir mendekati dengan kelompok kontrol positif.

Persen penurunan kadar glukosa darah yang telah diperoleh selanjutnya di uji statistik dengan uji parametrik *one way* ANOVA dengan bantuan software program komputer SPSS versi 20. Sebelum itu data di uji normalitasnya dengan uji *Saphiro Wilk* untuk mengetahui distribusi data dan diuji homogenitas dengan uji *levene* untuk mengetahui data homogen atau tidak. Hasil uji normalitas dan homogenitas memperlihatkan bahwa data terdistribusi normal dan homogen yang ditunjukkan hasil nilai signifikasi $p > 0,05$. Setelah data terdistribusi normal dan homogen selanjutnya di uji dengan *one way* ANOVA. Hasil analisis menunjukkan

nilai signifikan $p=0,000$ yang berarti kurang dari 0,05 artinya terdapat perbedaan aktivitas antidiabetes yang signifikan di antara kelompok uji. Untuk mengetahui kelompok mana yang berbeda signifikan maka dilakukan uji lebih lanjut dengan uji *post hoc*. Berdasarkan analisis statistik, kelompok kontrol negatif menunjukkan persentase penurunan kadar glukosa darah paling rendah dan berbeda signifikan dibandingkan semua kelompok perlakuan ($p=0,000$). Pemberian perlakuan ekstrak etanol daun mangga menunjukkan persentase penurunan kadar glukosa darah yang signifikan terhadap kontrol negatif ($p<0,05$). Pemberian perlakuan ekstrak etanol daun mangga dosis 4 mg/20 g BB menunjukkan penurunan persentase kadar glukosa darah lebih baik dibandingkan dosis 2 mg/20 g BB secara signifikan ($p=0,000$) dan tidak berbeda signifikan dengan dosis 8 mg/20 g BB ($p=0,373$). Persentase penurunan kadar glukosa darah dosis 4 dan 8 mg/20 g BB tidak berbeda signifikan dengan metformin sebagai kontrol positif ($p>0,05$). Data dapat dilihat pada lampiran 6.

BAB VI

PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui adanya aktivitas antidiabetes dan dosis efektif dari ekstrak etanol daun mangga dalam menurunkan kadar glukosa darah pada mencit yang telah diinduksi dengan aloksan. Bahan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu daun mangga yang masih segar kemudian dibuat menjadi simplisia dengan menggunakan oven pada suhu 60 °C selama 30 menit (Darnengsih dkk., 2018) dan kemudian dibuat menjadi serbuk halus. Serbuk halus selanjutnya diekstraksi dengan metode maserasi. Metode maserasi ini dipilih dikarenakan mudah, cepat, peralatannya sederhana dan dapat menghindari rusaknya senyawa-senyawa yang mungkin bersifat termolabil (Saifudin, 2014). Metode maserasi pada penelitian ini juga telah dilakukan oleh peneliti sebelumnya yaitu Emelda dkk., 2015 dan Aqyun dkk., 2018.

Pada proses maserasi, serbuk direndam dengan menggunakan pelarut etanol 96% sebanyak 5 L didalam maserator selama beberapa waktu pada temperatur kamar. Penggunaan etanol sebagai pelarut dikarenakan etanol termasuk pelarut universal yaitu campuran hidroalkohol dengan air sehingga bisa menarik kandungan senyawa pada daun mangga terutama kandungan flavonoid yang berperan sebagai antidiabetes. Kelebihan lain dari pelarut etanol antara lain bisa sebagai pengawet sehingga ekstrak sulit ditumbuhi kapang dan kuman, etanol juga tidak beracun, absorpsinya baik, dapat bercampur dengan air pada berbagai perbandingan dan panas yang diperlukan untuk pemekatan lebih sedikit (Ilham

dkk., 2015). Selanjutnya ekstrak yang diperoleh disaring menggunakan kertas saring sampai diperoleh filtrat. Etanol yang telah terpisah dari filtrat dimasukkan kembali ke dalam maserator untuk merendam serbuk simplisia (remaserasi), proses ini dilakukan hingga warna maserat hampir jernih yang ditandai pelarut berwarna hijau muda memudar. Tujuan remaserasi adalah untuk menarik kandungan senyawa yang masih tertinggal pada saat maserasi pertama. Filtrat yang dihasilkan dipekatkan dengan *rotary evaporator* pada suhu 50 °C sampai menghasilkan ekstrak kental (Aqyun dkk., 2018). Proses ekstraksi menghasilkan nilai rendemen sebesar 15,94% (tabel 5.1).

Penelitian ini menggunakan 24 ekor mencit yang dibagi menjadi 6 kelompok yang terdiri 3 kelompok kontrol dan 3 kelompok perlakuan ekstrak. Kelompok kontrol meliputi kelompok normal, kontrol negatif, kontrol positif sedangkan 3 kelompok perlakuan ekstrak yaitu kelompok yang diberi perlakuan ekstrak etanol daun mangga dengan 3 dosis yang berbeda yaitu dosis 2 mg/20 g BB, 4 mg/20 g BB, dan dosis 8 mg/20 g BB. Penggunaan mencit sebagai subyek uji pada penelitian ini dikarenakan memiliki kondisi fisiologi dan patologis yang menyerupai manusia seperti kelengkapan organ, metabolisme dan kebutuhan nutrisi (Intan & Khariri, 2020). Hewan coba ini juga mudah dirawat, dan ditangani. Pada penelitian ini mencit yang digunakan adalah mencit jantan karena memiliki aktivitas hormonal yang lebih stabil dibandingkan dengan mencit betina (Devi dkk., 2019). Pada mencit betina mengalami perubahan kondisi hormonal pada masa-masa tertentu seperti masa siklus estrus, masa menyusui, dan kehamilan yang dapat mempengaruhi kondisi psikologis hewan uji tersebut

sehingga dapat meningkatkan stress lebih tinggi jika dibandingkan dengan mencit jantan, dengan adanya kondisi tersebut maka dapat mengganggu pada saat proses penelitian (Muhtadi dkk., 2014). Parameter selain keseragaman jenis kelamin, hewan uji yang digunakan juga mempunyai keseragaman galur (balb/c), berat badan (antara 20-30 gram) dan umur (3-4 bulan). Hal ini dikarenakan usia tersebut termasuk dalam kriteria mencit dewasa yang memiliki organ tubuh yang sudah matang (Tolistiawaty, 2014). Keseragaman berat badan dan umur bertujuan untuk memperkecil variabilitas biologi antar hewan uji yang digunakan, sehingga dapat memberikan respon yang lebih seragam terhadap penelitian ini (Ngatidjan, 2006).

Pembuatan metode diabetes menggunakan aloksan sebagai senyawa penginduksi. Aloksan dipilih sebagai agen diabetogen dikarenakan obat ini cepat menimbulkan hiperglikemia yang permanen dalam waktu 2-3 hari (Lenzen, 2008). Induksi dosis tunggal aloksan dapat menyebabkan keadaan diabetes bersifat reversibel sedangkan keadaan diabetes ireversibel dapat terjadi dengan pemberian secara berulang (Rohilla & Shajad, 2012). Pada penelitian ini dosis aloksan yang digunakan yaitu 4,2 mg/20 g BB sesuai dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Dewi dkk. (2018). Pemberian dosis ini bersifat reversibel dikarenakan hanya diberikan dalam dosis tunggal selama 1 hari dan pemberiannya tidak dilakukan secara berulang sehingga belum mampu merusak sel β pankreas secara ireversibel yang menyebabkan sel β pankreas masih mampu beregenerasi untuk memproduksi insulin dan DM yang dihasilkan dari induksi ini adalah DM tipe 2. Selain itu metformin juga digunakan sebagai indikator penentuan tipe DM dalam penelitian ini yaitu DM tipe 2, hal ini dikarenakan pada pasien DM tipe 1

tidak diberikan obat golongan DM tipe 2 dan penyebab kenaikan kadar glukosa darah didalam tubuh tidak hanya disebabkan oleh kerusakan sel β pankreas akibat aloksan, tetapi bisa juga disebabkan oleh faktor lain seperti peran glukagon, absorpsi glukosa hati, absorpsi glukosa di usus yang bisa menaikkan kadar glukosa darah (Fatimah, 2015). Pada penelitian ini juga tidak dilakukan uji histopatologi sehingga organ pankreas tidak benar-benar terbukti mengalami kerusakan, oleh sebab itu indikator-indikator tersebut memperkuat bahwa DM yang ditimbulkan adalah DM tipe 2.

Pengukuran kadar glukosa darah pada mencit dilakukan sebanyak 5 kali yaitu pada hari ke-0, ke-3, ke-7, ke-14, dan ke-21 menggunakan alat *glucometer*. Keuntungan menggunakan metode ini yaitu cepat, tepat, dapat digunakan pada range 10-600 mg/dL serta hanya membutuhkan beberapa tetes darah saja. Sebelum dilakukan proses induksi aloksan, maka mencit diaklimatisasi selama 10 hari dan di timbang berat badannya. Penimbangan berat badan bertujuan untuk menghitung dosis yang akan diberikan pada mencit dimana penimbangannya dilakukan mulai hari ke-0 sebelum hewan uji diambil darahnya. Selanjutnya pengukuran berat badan dilakukan setiap kali pengambilan darah yaitu hari ke-3, hari ke-7 setelah induksi aloksan, hari ke-14 dan hari ke-21 setelah pemberian perlakuan.

Setelah aklimatisasi mencit dicek kadar glukosa darah sebagai kadar glukosa darah awal (T_0) sebelum diabetes. Sebelum itu mencit dipuaskan terlebih dahulu \pm 16 jam (minum tetap diberikan) yang bertujuan untuk menghindari pengaruh makanan yang dapat mempengaruhi kadar glukosa darah mencit. Serbuk aloksan

ini dilarutkan dalam larutan fisiologis NaCl 0,9% yang kemudian disuntikan secara Intraperitoneal (i.p) kepada hewan coba, yaitu dengan cara menginjeksikan aloksan pada bagian abdomen (perut). Pemilihan teknik injeksi secara intraperitoneal (i.p) lebih menguntungkan jika dibandingkan dengan teknik yang lainnya seperti intravena dan subkutan karena larutan aloksan langsung masuk kedalam tubuh hewan coba (Maulidiyah, 2018). Pembuatan larutan aloksan harus dalam keadaan dingin hal ini dikarenakan aloksan memiliki waktu paruh 1,5 menit pada pH 7,4 dan suhu 37 °C menit dan sangat mudah teroksidasi (Yuda, 2013).

Dari hasil penelitian menunjukkan bahwa pada hari ke 3 setelah dilakukan induksi aloksan ada beberapa mencit yang belum diabetes sebanyak 2 ekor dari total seluruh mencit yaitu 20 ekor. Hal ini dikarenakan ketahanan tubuh masing-masing hewan coba berbeda dan faktor biologis dari mencit yang meliputi jumlah dan kualitas reseptor insulin, serta kondisi pankreas berbeda (Dewi dkk., 2018). Kadar glukosa darah dicek kembali pada hari ke 7 dan hasilnya menunjukkan bahwa kadar glukosa darah mencit sudah di atas 200 mg/dL, artinya semua mencit sudah dalam kondisi diabetes. Kelompok kontrol negatif menunjukkan rata-rata kadar glukosa darah terus mengalami kenaikan sampai hari ke-21, hal ini menandakan bahwa pada kelompok ini masih dalam keadaan diabetes meskipun telah diberikan perlakuan. Kenaikan kadar glukosa darah dikarenakan kelompok ini diberi perlakuan suspensi CMC Na 0,5% dimana merupakan zat inert yang berfungsi sebagai pelarut dan tidak memiliki senyawa aktif yang dapat menurunkan kadar glukosa darah (Indrawati, 2015).

Kondisi diabetes ini disebabkan oleh mekanisme kerja dari zat diabetogen aloksan yang secara selektif bekerja pada sel β pankreas sebagai organ yang memproduksi insulin. Aloksan dalam darah berikatan dengan *glucose transporter-2* (GLUT-2) suatu pengangkut glukosa yang memfasilitasi masuknya aloksan ke dalam sitoplasma sel β pankreas. Di dalam sel β , aloksan menimbulkan depolarisasi berlebih pada mitokondria sebagai akibat pemasukan ion Ca^{2+} yang diikuti dengan penggunaan energi berlebih sehingga terjadi kekurangan energi dalam sel. Dua mekanisme ini mengakibatkan kerusakan baik dalam jumlah sel maupun masa sel pankreas sehingga terjadi penurunan pelepasan insulin yang mengakibatkan terjadinya hiperglikemia. Obat ini juga bekerja dengan membangkitkan *reactive oxygen species* (ROS) melalui siklus reaksi yang hasil reduksinya berupa *dialuric acid*. *Dialuric acid* ini akan mengalami siklus reduksi oksidasi (redoks) dan membentuk radikal superoksida. Kemudian radikal ini akan mengalami dismutase menjadi hidrogen peroksida dan pada tahap akhir mengalami reaksi katalisasi besi membentuk radikal hidroksil. Oleh karena itu, pemberian aloksan merupakan suatu cara yang cepat untuk menghasilkan kondisi diabetik eksperimental (hiperglikemi) pada hewan percobaan (Lenzen, 2008). Penurunan kadar glukosa pada mencit juga diikuti dengan penurunan berat badan (data dapat dilihat pada lampiran 5) dikarenakan saat kondisi diabetes maka berat badan akan menurun. Hal ini dikarenakan saat kondisi diabetes tubuh tidak bisa mendapatkan energi yang cukup dari glukosa karena kekurangan insulin, sehingga tubuh akan segera mengolah lemak dan protein yang ada di dalam tubuh untuk diubah menjadi energi (Kurniadi & Nurrahmi, 2014).

Setelah semua mencit diabetes diberi perlakuan dengan bahan uji masing-masing selama 14 hari dan kadar glukosa darah dicek kembali pada hari ke-14 dan 21. Pada kelompok kontrol normal kadar glukosa darah selama 21 hari setelah pemberian perlakuan menunjukkan bahwa rata-rata kadar glukosa darah masih dibawah 200 mg/dL artinya kadar glukosa darah tetap dalam rentang normal, dimana rentang kadar glukosa darah normal pada mencit yaitu 62,8 – 176 mg/dL (Lakustini dkk., 2019). Kadar glukosa darah pada kelompok normal mengalami kenaikan tetapi masih berada dalam keadaan normal, hal ini dikarenakan kelompok ini tidak diinduksi dengan zat diabetogen aloksan dan hanya diberi perlakuan suspensi CMC Na 0,5%, dimana zat ini tidak berpengaruh terhadap kadar glukosa darah. Kenaikan dan penurunan kadar glukosa darah disebabkan oleh ketahanan tubuh masing-masing mencit berbeda, bisa juga disebabkan oleh dari faktor makanan (memakan sekam saat kondisi dipuaskan) namun semua rerata kadar glukosa darah kelompok ini masih dalam kategori rentang kadar glukosa normal.

Pada kelompok perlakuan ekstrak etanol daun mangga dosis 2, 4, dan 8 mg/20 g BB terjadi kenaikan rata-rata kadar glukosa darah dari hari ke-0 sampai hari ke-7 dan terjadi penurunan pada hari ke-14 dan hari ke-21. Hal ini menunjukkan bahwa pada hari ke-0 sebelum penginduksian kadar glukosa darah masih dalam rentang normal, setelah penginduksian aloksan pada hari ke-3 dan ke-7 mencit dalam kondisi diabetes. Setelah diberikan perlakuan berupa suspensi ekstrak etanol daun mangga dengan berbagai dosis yaitu pada hari ke-14 dan ke-21 mengalami penurunan kadar glukosa darah. Hal tersebut menunjukkan bahwa

ekstrak etanol daun mangga memiliki aktivitas sebagai antidiabetes bila dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif.

Berdasarkan hasil rata-rata persentase penurunan kadar glukosa darah dosis ekstrak etanol daun mangga bersifat *dose-dependent* yaitu peningkatan dosis ekstrak menyebabkan peningkatan efek penurunan kadar glukosa darah pada mencit. Dari ketiga dosis ekstrak, dosis yang paling tinggi penurunan rata-rata kadar glukosa darah yaitu pada ekstrak etanol daun mangga dosis 8 mg/20 g BB diikuti kelompok ekstrak etanol daun mangga dosis 4 mg/20 g BB kemudian kelompok dosis 2 mg/20 g BB.

Dari hasil penelitian didapat bahwa dosis yang efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah pada mencit yang telah diabetes yaitu ekstrak etanol daun mangga dosis 4 mg/20 g BB dan dosis 8 mg/20 g BB. Efektivitas dari kedua dosis ekstrak etanol daun mangga dalam menurunkan kadar glukosa darah tidak berbeda signifikan dengan kontrol positif yaitu metformin yang merupakan obat antidiabetes oral dari golongan biguanid yang sering digunakan pada pasien DM. Berdasarkan pustaka ekstrak etanol daun mangga memiliki dugaan kemiripan mekanisme kerja dengan metformin yaitu menambah sensitivitas insulin dan menekan produksi glukosa hati sehingga kadar glukosa darah menurun dan secara tidak langsung dapat mengurangi pembentukan senyawa oksigen reaktif akibat hiperglikemia (Tatto dkk., 2017). Metformin diketahui mampu memperbaiki sensitivitas sel hepar dan stimulasi glikolisis langsung pada jaringan perifer terhadap insulin tanpa mempengaruhi sekresi insulin dengan meningkatkan pengeluaran glukosa dari darah sehingga mampu meningkatkan pengikatan

insulin pada reseptor insulin. Efek ini terjadi karena adanya aktivitas kinase di sel *adenosine monophosphate* (AMP-activated kinase), menurunkan absorpsi glukosa di usus sesudah asupan makan (Erejuwa dkk., 2011). Hal inilah yang juga mendukung penggunaan metformin sebagai kontrol positif pada penelitian ini.

Efek penurunan kadar glukosa darah ini dikarenakan pada ekstrak etanol daun mangga terdapat suatu senyawa yang berperan sebagai antidiabetes yaitu senyawa flavonoid (mangiferin). Mekanisme kerja dari mangiferin diantaranya adalah menstimulasi pemanfaatan glukosa perifer dengan cara meningkatkan jalur glikolitik dan glikogenik yang secara simultan menekan jalur glikogenolisis dan glukoneogenesis. Selain itu mangiferin juga bertindak sebagai antioksidan yang bekerja dengan cara menetralkan atau menangkap radikal bebas penyebab kerusakan sel β pankreas sehingga dapat memperbaiki keadaan jaringan pankreas yang telah rusak dengan cara menstabilkan radikal bebas dengan melengkapi kekurangan elektron yang dimiliki oleh radikal bebas yang dapat menimbulkan stres oksidatif dan meningkatkan enzim katalase yang akan memecah hidrogen peroksidan menjadi oksigen dan air yang bersifat tidak berbahaya untuk sel serta pertumbuhan dari sel tersebut sehingga nantinya dapat memperbaiki kerusakan jaringan pankreas yang diakibatkan induksi aloksan sehingga sel β masih tetap berfungsi (Prakash, 2012). Menurut Pourcel (2012) menyatakan bahwa manfaat dari antioksidan dapat mencegah penyakit degeneratif seperti DM yang berhubungan dengan stress oksidatif akibat adanya penuaan sel-sel organ atau sistem dalam tubuh.

Walaupun kandungan senyawa aktif yang terdapat pada ekstrak etanol daun mangga dosis 8 mg/20 g BB lebih banyak dibandingkan dengan dosis 4 mg/20 g BB, hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun mangga dosis 4 mg/20 g BB dan 8 mg/20 g BB memiliki efek yang sama dalam menurunkan glukosa darah. Hal ini dapat disebabkan karena kandungan senyawa flavonoid (mangiferin) yang berlebih pada dosis 8 mg/20 g BB tidak hanya berperan sebagai antioksidan, namun pada kondisi tertentu flavonoid dapat bertindak sebagai pro-oksidan seperti pada dosis tertinggi (Eghbaliferis & Iranshahi, 2016). Karakteristik pro-oksidan dari flavonoid tergantung konsentrasi. Pembentukan senyawa radikal superoksida anion dan produk pro-oksidasi lipid meningkat seiring dengan meningkatnya konsentrasi senyawa flavonoid. Senyawa ini dapat menginduksi stress oksidatif melalui pembentukan ROS atau penghambatan enzim antioksidan (Rahal dkk., 2014). ROS terbukti merusak komponen sel, termasuk sel islet pankreas (Rahman dkk., 2012). Adanya sifat pro-oksidan inilah yang dapat menyebabkan efek ekstrak etanol daun mangga manalagi menjadi tidak maksimal dan mengurangi efek penurunan glukosa darah dari ekstrak etanol daun mangga dosis 8 mg/20 g BB. Selain itu dengan adanya peningkatan dosis maka jumlah senyawa kimia yang terkandung juga semakin banyak sehingga dapat meningkatkan respon yang sebanding, namun dengan meningkatnya dosis peningkatan respon pada akhirnya akan menurun dikarenakan sudah tercapai efek yang maksimal. Hal ini sering terjadi pada pengujian aktivitas ekstrak tanaman dimana masih mengandung campuran berbagai senyawa yang saling dapat bekerjasama atau berlawanan mekanismenya untuk menghasilkan efek

farmakologis, sehingga bisa terjadi interaksi merugikan yang mengakibatkan penurunan aktivitas farmakologis (Chang dkk., 2013).

Pemberian perlakuan ekstrak juga dapat meningkatkan berat badan mencit yang telah diabetes yang sebelumnya terjadi penurunan berat badan, kecenderungan peningkatan berat badan mencit dalam penelitian ini diduga dikarenakan senyawa aktif daun mangga yaitu flavonoid yang dapat meningkatkan pengambilan glukosa dari darah ke dalam sel otot, adiposa, dan sel-sel lainnya. Setelah diangkut glukosa dapat diubah menjadi trigliserida (lemak) di sel hati dan sel adiposa atau menjadi glikogen di sel otot dan hati yang dapat digunakan sebagai cadangan energi, dengan bertambahnya lemak dan glikogen akan mempengaruhi penambahan berat badan (Ariantari dkk., 2013). Mekanisme antioksidan juga diketahui mampu mengaktifkan dan meningkatkan sensitifitas reseptor terhadap insulin sehingga menurunkan kadar glukosa darah dan meningkatkan berat badan (Tibrani, 2012).

BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

Berdasarkan pengamatan selama penelitian dan pembahasan dapat disimpulkan bahwa :

1. Ekstrak etanol daun mangga mampu menurunkan kadar glukosa darah pada mencit diabetes yang telah diinduksi dengan aloksan.
2. Pemberian ekstrak etanol daun mangga dosis 4 mg/20 g BB dan 8 mg/20 g BB merupakan dosis paling efektif dalam memberikan pengaruh terhadap penurunan kadar glukosa darah dibandingkan dosis 2 mg/20 g BB pada mencit yang telah diinduksi aloksan.
3. Ekstrak etanol daun mangga dosis 4 mg/20 g BB dan 8 mg/20 g BB memiliki aktivitas yang tidak berbeda signifikan dalam menurunkan kadar glukosa darah dengan metformin sebagai kontrol positif.

7.2 Saran

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk menentukan dosis efektif dan toksisitas terhadap ekstrak etanol daun mangga dalam menurunkan kadar glukosa darah pada hewan coba mencit yang telah diinduksi dengan aloksan.
2. Kandungan ekstrak etanol daun mangga dapat dijadikan salah satu alternatif obat herbal penurun kadar glukosa darah sehingga bisa dikembangkan menjadi suatu produk sediaan obat tertentu yang ekonomis terutama bagi masyarakat penderita diabetes.

DAFTAR PUSTAKA

- Alim. 2013. Mencit (*Mus musculus*) dan klasifikasinya. [online]. Tersedia: <https://www.biologisel.comm/2013/10/mencit-mus-musculus-dan-klasifikasi>.
- Almaida P. (2015). Health Education in the Management of Diabetes at the Primary Health Care Level: is there a Gender Differens. *Eastern Mediterranean Health Journal*, 8(1): 18- 23. [<http://search.proquest.com>] diakses pada tanggal 20 juli 2015.
- American Diabetes Association. (2012). Standard of Medical Care In Diabetes. *Diabetes Care*. Volume 35(Suppl.1):S11-S63.
- American Diabetes Association. (2013). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Dia Care*. Volume 36 (1) : 67- 74.
- American Diabetes Association (ADA). (2015). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *American Diabetes Care*, Vol.38, pp: 8-16.
- Ariantari, N.P. , Erawati N. W., Setyawati I. (2013). Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Spondias pinnata terhadap Berat Badan Mencit Betina Galur Balb/c selama Kebuntingan. *Jurnal Farmasi Udayana*. Vol (2) hal. 68-71.
- Arifulloh. 2013. *Ekstraksi Likopen dari Buah Tomat (Lycopersiscum esculentum Mill) dengan derbagai komposisi pelarut*. Skripsi. Universitas jember. Jember.
- Arisman. 2011. Diabetes Mellitus : *Dalam Buku Ajar Ilmu Gizi Obesitas dan Diabetes Mellitus dan Dislipidemia*. Jakarta: EGC.
- Aqyun, Q., Zein, A. F. M. Z. & Meidianawaty. (2018). The Comparison on Antihyperglycemic Activity Between gedong Gincu Mango Leaf (*Mangifera indica* L.) and Metformin In StreptozotocinInduced Diabetic Rats. *Journal of Physics: Conference Series*.
- Babu, P.V.A., A. Babua, D. Liub and E.R. Gilbert. (2013). Recent Advances In Understanding The Anti-Diabetic Actions Of Dietary Flavonoids. *J. Nutr. Biochem* 24:1777–1789. Cholis, I.N. 2009. Aktivitas Antiplasmodium Fraksi Semipo.
- Bahman, D.S., Yuliet, Ihwan. (2019). Efek Akar *Garcinia rostrata* Hassk.ex Hook.f Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Mencit Jantan (*Mus musculus*) yang Diinduksi Aloksan. *Biocelbes*. Vol. 13 No.1. Hal. 22-29

- Berawi, KN., Perkasa, N.I.B. & Rachmanisa, S. (2014). The effects of the ethanol extract banana peel (*Musa paradisiacal*) on glucose levels in rat strain (*Sprague dawley*) induced alloxan. *Medical Journal of Lampung University*, 3(1), 11-114.
- Brunner & Suddarth. 2012. *Keperawatan Medikal Bedah*.(edisi 8). Jakarta : EGC.
- Chang, C.L.T., Y. Lin, A.P. Bartolome, Y.C. Chen, S.C. Chiu, & W.C. Yang. (2013). Herbal Therapies for Type 2 Diabetes Mellitus: Chemistry, Biology, and Potential Farmaka Volume 14 Nomor 2 96 Application of Selected Plants and Compounds. *J Evid Based Complementary*.
- Darnengsih D., Mustafiah, Sabara Z., Munira, Rezki D.,Zulhulaifa N.U. (2018). Pembuatan Ekstrak Daun Mangga dengan Cara Ekstraksi Soxlet Sebagai Penghambat Pertumbuhan Bakteri Pathogen Khususnya *Eshericia Coli*. *Journal Of Chemical Process Engineering*. Vol.03, No.01. Hal. 1-5.
- Depkes RI. Health Statistics. 2010. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 2011.
- Departemen Kesehatan RI. 2016. Farmakope Indonesia Edisi IV. Jakarta.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2000. *Parameter standar umum ekstrak tumbuhan obat*. Jakarta: Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan.
- Dewi, Evi K.D.P., Jamaluddin A.W., Rell F. (2018). Uji Aktivitas Ekstrak Etanol Kulit Pisang Mas (*Musa acuminata*) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Mencit (*Mus musculus*) Yang Diinduksi Aloksan. *As-syifaa*. Vol. 10 (02): Hal. 190-204.
- Do dkk. (2014). Effect of Extraction Solvent on Total Phenol Content, Total Flavonoid Content, and Antioxidant Activity of *Limnophila aromatic*. *Journal of Food and Drug Analysis Vol. 22, pp. 296-302*.
- Eghbaliferiz, S. & Iranshahi , M.,(2016). Prooxidant Activity Of Polyphenols, Flavonoids, Anthocyanins And Carotenoids: Updated Review Of Mechanisms And Catalyzing Metals. *Phytotherapy Research*, 30(), 1379-1391.
- Elfahmi, Winny S. & Kusnandar A. (2019). Uji Aktivitas Antidiabetes Produk Obat Herbal Yang Mengandung Ekstrak Brotowali (*Tinospora crispa* (L.) miers ex hoff.f & Thoms.,). *Jurnal sains farmasi & klinis*. Vol.06 No.03. Hal:213-219.

- Elvie Y., Shinta E., Anggi K., Muhammad I. (2013). Pembuatan Pestisida Organik Menggunakan Metode Ekstraksi dari Sampah Daun Pepaya dan Umbi Bawang Putih. *Jurnal Teknik Lingkungan UNAND*. Vol 10 (1). Hlm: 46-59.
- Emelda, A., Rahman, S. & Rahmah, A. S. (2015). Uji Efek Hipoglikemik Infus Daun Mangga Varietas Golek terhadap Mencit (*Mus musculus*) Diabetik yang telah Diinduksi Aloksan. *Jurnal Sains dan Kedokteran*, 1(3).
- Erejuwa OO, Sulaiman SA, Ab Wahab MS, Salam SKN, Salleh MSM, Gurtu SI. 2011. Antioxidant Protective Effect of Glibenclamide and Metformin Combination with Honey in Pankreas of Streptozotocin – Induced Diabetic Rats. *Int J Mol Sci*, 11, 2056-2066.
- Etuk, E. U. (2010). Animals Models For Studying Diabetes Melitus. *Agriculture and Biology journal of North America*. 1(2): 130-134.
- Fatimah R.N. (2015). Diabetes Melitus tipe 2. *J MAJORITY*. Vol. 4 No.5 februari 2015. Hal. 93-101.
- Fajarullah, A. 2014. *Ekstraksi Senyawa Metabolit Sekunder Lamun Thalassodendron ciliatum Pada Pelarut Berbeda [skripsi]*. Tanjung Pinang: Universitas Maritim.
- Febrina L., Rusli R., Mufliah F. (2015). Optimalisasi Ekstraksi Dan Uji Metabolit Sekunder Tumbuhan Libo (*Ficus Variegata Blume*). *J. Trop. Pharm. Chem.* 2015. Vol 3. No. 2. Hal. 74-81.
- Fernandez-Ponce MT., L Casas, C. Mantell., and EJM de la Ossa. (2013). Potential use of Mango Leaves Extracts Obtained by High pressure Technologies in Cosmetics, Pharmaceutics and Food Industries. *Chemical Engineering Transactions* 32: 1147-1152.
- Fitrianingsih,S.P., Lestari,F., dan Aminah,S. (2015). Aktivitas Antihiperglikemia Ekstrak Etanol Kulit Buah Salak (*Salacca zalacca (Gaertner) Voss*) Terhadap Mencit Diabetes yang Diinduksi Aloksan. *Jurnal Matematika dan Sains*. 20(1);12-17.
- Foretz, M., B. Guigas, L. Bertrand, M. Pollak, dan B. Violette. (2014). Metformin;From Mechanism of Action to therapies.*Cell Metabolism*. 20(6); 953-966.
- Guo, F., Huang, C., Liao, X., Wang, Y., He, Y., Renan Feng, Sun, C. (2011). Beneficial effects of mangiferin on hyperlipidemia in high-fat-fed hamsters. *Molecular Nutrition and Food Research*, 55(12), 1809–1818.

- Harbone, J.B. 1987. *Metode Fitokimia: Penuntun Cara Modern Menganalisis Tumbuhan. Institut Teknologi Bandung. Bandung.*
- Hasnaeni, Wisdawati dan Suriati U. (2019). Pengaruh Metode Ekstraksi Terhadap Rendemen dan Kadar Fenolik Ekstrak Tanaman Kayu Beta-Beta (*Lunansia amara blanco*). *Jurnal Farmasi Galenika*, (5)2: 175-182.
- Herdiani N. (2018). Gambaran Pola Makan dan Aktivitas Fisik Penderita Diabetes Mellitus Di RW 01 Kelurahan Jagir Surabaya. *Medical technology and public health journal (MTRPH journal)*. Volume 2 No. 2. Pages 101-200.
- Heri W., Novitasari dan Siti J. (2018). Perbandingan Metode Ekstraksi Terhadap Rendemen Ekstrak Daun Rambai Laut (*Sonneratia caseolaris* L.Engl). *Jurnal Ilmiah Manutung*, 4(1), 79-83.
- Hidayat N., Yati K., kristanti E.A., Gozan M. (2019). Extraction and Antioxidant Activity Test of Black Sumatran Incense. *The 4th Biomedical Engineering's Recent Progress in Biomaterials, Drugs Development, Health, and Medical Devices AIP conf.proc.* 2193, 030017-1-030017-6; <https://doi.org/10.1063/1.5139354> Published by AIP Publishing. 978-0-7354-1944-5/\$30.00. Hal.1-6.
- Hussain, S.A. & B.H. Marouf. (2013). Flavonoids as Alternatives in Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Academia Journal of Medicinal Plants*.1: 031-036.
- Ilham, M. S., Suwendar, & Lanny, M. (2015). Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Etanol Daun Manga Arumanis (*Mangifera indica* L. "Arumanis") Pada Mencit Swiss Webster Jantan Dengan Metode Tes Toleransi Glukosa Oral (Ttgo). *Prosiding penelitian SPeSIA Unisba*. 297-314. ISSN: 2460-6472.
- Imran, M., Arshad, M. S., Butt, M. S., Kwon, J., Arshad, M. U., & Sultan, M. T. (2017). Mangiferin : a natural miracle bioactive compound against lifestyle related disorders. *Biomed central*, 16(84), 1–17. <https://doi.org/10.1186/s12944-017-0449-y>.
- Intan P.R & khariri. (2020). Pemanfaatan hewan laboratorium yang sesuai untuk pengujian obat dan vaksin. *Journal uin alauddin*. 3(1): Hal. 47-53.
- Inayah, I. 2019. *Uji Total Flavonoid Dan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Daun Biji Gayam (Incorpus fagiferus (Park.) Forst) Menggunakan Pelarut Yang Berbeda*. Skripsi : Jurusan biologi universitas islam negeri maulana malik ibrahim.

- Indrawati, S., Yuliet., dan Ihwan. (2015). Efek Antidiabetes Ekstrak Air Kulit Buah Pisang Ambon (*Musa paradisiaca* L.) terhadap Mencit (*Mus musculus*) Model Hiperglikemia. *Galenika Journal of Pharmacy*. 2(1): Halaman 69-76.
- International Diabetes Federation. (2015). IDF Diabetes Atlas 7th Edition. *Brussels: International Diabetes Federation*. <http://www.diabetesatlas.org/>. [Sitasi: 9 Februari 2017]. [Sitasi pada 18November 2016].
- Inzucchi, S.E., Bergenstal, R. M., Buse, J. B., Diamant, M., Ferranini, E., Nauck, M., Peters, A. L., Tsapas, A., Wender, R., dan Matthews, D.R. (2015). Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach. *Diabetes Care* 38;140-149.
- Ismail. (2015). Faktor Yang Mempengaruhi Keputusan Masyarakat Memilih Obat Tradisional di Gampong Lam Ujong Banda Aceh: *Idea Journal Nursing*, Vol. VI, No. 1: 7-14.
- Iyos, Rekha Nova dan Putri Dhea Astuti. (2017). Pengaruh Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah. *Majority*. Vol. 6 No. 2. Hal 144-148.
- Julianto T.S. 2019. *Fitokimia Tinjauan Metabolit Sekunder dan Skrining Fitokimia*. Yogyakarta: Hak cipta.
- Jyotshna, K. P. & Shanker, K. (2016). Mangiferin: A Review Of Sources And Interventions For Biological Activities. *BioFactors*. 42(5): 504-514.
- Kementerian Kesehatan Indonesia. 2010. *Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2009*. Jakarta : Kementerian Kesehatan RI.
- Kementrian Kesehatan RI. 2018. *Profil Kesehatan Indonesia 2017*. Jakarta: Kemenkes RI. Diakses pada tanggal 31 Januari 2019 dari <http://www.depkes.go.id/resources/download/pusdatin/profilkesehatanindonesia/profil-Kesehatan-Indonesia-tahun-2017.pdf>.
- Karau, G. M., Njagi, E. N. M., Machocho, A. K., Wangai, L. N. (2012). Hypoglycemic Activity Of Aqueous And Etylacetate Leaf And Stem Bark Extracts Of *Pappea capensis* (L.) In Alloxan Induced Diabetic BALB/C Mice. *British Journal of Pharmacology and Toxicology* Vol. 3(5). Pp. 251-258.
- KominfoJatim. 2015. *Masih tinggi Prevalensi Daibetes di Jatim*. Jatim news room : 30 september 2015.

- Kurniadi, H. & Nurrahmi. 2014. *Gejala Penyakit Jantung Koroner, Kolesterol Tinggi, Diabetes Melitus, Hipertensi*. Yogyakarta : Istana Media, halaman: 80 – 95.
- Leba, M. A. U. 2017. *Ekstraksi dan Real Kromatografi*, Yogyakarta: Deepublish.
- Lee, J. H., Yang, S. H., Oh, J. M., & Lee, M. G. (2010). Pharmacokinetics of drugs in rats with diabetes mellitus induced by alloxan or streptozocin: comparison with those in patients with type I diabetes mellitus. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 62(1), 1–23. <https://doi.org/10.1211/jpp.62.01.0001>.
- Lenzen S. (2008). The mechanism of alloxan-and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia*. Volume 51: 216-226.
- Lestari E.A & Kurniawaty, Evi. (2016). “ Uji Efektivitas Daun Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) sebagai Pengobatan Diabetes Melitus”. *Jurnal Majority*. Volume 5. Nomor 2. Halaman: 32-36.
- Maulidiyah N.Y. 2018. *Uji Aktivitas Ekstrak Kloroform Daun Kenitu (Chrysophyllum cainito L.) Terhadap Penurunan Kadar Gula Darah Tikus Putih Jantan Galur Wistar (Rattus norvegicus L.) Yang Diinduksi Aloksan. Tugas Akhir*. Jurusan Farmasi Fakultas Kedokteran Dan Ilmu-Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim.
- Ma'sum J., Isnaini, R. Primaharinastiti, F annuryanti. (2014). Perbandingan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Aseton Tomat Segar dan Pasta Tomat terhadap 1,1-Diphenyl-2-Picrylhidrazyl (DPPH). *Jurnal farmasi dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*. Fakultas Farmasi Universitas Airlangga. Vol. 1 NO.2.
- Mehta, Indu. (2017). History of mango – ‘King of Fruits’. *International Journal of Engineering Science Invention*. 6(7): 20-24.
- Min, Q., Xinpei, C., Weiguang, S., Fei, G., Zhimei, L., Qian, Z., Luo-Sheng, W., Hua, L., & Jiachun, C. (2017). Identification Of Mangifeirn As A Potential Glucokinase Activator By Structure-Based Virtual Ligand Screening. *Nature Scientific Reports*. 7(44681): 1-9.
- Mohamed Y.M.Y. 2011. Pengertian dan Jenis Diabetes Melitus. Dalam <http://www.geocities.com>.
- Morsi, R.M.y., El-Tahan, N.R., dan El-Hadad, A.M.A. (2010). Effect Of Aqueous Extract *Mangifera indica* Leaves, As Functional Foods. *Journal Of Applied Science Research* 6(6): 712-721.

- Muhtadi, suhendi, A., Nurcahyati, dan sutrisna, E.M. Aktivitas Antihiperurisemia Ekstrak Air Jinten Hitam (*Coleus ambonicus Lour*) Pada Mencit Galur Balb-C dan Standarisasinya. *Majalah Farmasi Indonesia*, 22(2), 77-84, 2014.
- Mukhriani. (2014). Ekstraksi, Pemisahan Senyawa, dan Identifikasi Senyawa Aktif. *Jurnal Kesehatan*, 7(2).
- Muliani, H. (2011). Pertumbuhan mencit (*Mus musculus L*) setelah pemberian biji jaraj pagar (*Jatropha curcas*), White Mouse (*Mus musculus L*) Growth Exposed to Barbados Nut's Seed. *Bioma*. P.73-79.
- Murray RK, Granner DK, Rodwell VW. 2011. *Biokimia harper (27 ed.)*. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Ngatidjan. 2006. Metode laboratorium dalam toksikologi hewan mencit. *Metode uji toksisitas*. 13(1): 86-135.
- Nilasari, Agustin N, JB Suwasono Hendy, Tatik Wardiyati. (2013). Identifikasi Keragaman Morfologi Daun Mangga (*Mangifera indica L.*) Pada Tanaman Hasil Persilangan Antara Varietas Arumanis143 dengan Podang Urang Umur 2 Tahun. *Jurnal Produksi Tanaman*. 1(1): 61-69.
- Ningsih I.Y. (2015). Peran Studi Etnofarmasi Dalam Pencarian Tumbuhan Obat Yang Berpotensi Dikembangkan Sebagai Antidiabetes. *Jurnal Pharmacy*, Vol.12 No. 01. Hal. 38-49.
- Nugroho BA. *Pengaruh Diet Ekstrak Rumput Laut (Euchema sp) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Tikus Putih (Ratus Nurvegicus) yang diinduksi Aloksan*. [Skripsi]. Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro; 2004.
- Nugroho S. (2012). Pencegahan dan pengendalian diabetes mellitus melalui olahraga. *Medikora*. Vol. IX No.1 oktober 2012.
- Nurcahyanti, A. dwi retno. (2019). Mangifera And Impatiens From Sumatra : Phylogenetic Positions And Their Modes Of Action As Anticancer Agent. *Pharmacognosy Reviews*. 16–23. <https://doi.org/10.4103/phrev.phrev>.
- Oktarlina, R. Z. & Gumantara, M. P. B. (2017). Perbandingan Monoterapi dan Kombinasi Terapi Sulfonilurea-Metformin terhadap Pasien Diabetes Melitus Tipe 2. *Majority*. Vol. 6 No. 1. Hal. 55-59.
- Pande, A. and Tripathi, S. (2014). Concept Of Standardization, Extraction And Pre Phytochemical Screening Strategies For Herbal Drug. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry* 2014; 2 (5).

- Parvez, G. M. (2016). Pharmacological Activities of Mango (*Mangifera indica*): A Review. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, pp. 5(3): 01-07.
- PERKENI. *Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia*. Jakarta: PERKENI; 2011.
- PERKENI. 2015. *Konsensus Pengendalian dan Pencegahan Diabetes Mellitus Tipe 2 di Indonesia*, Jakarta, Indonesia: s.n.
- Permatasari, Sarah, Tri Cahyono, Ayuni Adawiyah, Riska Arba Ulfa. (2018). Pucuk daun manga (*Mangifera indica* L.) kultivar cengkir sebagai penurunan kadar glukosa darah. *Jurnal biologi dan pembelajaran biologi*. 3(2): 102-112.
- Petchi, R;Parasuraman, S; Vijaya, C; Glirish, D; Devika, G.S. (2011). Antidiabetic Effect of Kernel Seeds Extract of *Mangifera Indica*, *IJPB.*, 2(1);385-393.
- Pohan, A., Purwaningsih, E., Dwijayanti, A. (2013). Efek Kelasi Ekstrak Etanol Daun *Mangifera foetida* pada Feritin Serum Penderita Talesemia di RS Cipto Mangunkusumo. *J.I. Med Assoc.*, Vol. 1, No.1, Hal. 45-52.
- Pourcel, L., Routaboul, J. M., Cheyneir, V., Lepiniec, L., Debeaujon, I. 2012. Flavonoid Oxidation in plants : From Biochemical Properties to Physiological Functions. *Trends in plant Science* Vol 12(1). Pp. 23-36.
- Prakash, A. (2012). Antioksidant Activity. *Medallions Laboratories*. 19(2):1-4.
- Prameswari, O.M., & Widjanarko, S.B. (2014). Uji Efek Ekstrak Air Daun Pandan Wangi Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Dan Histopatologi Tikus Diabetes Mellitus. *Jurnal Pangan dan Agroindustri*, 2(2), 16-27.
- Pratama R.Y., Pranitasari N., Purwaningsari D. (2020). Pengaruh Ekstrak Daun Sirsak Terhadap Gambaran Histopatologi Pancreas *Rattus Norvegicus* Jantan Yang Diinduksi Aloksan. *Hang Buah Mrdical Jurnal*, Vol. 17 No. 2. Hal. 116-129.
- Prayudo A.N., Okky N., Setyadi, Antaresti. (2015). Koefisien Transfer Masa Kurkumin Dari Temulawak. *Jurnal ilmiah Widya Teknik*. Vol. 14 No. 01 mei 2015. Hal. 26-31.
- Purwa A.I. , Agustina R. (2018). Perbandingan Teknik Ekstraksi Maserasi Dengan Infusa Pada Pengujian Aktivitas Daya Hambat Daun Sirih Hijau

(*Piper betle L.*) Terhadap *Escherichia coli*. *Jurnal Farmasi Malahayati*. Volume 1 No.1. hal. 19-24.

- Putri, R.I. (2015). Faktor Determinan Nefropati Diabetik pada penderita Diabetes Melitus di RSUD DR.M.Soewandhie Surabaya. *Jurnal Berkal Epidemiologi*, 3, 109-121. Retrieved form <https://media.neliti.com/media/publications/76507-ID-none.pdf>.
- Rahal, A., Kumar. A., Singh, V., Yadav, B., Tiwari, R., Chakraborty, S., And Dharma, K., 2014. Oxidative Stress, Prooxidants And Antioxidant : The Interplay. *Journals Bmri (2) Hal. 102-110*.
- Rahayu, S., Kurniasih, N. and Amalia, V. (2015). Ekstraksi dan Identifikasi Senyawa Flavonoid dari Limbah Kulit Bawang Merah sebagai Antioksidan Alami. *al Kimiya*, 2(1), pp. 1–8.
- Rahman, T., Hosen, I., Islam, M. M. T., And Shekhar, H.U. (2012). Oxidative Stress And Human Health. *Advances In Bioscience And Biotechnology*, 3(7), 997-1019.
- Ramirez, N. M., Leticia, M. F., Francine, A. S., Joao, P. V. L., Maria, I. D. S. D., Renata, C. L. T., Jose, H. D. Q., Hercia, S. D. M., & Sonia, M. R. R. (2016). Extraction Of Mangiferin And Chemical Characterization And Sensorial Analysis Of Teas From *Mangifera indica* L. Leaves Of The Uba Variety. *Beverages*. 2(33): 1-13.
- Rees, D, A and Alcolado, J. C. (2005). Animal models of diabetes mellitus, *Diabetic Medicine*, 22 : 359-370.
- Restyana N.R. (2015). Diabetes Melitus Tipe 2. *Artikel Medical Faculty*. Lampung University.
- Retzepi, M. & Donos N. (2010). Invited Review, The Effect of Diabetes Mellitus on Osseous Healing. *Clinical Oral Implant Research*.21,673-68
- Rohilla, A., Ali, S. (2012). Alloxan Induced Diabetes: Mechanisms and Effect. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences Vol.3(2)*. Pp. 140-147.
- Royal Society of Chemistry. 2013. *The Merk Index : An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals*. Inggris : Royal Society of Chemistry.
- Saleh, S., El-maraghy, N., Reda, E., & Barakat, W. (2014). Modulation of Diabetes and Dyslipidemia in Diabetic Insulin-Resistant Rats by Mangiferin : Role of Adiponectin and TNF- α . *An Acad Bras Cienc*, 86(4), 1935–1947.

- Sa'adah, H. & Nurhasnawati H. (2015). Perbandingan Pelarut etanol dan Air Pada Pembuatan Ekstrak Umbi Bawang Tiwai (*Eleutherine americana Merr*) Menggunakan Metode Maserasi. *Jurnal Ilmiah Manuntung*, 1(2), 149-153, 2015.
- Sani, RN., Nisa, FC., dan Andriani, RD. (2014). Analisis rendemen dan skrining fitokimia ekstrak etanol mikroalga laut *Tetraselmis chuii*. *Jurnal Pangan dan Agroindustri*. vol 2(2): 121-126.
- Saifudin, Azis. 2014. *Senyawa Alam Metabolit Sekunder: Teori, Konsep, dan Teknik Pemurnian*. Yogyakarta: Deepublish.
- Setiawan. A.S., Elin. Y., Ketut. A., Hikmat. P., dan Primal. S. (2011). Efek Antidiabetes Kombinasi Ekstrak Bawang Putih (*Allium sativum Linn*) dan Rimpang Kunyit (*Curcuma domestica Val*) dengan Pembanding Glibenklamid pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2. *MKB*. Volume 43. No.1. Fakultas Kedokteran Gigi. Universitas Padjadjaran.
- Shah, K A, MB Patel, RJ Patel and PK. Parmar. (2010). *Mangifera indica* (Mango). *Pharmagon Rev*, 4(7): 42-48.
- Sri I.R. & Yenti, S. R. (2014). Pengaruh perbandingan pelarut etanol-air terhadap sokletasi daun gambir (*Uncaria gambir Roxb*). *Sagu*, pp. 1-7.
- Sumiarti. (2003). Pengujian Bioaktivitas Antidiabetes Melitus tumbuhan obat. *Cermin Dunia Kedokteran*. No.140, 2003.
- Suryantari SA, Satyarsa AB, Gumilang PG, Dewi NN. (2019). Potensi FuMA stem cells, kombinasi fukoidan dan Bone Marrow Stem Cells (BMSCs), sebagai penatalaksanaan mutakhir pada Infark Miokard Akut. *Intisari Sains Medis*. Volume 10(1), halaman : 174-180.
- Susanty & Fairus Bachmid. (2016). Perbandingan Metode Ekstraksi Maserasi dan Refluks terhadap Kadar Fenolik dari Ekstrak Tongkol Jagung (*Zea mays L.*). *KONVERSI*. Vol. 5 No. 2 hal. 87-93.
- Susanti, A. D., Ardiana, D., Gumelar, G. P., Bening, Y. G. (2012). Polaritas Pelarut Sebagai Pertimbangan Dalam Pemilihan Pelarut Untuk Ekstraksi Minyak Bekatul Dari Bekatul Varietas Ketan (*Oriza sativa glatinosa*). *Symposium Nasional RAPI XI FT UMS*. ISSN : 1412-9612.
- Susanti A.D., Dwi A., Gita G., Yosephin B.G. (2012). Polaritas Pelarut Sebagai Pertimbangan Dalam Pemilihan Pelarut Untuk Ekstraksi Minyak Bekatul Dari Bekatul Varietas Ketan (*Oriza Sativa Glatinosa*). *Jurnal Symposium Nasional RAPI XI FT UMS-2012*. Hal. 8-14.

- Szkudelski, T. (2001). The Mechanism Of Alloxan and Streptozotocin Action In B Cells Of The Rat Pancreas. *Physiological Research*, pp. 537–546. doi: 10.1111/j.1464- 5491.2005.01499.x.
- Tandra, H. 2013. *Life Healthy With Diabetes*. Yogyakarta : Rapha.
- Tatto, D., Niluh, P. D., & Feiverin, T. (2017). Efek Antihiperkolesterol Dan Antihiperqlikemik Ekstrak Daun Ceremai (*Phyllanthus acidus* (L.) Skeels) Pada Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Hiperkolesterol Diabetes. *Jurnal Farmasi Galenika*. 3(2): 157-164. ISSN: 2442-8744.
- Tibrani M.M. (2012). Kadar insulin plasma mencit yang dikondisikan diabetes mellitus setelah pemberian ekstrak air daun nimba. *Jurnal Seminar Nasional Penelitian*. Hal. 113-120.
- Tolistiawaty, I., Widjaja, J., Sumolang, P. P. F. & Octaviani. (2014). Gambaran kesehatan pada mencit (*Mus Musculus*). *Jurnal Vektor Penyakit*, 8(1), pp. 27-32.
- Trisnawati S, Widarsa T, Suastika K. 2013. Faktor Risiko Diabetes Mellitus Tipe 2 Pasien Rawat Jalan Di Puskesmas Wilayah Kecamatan Denpasar Selatan. Udayana University. *Repository*.
- Vega, J. A. I., Jose, A. M. G., Manuel, S. G., Gabriel, B. C., Sara, M. S. D., Maria, T. S. M., Angel, M. G., Rogelio, P. B., Eduardo, M. B., & Eduardo, M. S. (2017). Evidence Of Some Natural Product With Antigenotoxic Effects Part 1: Fruits And Polysaccharides. *Journal Nutrients*. 9(102): 1-27.
- Velayutham R, Sankaradoss N, and Ahamed KF. (2012). Protective Effect Of Tannins From Ficus Racemosa In Hypercholesterolemia And Diabetes Induced Vascular Tissue Damage In Rats. *Asian Pacific J. Trop. Med*. 5(5):367-73.
- Viollet, B., B. Guigas, N. S. Garcia, J. Leclerc, M. Foretz, dan F. Andreelli. (2012). Cellular and Molecular Mechanism of Metformin: an Overview. *Clinical Science*. 122: 253-270.
- Wahyulianingsih, Handayani, S., & Malik, A. (2016). Penetapan kadar Flavonoid Total Ekstrak Daun Cengkeh (*Syzygium aromaticum* (L.) Merr dan Perry). *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*, 3(2), 189.
- Wardani A.K & Isfandiari M.A. (2014). Hubungan Dukungan Keluarga dan Pengendalian Kadar Gula Darah dengan Gejala Komplikasi Mikrovaskuler. *Jurnal Berkala Epidemiologi*, Volume 2 Nomor 1, Januari 2014, hlm. 1-12.

- WHO. 2012. *WHO traditional medicine strategy*. Geneva : WHO.
- Wicaksono, B., Sugiyanta, & A. Purwandhono. 2014. *Efek Ekstrak Buah Pare (Momordica charantia) dan Metformin terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Wistar yang Diinduksi Aloksan: Perbandingan Terapi Kombinasi dan Terapi Tunggal*. Artikel Ilmiah Hasil Penelitian Mahasiswa. Fakultas Kedokteran, Universitas Jember.
- World Health Organization (WHO), Februari 2019.
- WHO. (2014). Department of Noncommunicable Disease Surveillance Geneva. Definition, Diagnosis and Classification of DM and its Complications. Report of a WHO Consultation Part 1: *Diagnosis and Classification of DM*. Vol. 56: 32-36.
- World Health Organization. 2016. Global Report on Diabetes. France: World Health Organization. <http://www.who.int/diabetes/globalreport/en/>. [Sitasi: 29 Mei 2017].
- Xiao, Q., C., Qin, L., Fan, Z. (2005). Microwave Assited Extraction of Polysaccharides From Solanum Nigrum, *Journal of Central and South University Technology*, 12(5) : 556-560.
- Yuda IKA, Anthara MS, Dharmayudha AAGO. (2013). Identifikasi Golongan Senyawa kimia Ekstrak etanol Buah Pare (*Momordica charantia*) dan Pengaruhnya Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Tikus Putih Jantan (*Rattus novergicus*) yang Diinduksi Aloksan. *Bul. Vet. Udayana*. 5(2): 87-95.
- Zakiyah, Indriyani S., Hakim Luchman. (2013). Pemetaan Sebaran Dan Karakter Populasi Tanaman Buah Di Sepanjang Koridor Jalur Wisata Desa Kemiren, Tamansuruh, dan Kampung Anyar, Kabupaten Bamyuwangi. *Journal Of Indonesian Tourism and Development*. Vol. 1, No(2) : 47-96.
- Zhai S, Georgy A, Liang Z, Zhi J. 2016. Pharmacokinetic and Pharmacodynamics Drug Interaction Study Of Piragliatin, A Glucokinase Activator, And Glyburide, A Sulfonylurea, In Type 2 Diabetic Patients. *Clin. Pharmacol. in Drug Development*. Vol; 5(6):552-6.
- Zhang, X. et al. (2014). Analysis By RPHPLC Of Magiferin Comp Correlation Between Medicinal Loranthus And Their Mangi Host ' *Journal of Chromatographic Science*, Volume 52, pp. 1-4.

LAMPIRAN

Lampiran 1. Surat Determinasi tanaman daun mangga (*Mangifera indica* L.)

Kode Dokumen : FR-AUK-064
Revisi : 0

KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN
POLITEKNIK NEGERI JEMBER
UPT. PENGEMBANGAN PERTANIAN TERPADU
Jalan Mastrip Kotak Pos 164 Jember - 68101 Telp. (0331) 333532 - 333534 Fax. (0331) 333531
E-mail : Polije@polije.ac.id Web Site : <http://www.Polije.ac.id>

SURAT KETERANGAN IDENTIFIKASI TANAMAN

No: 081/PL17.8/SP/2020

Menindaklanjuti surat dari Ketua STIKES dr. Soebandi Program Studi S1 Farmasi No: 1496/SDS/U.AF/X/2020 perihal Permohonan Identifikasi Tanaman dan berdasarkan hasil pengamatan pada spesimen tumbuhan yang dikirimkan ke UPT. Pengembangan Pertanian Terpadu, Politeknik Negeri Jember oleh:

Nama : Angger Dwi Lestari
NIM : 17040005
Jur/Fak/PT : Prodi S1 Farmasi/ STIKES dr. Soebandi

maka dapat disampaikan hasilnya bahwa spesimen tersebut di bawah ini (terlampir) adalah:
Kingdom/Regnum: Plantae; Devisio: Spermatophyta; Sub Devisio: Magnoliophyta; Kelas: Magnoliopsida; Sub Kelas: Risidae; Ordo: Sapindales; Famili: Anacardiaceae; Genus: Mangifera; Spesies: Mangifera indica, L.

Demikian surat keterangan ini dibuat untuk digunakan sebagaimana mestinya.

Jember, 24 Nopember 2020
Ka. UPT. Pengembangan Pertanian Terpadu

Ir. Budi Prasetyo, S.Pt, MP, IPM
NIP. 197106212004121001

Lampiran 2. Surat layak etik

KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN
HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE
STIKES DR. SOEBANDI JEMBER
STIKES DR. SOEBANDI JEMBER

KETERANGAN LAYAK ETIK
DESCRIPTION OF ETHICAL EXEMPTION
"ETHICAL EXEMPTION"

No.023/ SDS / KEPK / III / 2021

Protokol penelitian yang diusulkan oleh :
The research protocol proposed by

Peneliti utama : ANGER DWI LESTARI
Principal In Investigator

Nama Institusi : STIKES Dr.SOEBANDI Jember

Dengan judul:
Title
" Pengaruh Pemberian ekstrak Etanol daun Mangifera indica L. Daerah Banyuwangi terhadap Kadar Glukosa Darah Mus musculus diabetes dengan Induksi aloksan"

Dinyatakan layak etik sesuai 7 (tujuh) Standar WHO 2011, yaitu 1) Nilai Sosial, 2) Nilai Ilmiah, 3) Pemerataan Beban dan Manfaat, 4) Risiko, 5) Bujukan/Eksploitasi, 6) Kerahasiaan dan Privacy, dan 7) Persetujuan Setelah Penjelasan, yang merujuk pada Pedoman CIOMS 2016. Hal ini seperti yang ditunjukkan oleh terpenuhinya indikator setiap standar.

Declared to be ethically appropriate in accordance to 7 (seven) WHO 2011 Standards, 1) Social Values, 2) Scientific Values, 3) Equitable Assessment and Benefits, 4) Risks, 5) Persuasion/Exploitation, 6) Confidentiality and Privacy, and 7) Informed Consent, referring to the 2016 CIOMS Guidelines. This is as indicated by the fulfillment of the indicators of each standard.

Pernyataan Laik Etik ini berlaku selama kurun waktu tanggal 02 Maret 2021 sampai dengan tanggal 02 Maret 2022.

This declaration of ethics applies during the period March 02, 2021 until March 02, 2022

March 02, 2021
Research and Clerk person,


KESTIANITA PETRI, S.Kep., Ns., M.Kep

Lampiran 3. Perhitungan

1. Perhitungan hasil rendemen

Bobot simplisia awal = 200 gram

Berat botol kosong = 192,48 gram

Berat kosong+ekstrak = 224,36 gram

Bobot ekstrak akhir = 224,36 gram – 192,48 gram

$$= 31,88 \text{ gram}$$

$$\% \text{ Rendemen} = \frac{\text{bobot ekstrak akhir}}{\text{bobot simplisia awal}} \times 100\%$$

$$= \frac{31,88 \text{ gram}}{200} \times 100\%$$

$$= 15,94 \%$$

2. Perhitungan dosis

Perhitungan dosis aloksan 4,2 mg/20 g BB

Missal BB mencit = 20 gram

Syarat volume maksimum larutan sediaan uji yang diberikan pada mencit secara i.p = 1 ml

Volume larutan yang dibuat = 10 ml

- Aloksan untuk 1 kg BB :

$$\text{Berat aloksan} = \frac{4,2 \text{ mg} \times 1000 \text{ g}}{20 \text{ g}} = 210 \text{ mg/kg BB}$$

- Volume yang diberi untuk 1 ekor mencit (20 gram)

$$= \frac{4,2 \text{ mg} \times 10 \text{ ml}}{210 \text{ mg}} = 0,2 \text{ ml}$$

- Aloksan untuk 1 ekor mencit 4,2 mg/0,2 ml

- Volume yang dibutuhkan = \sum mencit x v. pemberian tiap 1 ekor mencit

$$= 25 \text{ ekor} \times 0,2 \text{ ml}$$

$$= 5 \text{ ml}$$

$$\text{Aloksan yang ditimbang} = \frac{4,2 \text{ mg} \times 5 \text{ ml}}{0,2 \text{ ml}} = 105 \text{ mg}$$

$$\text{Untuk sediaan 10 ml} = \frac{105 \text{ mg} \times 10 \text{ ml}}{5 \text{ ml}} = 210 \text{ mg}$$

Jadi aloksan yang ditimbang 210 mg dilarutkan ke larutan fisiologi NaCl 0,9% sampai 10 ml.

Perhitungan metformin dosis 3,9 mg/20 g BB mencit

Missal BB mencit = 20 gram

Syarat maksimum larutan sediaan uji yang diberikan pada hewan coba mencit secara oral = 1 ml

- Dosis metformin untuk 1 kg = $\frac{3,9 \text{ mg} \times 1000 \text{ g}}{20 \text{ g}} = 195 \text{ mg/kg}$ BB mencit

Larutan yang dibuat = 30 ml

- Dosis yang diberikan dalam volume 0,2 ml/20 g BB mencit

$$\text{Jumlah metformin yang digunakan} = \frac{3,9 \text{ mg} \times 30 \text{ ml}}{0,2 \text{ ml}} = 585 \text{ mg} = 0,585 \text{ gram}$$

Penimbangan tablet (gram)

1=0,62 6= 0,60

2=0,61 7=0,59

3=0,58 8= 0,61

4=0,60 9=0,61

5=0,59 10=0,61

Berat rata-rata tablet = 0,602 gram

1 tab metformin mengandung 500 mg metformin HCl, maka metformin yang ditimbang :

$$\text{Jika dalam tablet} = \frac{585 \text{ mg} \times 1 \text{ tab}}{500 \text{ mg}} = 1,17 \text{ tab} \sim 2 \text{ tab}$$

$$\text{Jika dalam serbuk} = \frac{585 \text{ mg} \times 602 \text{ mg}}{500 \text{ mg}} = 704,34 \text{ mg} = 0,70434 \text{ gram}$$

Jadi serbuk metformin yang ditimbang untuk dosis 3,9 mg/20 g BB yaitu 704,34 mg disuspensikan dalam CMC Na 0,5 % sampai 30 ml

Perhitungan CMC Na 0,5 %

Sediaan CMC Na 0,5 % = 0,5 gram/100 ml

Sediaan maksimum yang diberikan ke mencit secara oral = 1 ml, maka ;

$$\text{Dosis CMC Na} = \frac{0,5 \text{ gram} \times 1 \text{ ml}}{100 \text{ ml}} = 0,005 \text{ g} = 5 \text{ mg/kg BB}$$

$$\begin{aligned} \text{Volume sediaan yang diberikan untuk 20 g BB mencit} &= \frac{20 \text{ gram} \times 1 \text{ ml}}{1000 \text{ gram}} \\ &= 0,2 \text{ g/20 g BB mencit} \end{aligned}$$

Volume yang diberikan untuk 1 mencit 0,2 ml/20 g BB mencit

Perhitungan Dosis ekstrak Etanol daun mangga

1. Perhitungan ekstrak Etanol Dosis 2 mg/20 g BB

Missal BB mencit = 20 gram

Jumlah mencit yang diberi suspensi ekstrak ini = 5 mencit

Lama pemberian 14 hari

$$\text{Dosis ekstrak untuk 1 kg BB} = \frac{2 \text{ mg} \times 1000 \text{ g}}{20 \text{ g}} = 100 \text{ mg/kg BB mencit}$$

Volume yang diberikan untuk 1 mencit (20 g BB) = 0,2 ml

- Volume yang dibutuhkan
= \sum mencit x v. pemberian tiap 1 ekor mencit x lama pemberian
= 5 ekor x 0,2 ml x 14 hari
= 14 ml
- Larutan stok yang dibuat 30 ml
- Ekstrak yang ditimbang = $\frac{2 \text{ mg} \times 30 \text{ ml}}{0,2 \text{ ml}} = 300 \text{ mg}$

Jadi ekstrak yang ditimbang untuk dosis ekstrak etanol 2 mg/20 g BB mencit yaitu 300 mg didispersikan ke CMC Na 0,5% sampai 30 ml.

2. Perhitungan ekstrak Etanol Dosis 4 mg/20 g BB

Missal BB mencit = 20 gram

Jumlah mencit yang diberi suspensi ekstrak ini = 5 mencit

Lama pemberian 14 hari

$$\text{Dosis ekstrak untuk kg BB} = \frac{4 \text{ mg} \times 1000 \text{ g}}{20 \text{ g}} = 200 \text{ mg/kg BB}$$

Volume yang diberikan untuk 1 mencit (20 g BB) = 0,2 ml

- Volume yang dibutuhkan
= \sum mencit x v. pemberian tiap 1 ekor mencit x lama pemberian
= 5 ekor x 0,2 ml x 14 hari
= 14 ml
- Larutan stok yang dibuat 30 ml
- Ekstrak yang ditimbang = $\frac{4 \text{ mg} \times 30 \text{ ml}}{0,2 \text{ ml}} = 600 \text{ mg}$

Jadi ekstrak yang ditimbang untuk dosis ekstrak etanol 4 mg/20 g BB mencit yaitu 600 mg didispersikan ke CMC Na 0,5% sampai 30 ml.

3. Perhitungan ekstrak Etanol Dosis 8 mg/20 g BB

Missal BB mencit = 20 gram

Jumlah mencit yang diberi suspensi ekstrak ini = 5 mencit

Lama pemberian 14 hari

$$\text{Dosis ekstrak untuk kg BB} = \frac{8 \text{ mg} \times 1000 \text{ g}}{20 \text{ g}} = 400 \text{ mg/kg BB}$$

Volume yang diberikan untuk 1 mencit (20 g BB) = 0,2 ml

- Volume yang dibutuhkan
= \sum mencit x v. pemberian tiap 1 ekor mencit x lama pemberian
= 5 ekor x 0,2 ml x 14 hari
= 14 ml

- Larutan stok yang dibuat 30 ml
- Ekstrak yang ditimbang = $\frac{8 \text{ mg} \times 30 \text{ ml}}{0,2 \text{ ml}} = 1.200 \text{ mg} = 1,2 \text{ gram}$

Jadi ekstrak yang ditimbang untuk dosis ekstrak etanol 8 mg/20 g BB mencit yaitu 1.200 mg didispersikan ke CMC Na 0,5% sampai 30 ml.

Lampiran 4. Hasil kadar glukosa darah

Kelompok	Mencit ke-	Kadar glukosa darah mencit (mg/dL)					Penurunan kadar glukosa darah (%)
		Hari ke-0	Hari ke-3	Hari ke-7	Hari ke-14	Hari ke-21	
Normal	1	130	118	129	120	115	10,85
	2	80	88	125	120	98	21,6
	3	95	120	146	129	96	34,25
	4	120	165	125	146	112	10,4
Negatif	1	129	383	470	521	555	-18,09
	2	130	257	415	459	500	-20,48
	3	143	494	503	553	580	-15,31
	4	85	196	492	529	545	-10,77
Positif	1	111	180	350	184	90	74,29
	2	105	510	545	232	120	77,98
	3	108	308	500	145	88	82,4
	4	85	510	552	225	112	79,71
Ekstrak etanol dosis I (2 mg/20 g BB)	1						
		83	423	503	427	299	40,56
	2	76	470	490	414	245	50
	3	98	235	396	219	205	48,23
Ekstrak etanol dosis II (4 mg/20 g BB)	4	129	383	495	394	216	56,36
	1						
		93	498	530	309	176	66,79
	2	130	500	518	316	182	64,86
Ekstrak etanol dosis III (8 mg/20 g BB)	3	88	459	520	245	150	71,15
	4	96	493	480	320	103	78,54
	1						
		102	222	325	202	106	67,38
Ekstrak etanol dosis III (8 mg/20 g BB)	2	135	304	409	276	92	77,51
	3	105	510	564	360	140	75,18
	4	77	479	552	334	120	78,26

Lampiran 5. Data berat badan mencit

Hari ke-	Mencit ke-	Berat badan mencit (gram)					
		Kelompok Normal	Kelompok negatif	Kelompok positif	Ekstrak etanol dosis I (2 mg/20 g BB)	Ekstrak etanol dosis II (4 mg/20 g BB)	Ekstrak etanol dosis III (8 mg/20 g BB)
0	1	25.3	25.94	29.01	28.7	27.38	30.07
	2	27.57	29.03	28.44	26.49	30.11	27.52
	3	26.3	27.96	29.25	26.5	29.84	26.65
	4	29.22	25.23	27.31	25.41	29.31	25.23
3	1	26.83	24.55	27.72	27.3	26.7	28.09
	2	27.73	28.9	27.1	24.26	28.2	26.81
	3	26.8	26.44	27.77	25.7	27.41	25.97
	4	30.8	24.6	25.9	23.59	27.1	23.14
7	1	27.2	23.78	25.73	25.64	24.56	27.75
	2	28	26.67	24.96	23.74	26.67	24.9
	3	27.1	24.5	26.1	24.12	25.21	23.62
	4	30.4	23.12	22.24	21.2	24.89	22.22
14	1	27.5	22.12	26	26.11	25.43	25.49
	2	28.4	24.3	25.3	23.2	26.15	26
	3	28.13	23.11	26.5	26.12	26.22	24.4
	4	30.71	21.9	24.4	23.24	25	24.59
21	1	28	19.6	26.05	27	27.23	26.23
	2	29	21.34	25.29	24.8	25.94	25.95
	3	28.6	20.4	26.45	25.36	25.78	25.06
	4	31.1	19.1	24.32	24.32	25.45	25.3

Lampiran 6. Hasil Uji statistik

Uji Normalitas

		Tests of Normality					
		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Kelompok	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
KGD	Normal	.273	4	.	.871	4	.302
	Negatif	.178	4	.	.976	4	.879
	Positif	.178	4	.	.992	4	.968
	Ekstrak Etanol Dosis 2 mg/20 g BB	.216	4	.	.981	4	.907
	Ekstrak Etanol dosis 4 mg/20 g BB	.220	4	.	.928	4	.582
	Ekstrak etanol dosis 8 mg/20 g BB	.298	4	.	.832	4	.174

a. Lilliefors Significance Correction

Uji Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances

KGD

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.692	5	18	.187

Uji ANOVA

ANOVA

KGD

	Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	28230.801	5	5646.160	130.653	.000
Within Groups	777.869	18	43.215		
Total	29008.669	23			

Uji Post Hoc

Multiple Comparisons

Dependent Variable: KGD

LSD

(I) kelompok	(J) kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Normal	Negatif	35.43750 [*]	4.64838	.000	25.6716	45.2034
	Positif	-59.32000 [*]	4.64838	.000	-69.0859	-49.5541
	Ekstrak Etanol Dosis 2 mg/20 g BB	-29.51250 [*]	4.64838	.000	-39.2784	-19.7466
	Ekstrak Etanol dosis 4 mg/20 g BB	-51.06000 [*]	4.64838	.000	-60.8259	-41.2941
	Ekstrak etanol dosis 8 mg/20 g BB	-55.30750 [*]	4.64838	.000	-65.0734	-45.5416
Negatif	Normal	-35.43750 [*]	4.64838	.000	-45.2034	-25.6716
	Positif	-94.75750 [*]	4.64838	.000	-104.5234	-84.9916
	Ekstrak Etanol Dosis 2 mg/20 g BB	-64.95000 [*]	4.64838	.000	-74.7159	-55.1841
	Ekstrak Etanol dosis 4 mg/20 g BB	-86.49750 [*]	4.64838	.000	-96.2634	-76.7316
	Ekstrak etanol dosis 8 mg/20 g BB	-90.74500 [*]	4.64838	.000	-100.5109	-80.9791
Positif	Normal	59.32000 [*]	4.64838	.000	49.5541	69.0859
	Negatif	94.75750 [*]	4.64838	.000	84.9916	104.5234
	Ekstrak Etanol Dosis 2 mg/20 g BB	29.80750 [*]	4.64838	.000	20.0416	39.5734
	Ekstrak Etanol dosis 4 mg/20 g BB	8.26000	4.64838	.092	-1.5059	18.0259
	Ekstrak etanol dosis 8 mg/20 g BB	4.01250	4.64838	.399	-5.7534	13.7784
Ekstrak Etanol Dosis 2 mg/20 g BB	Normal	29.51250 [*]	4.64838	.000	19.7466	39.2784
	Negatif	64.95000 [*]	4.64838	.000	55.1841	74.7159
	Positif	-29.80750 [*]	4.64838	.000	-39.5734	-20.0416
	Ekstrak Etanol dosis 4 mg/20 g BB	-21.54750 [*]	4.64838	.000	-31.3134	-11.7816
	Ekstrak etanol dosis 8 mg/20 g BB	-25.79500 [*]	4.64838	.000	-35.5609	-16.0291
Ekstrak Etanol	Normal	51.06000 [*]	4.64838	.000	41.2941	60.8259

dosis 4 mg/20 g BB	Negatif	86.49750*	4.64838	.000	76.7316	96.2634
	Positif	-8.26000	4.64838	.092	-18.0259	1.5059
	Ekstrak Etanol	21.54750*	4.64838	.000	11.7816	31.3134
	Dosis 2 mg/20 g BB					
	Ekstrak etanol dosis 8 mg/20 g BB	-4.24750	4.64838	.373	-14.0134	5.5184
Ekstrak etanol Normal		55.30750*	4.64838	.000	45.5416	65.0734
dosis 8 mg/20 g BB	Negatif	90.74500*	4.64838	.000	80.9791	100.5109
	Positif	-4.01250	4.64838	.399	-13.7784	5.7534
	Ekstrak Etanol	25.79500*	4.64838	.000	16.0291	35.5609
	Dosis 2 mg/20 g BB					
	Ekstrak Etanol dosis 4 mg/20 g BB	4.24750	4.64838	.373	-5.5184	14.0134

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Lampiran 7. Surat keaslian Hewan Uji

MENYEDIAKAN : TIKUS PUTIH JENIS MENCIT , JENIS RATTUS NOVERGICUS / GALUR
WISTAR. UNTUK PRAKTEK LABORATORIUM DAN MAKANAN REPTIL SEGALA UKURAN
Bpk.PURNOMO
ALAMAT : SUMBER SEKAR RT 02. RW 03 KECAMATAN DAU KABUPATEN MALANG
JAWA TIMUR

KETERANGAN

YANG BERTANDA TANGAN DI BAWAH INI :

NAMA PETERNAK : PURNOMO
ALAMAT : SUMBER SEKAR RT 02 RW 03 - DAU - MALANG

MENERANGKAN DENGAN SEBENAR BENARNYA BAHWA , TELAH MENJUAL TIKUS PUTIH.

JENIS / SPESIES : MENCIT / BALB-C
UMUR : 8 MINGGU
BERAT : 20 gr
JENIS KELAMIN : JANTAN
STATUS KESEHATAN : SEHAT NORMAL / TIDAK ADA KELAINAN .

DEMIKIANLAH KETERANGAN DARI SAYA SELAKU PETERNAK DAN SEBAGAI PENJUAL.

MALANG, 15-03-21

HORMAT SAYA



Lampiran 8. Dokumentasi penelitian

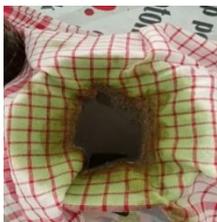
Alat dan bahan penelitian



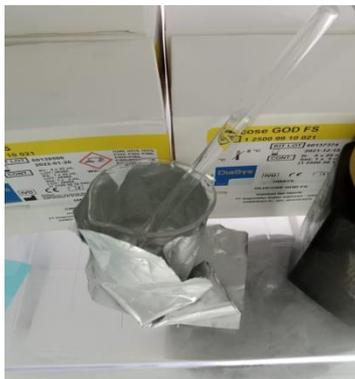
Hewan coba mencit



Pembuatan ekstrak



Pembuatan sediaan uji



Perlakuan hewan coba



Pengecekan kadar glukosa darah pada mencit



CURRICULUM VITAE



Nama : Angger Dwi Lestari
Tempat, Tanggal Lahir : Lumajang, 23 Juni 1998
Jenis kelamin : Perempuan
Kewarganegaraan : Indonesia
Agama : Islam
Status : Belum kawin
Alamat : Jl. Veteran Desa kunir kidul RT.02/Rw.02
lumajang
No.telp : 082234825634
Email : anggerdwilestari76@gmail.com

DATA PENDIDIKAN

2003-2005 : Pernah bersekolah di TK Dharma Wanita Lumajang
2005-2011 : Pernah bersekolah di SDN 01 Kunir Lumajang
2011-2014 : Pernah bersekolah di SMPN 01 Kunir Lumajang
2014-2017 : Pernah bersekolah di SMAN Kunir Lumajang
2017-sekarang : Menempuh S1 Farmasi di Stikes dr.Soebandi Jember