Penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat sebagai bahan informasi bagi masyarakat, khususnya penderita diabetes mellitus tentang efek pemberian rebusan daun mimba *(Azadirachta indica)* terhadap penurunan kadar glukosa darah serta menambah wawasan dan pengetahuan bagi peneliti dalam melakukan penelitian ilmiah.

BAB II
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Deskripsi Tanaman Mimba

Nama ilmiah tanaman mimba adalah *Azadirachta indica.* Mimba berasal dari Asia Tenggara, termasuk Indonesia dan tumbuh di berbagai negara di seluruh dunia. Daerah Jawa Barat, Jawa Timur, Madura. Tinggi pohon mimba bisa mencapai 20 meter. Tumbuh subur, baik di tanah yang gembur maupun di daerah yang tandus. Tanaman ini membutuhkan matahari penuh. (Sudewo, 2004)

2.1.1 Nama Lain dan Nama Daerah

Di Indonesia daun mimba memiliki nama yang berbeda-beda sesuai dengan tempat tumbuhnya, yaitu: mimba (Sumatera); Imba, mimba (Jawa); Neem tree, margosier (Inggris); Membha, mempheuh (Madura); Alembha, intaran, mimba (Bali); Azad Diracht (Persia); Neeb (Arab). (Santoso, 2013)

2.1.2 Sistematika Tumbuhan

Sistematika tumbuhan daun mimba adalah sebagai berikut:

Divisio : Spermatophyta
Subdivisio : Angiospermae
Klass : Dicotyledonae
Ordo : Rutales
Familia : Meliaceae
Genus : Azadirachta
Species : *Azadirachta indica*

2.1.3 Morfologi Tumbuhan

Batang : Mimba berbatang dengan tinggi dapat mencapai 20 meter, kulit tebal, batang agak kasar. Batangnya agak bengkok dan pendek, oleh karena itu kayunya tidak terdapat dalam ukuran besar. (Sudewo, 2004)

Daun : Daun majemuk menyirip genap. Anak daun berjumlah genap diujung tangkai, dengan jumlah helaian 8-16, tepi daun bergerigi. Bangun anak ujung daun memanjang, pangkal dan ujung anak daun runcing. Panjang anak daun 3-10,5 cm. Helaian anak daun berwarna coklat kehijauan. Panjang helaian daun 5cm, lebar 3cm, sampai 4cm.

Ujung daun meruncing, pangkal daun miring, tepi daun bergerigi kasar. Tulang daun menyirip, tulang cabang umumnya hampir sejajar satu dengan lainnya.

Buah : Panjang buah 1 cm. Buah mimba dihasilkan dalam satu sampai dua kali setahun, berbentuk oval, bila masak daging buahnya berwarna kuning.

Biji : Ditutupi kulit keras berwarna coklat dan didalamnya melekat kulit buah berwarna putih.



Gambar 1. Daun Mimba

2.1.4 Kandungan Kimia

Daun mimba mempunyai beberapa kandungan senyawa kimia, yaitu: flavonoida, triterpenoid, glikosida. (Sudewo, 2004)

2.2 Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus adalah suatu gangguan kronis yang khususnya menyangkut metabolisme glukosa di dalam tubuh, tetapi metabolisme lemak dan protein juga terganggu. Penyebabnya adalah kekurangan hormon insulin, yang berfungsi memanfaatkan glukosa sebagai sumber energi dan mensintesa lemak. Akibatnya, glukosa bertumpuk di dalam darah (hiperglikemia) dan akhirnya diekskresikan lewat kemih tanpa digunakan. (Tjay dan Rahardja, 2002)

2.2.1 Klasifikasi Diabetes Millitus

1. **Diabetes mellitus tipe 1, IDDM atau jenis remaja (*juvenile*)**

Pada tipe diabetes mellitus tipe 1 terdapat destruksi dari sel beta pankreas, sehingga tidak memproduksi insulin lagi dengan akibat sel-sel tidak dapat menyerap glukosa dari darah. Karena itu kadar glukosa darah meningkat di atas 10 mmol/l (1800 mg glukosa/l darah), yakni nilai ambang ginjal, sehingga glukosa berlebihan dikeluarkan lewat urin bersama banyak air (glycosuria). Dibawah kadar tersebut, glukosa ditahan oleh tubuli ginjal. (Tjay dan Rahardja, 2002)

2. **Diabetes mellitus tipe 2, NIDDM atau jenis dewasa (*maturity onset*)**

Umumnya penyakit ini diderita orang pada usia di atas 40 tahun dengan insidensi lebih besar pada orang gemuk (overweight, dengan BMI >27) dan pada usia lanjut. Orang-orang yang hidupnya makmur, culas, dan kurang gerak badan lebih besar lagi resikonya. Penyebabnya adalah akibat proses menua banyak pasien jenis ini mengalami penyusutan sel beta yang progresif serta penumpukan amiloid sekitar sel-sel beta. Sel beta yang tersisa pada umumnya masih aktif, tetapi sekresi insulinnya semakin berkurang. Selain itu kepekaan reseptornya menurun. Hipofungsi sel beta ini bersama resistensi insulin yang meningkat mengakibatkan gula darah meningkat. (Tjay dan Rahardja, 2002)

Perbandingan Perbedaan Diabetes Mellitus Tipe 1 dan 2

Perbandingan dalam beberapa hal	DM Tipe 1	DM Tipe 2
Awal muncul	Awalnya masa kanak-kanak dan remaja, namun ada juga pada masa dewasa < 40 tahun	Pada usia tua, umumnya > 40 tahun
Keadaan klinis saat diagnosis	Berat	Ringan
Kadar insulin darah	Rendah, tidak ada	Cukup tinggi, normal
Berat badan	Biasanya kurus	Gemuk atau normal
Pengelolaan yang disarankan	Terapi insulin, diet, olahraga	Diet, olahraga, hipoglikemik oral

(Dirjen Bina Farmasi dan Alkes, 2005)

2.2.2 Gejala Klinik

Penderita diabetes mellitus dapat diketahui gejala-gejalanya sebagai berikut, yaitu memiliki sejarah penyakit diabetes dalam keluarga, mengantuk, gatal-gatal, pandangan buram, berat badan berlebih, mati rasa atau rasa sakit pada anggota tubuh bagian bawah, muda lelah, infeksi kulit khususnya pada kaki, kencing terus-menurus, haus yang tidak seperti biasanya, rasa lapar yang tinggi, turunnya berat badan secara cepat, mudah marah serta mudah muntah.

Seseorang tidak perlu merasakan semua tanda-tanda di atas, tetapi satu atau dua gejala sudah dapat dijadikan indikator.

Penyakit diabetes mellitus ditandai dengan gejala 3P yaitu: poliuria (banyak berkemih), polidipsia (banyak minum) dan polifagia (banyak makan). Gejala ini terutama timbul pada diabetes tipe I. Diabetes tipe 2 gejala yang dikeluhkan umumnya hampir tidak ada. Diabetes tipe 2 sering kali muncul tanpa diketahui dan penanganan baru dimulai beberapa tahun kemudian setelah penyakit sudah berkembang dan komplikasi sudah terjadi. Penderita diabetes tipe 2 umumnya lebih muda terkena infeksi, sukar sembuh dari luka daya penglihatan semakin buruk dan umumnya menderita hipertensi, hiperlipedimia, obesitas dan juga komplikasi pada pembuluh darah dan saraf. (Dirjen Bina Kefarmasian dan Alkes, 2005)

2.2.3 Faktor Penyebab Diabetes Mellitus

1. Kelainan Genetik

   Diabetes dapat diturunkan menurut silsilah keluarga yang mengidap diabetes. Ini terjadi karena DNA pada penderita diabetes mellitus akan ikut diinformasikan pada gen berikutnya terkait penurunan produksi insulin.

2. Usia

   Umumnya manusia yang mengalami penurunan fisiologis yang selama dramatis menurun dengan cepat pada usia setelah 40 tahun. Penurunan ini yang akan beresiko pada penurunan fungsi sel-sel penghasil insulin.

3. Pola Makan

   Stress kronis cenderung membuat seseorang mencari makanan cepat saji yang kaya akan pengawet, lemak dan gula. Makanan ini berpengaruh besar terhadap kerja pankreas.

4. Obesitas

   Obesitas berpengaruh terhadap penurunan produksi insulin. Hal ini disebabkan karena peningkatan beban metabolisme glukosa pada penderita obesitas untuk mencukupi energi sel yang terlalu banyak.

5. Infeksi

Masuknya bakteri atau virus ke dalam sel-sel pankreas akan berakibat rusaknya sel-sel pankreas. Kerusakan ini berakibat pada penurunan fungsi pankreas.

2.2.4 Terapi Diabetes Mellitus

Terapi insulin merupakan satu keharusan bagi penderita diabetes mellitus tipe 1, sel-sel beta Langerhans kelenjar pankreas rusak, sehingga tidak lagi dapat memproduksi insulin. Sebagai penggantinya, maka penderita diabetes mellitus tipe 1 harus mendapat insulin eksogen untuk membantu agar metabolisme karbohidrat di dalam tubuhnya dapat berjalan normal. (Dirjen Bina Farmasi dan Alkes, 2005)

1. Terapi Obat Hipoglikemik Oral

Berdasarkan mekanisme kerjanya, obat-obatan hipoglikemik oral dapat dibagi menjadi 3 golongan, yaitu:

a. Obat-obatan yang meningkatkan sekresi insulin, meliputi obat hipoglikemik oral golongan selfonilurea dan glinida (meglitinida dan turunan fenilanin). Contoh senyawa golongan sulfonilurea adalah glibenklamid, glipizida, glikazida, glimepirida, glikuidon. Sedangkan contoh senyawa glinida adalah repaglinide dan nateglinide. Mekanisme kerja dari golongan ini adalah merangsang sekresi insulin di kelenjar pankreas.

b. Sensitizer insulin (obat-obat yang dapat meningkatkan sensitifitas sel terhadap insulin), meliputi obat hipoglikemik golongan biguanida dan tiazolidindion, yang dapat membantu tubuh untuk memanfaatkan insulin secara lebih efektif. Contoh senyawa golongan biguanida adalah metformin yang bekerja langsung pada hati, menurunkan produksi glukosa hati dan tidak merangsang sekresi insulin oleh kelenjar pankreas. Sedangkan contoh senyawa golongan tiazolidindion adalah rosiglitazone, troglitazone, dan pioglitazone. Mekanisme kerja obat golongan ini adalah meningkatkan kepekaan tubuh terhadap insulin.

c. Inhibitor katabolisme karbohidrat, antara lain inhibitor α-glukosidase yang bekerja menghambat absorpsi glukosa ke dalam darah. Adapun contoh senyawa golongan inhibitor α-glukosidase adalah akarbose dan miglitol. Mekanisme kerja obat golongan ini adalah menghambat kerja enzim pencernaan yang mencerna karbohidrat, sehingga memperlambat absorpsi glukosa dalam darah. (Dirjen Bina Farmasi dan Alkes, 2005)

2.3 Glukosa ($C_6H_{12}O_6H_2O$)

Glukosa adalah suatu gula yang diperoleh dari hidrolisis pati. Mengandung satu molekul air hidrat atau anhidrat.

Sinonim : Dextrosum, Dekstrosa
Berat molekul : 198,17
Pemerian : hablur tidak berwarna, serbuk hablur atau serbuk granul putih; tidak berbau; rasa manis.
Kelarutan : Mudah larut dalam air; sangat mudah larut dalam air mendidih; agak sukar larut dalam etanol. (Farmakope Indonesia Edisi IV,1995)

2.3.1 Metabolisme Glukosa

Setelah karbohidrat dari makanan dirombak dalam usus, glukosa lalu diserap ke dalam darah dan diangkut ke sel-sel tubuh. Untuk penyerapannya ke dalam sel-sel tubuh diperlukan insulin, yang dapat dianggap sebagai kunci untuk pintu sel. Sesudah masuk kedalam sel, glukosa lantas diubah menjadi energi atau ditimbun sebagai cadangan. Cadangan digunakan bila tubuh kekurangan energi karena misalnya berpuasa beberapa waktu. (Tjay dan Rahardja, 2002)

2.4 Metformin

Sinonim : Metformin hydrochloridum
Nama kimia : N,N-dimetilimidodikarbonimidik diamida
Rumus molekul : $C_4H_{11}N_5HCl$
Bobot molekul : 165,6 g/mol
Pemerian : Serbuk hablur putih; tidak berbau atau hampir tidak berbau; higroskopik
Kelarutan : Mudah larut dalam air; praktis tidak larut dalam eter dan dalam kloroform; sukar larut dalam etanol. (Farmakope Indonesia Edisi IV, 1995)

Metformin merupakan golongan biguanida yang mempunyai mekanisme kerja menghambat glukoneogenesis dan meningkatkan penyerapan glukosa di jaringan. Obat ini tidak menstimulasi pelepasan insulin dan tidak menurunkan gula darah pada orang sehat. Zat ini juga menurunkan nafsu maka berat badan tidak meningkat sehingga cocok untuk penderita yang kegemukan. Efek samping yang paling sering terjadi berupa gangguan saluran pencernaan, seperti mual, sakit perut, diare nafsu makan berkurang.

2.5 Insulin

Insulin adalah protein yang mempunyai struktur seperti hormon anti diabetes yang dihasilkan oleh pankreas manusia. Pada prinsipnya, sekresi insulin dikendalikan oleh tubuh untuk menstabilkan kadar gula darah. Apabila kadar gula di dalam darah tinggi, sekresi insulin akan meningkat. Sebaliknya, apabila kadar gula darah rendah, maka sekresi insulin juga akan menurun. Dalam keadaan normal, kadar gula darah di bawah 80mg/dl akan menyebabkan sekresi insulin menjadi sangat rendah. (Farmakope Indonesia Edisi IV, 1995)

2.5.1 Mekanisme Kerja Insulin

Insulin mempunyai peran penting dalam pengendalian metabolisme. Insulin yang diekskresikan oleh sel-sel beta pankreas akan langsung diinfusikan

ke dalam hati melalui vena porta yang kemudian akan didistribusikan ke seluruh tubuh melalui peredaran darah.

Efek kerja insulin adalah membantu transport glukosa dari darah ke dalam sel. Kekurangan insulin menyebabkan glukosa darah tidak dapat atau terhambat masuk ke dalam sel. Akibatnya, glukosa darah akan meningkat, dan sebaliknya sel-sel tubuh kekurangan bahan sumber energi sehingga tidak dapat memproduksi energi sebagaimana seharusnya. (Dirjen Bina Farmasi & Alkes, 2005)

2.6 Rebusan

Rebusan atau dekokta adalah sediaan cair yang dibuat dengan cara menyari simplisia dengan air pada suhu 90^0 C selama 30 menit, terhitung setelah air mulai mendidih.

2.7 Hewan Percobaan

Hewan percobaan adalah spesies-spesies hewan yang dipelihara secara intensif dengan tujuan untuk digunakan dalam peneletian baik bidang obat-obatan ataupun zat kimia yang berbahaya atau berkhasiat untuk umat manusia. Ada beberapa hewan yang dapat dijadikan hewan percobaan, antara lain: mencit, marmut, tikus, merpati, kelinci. Untuk mendapatkan hewan percobaan yang berkualitas standart dibutuhkan beberapa fasilitas dalam pemeliharaannya antara lain kandang yang bersih, makanan dan minuman yang bergizi dan cukup, pengembangbiakannya yang terkontrol serta pemeliharaan kesehatan hewan itu sendiri. Disamping itu, harus diperhatikan pula tentang faktor-faktor dari hewan itu sendiri, faktor penyakit atau lingkungan dan faktor obat-obatan yang disediakan.

2.8 Mencit *(Mus musculus)*

Klasifikasi mencit adalah sebagai berikut:

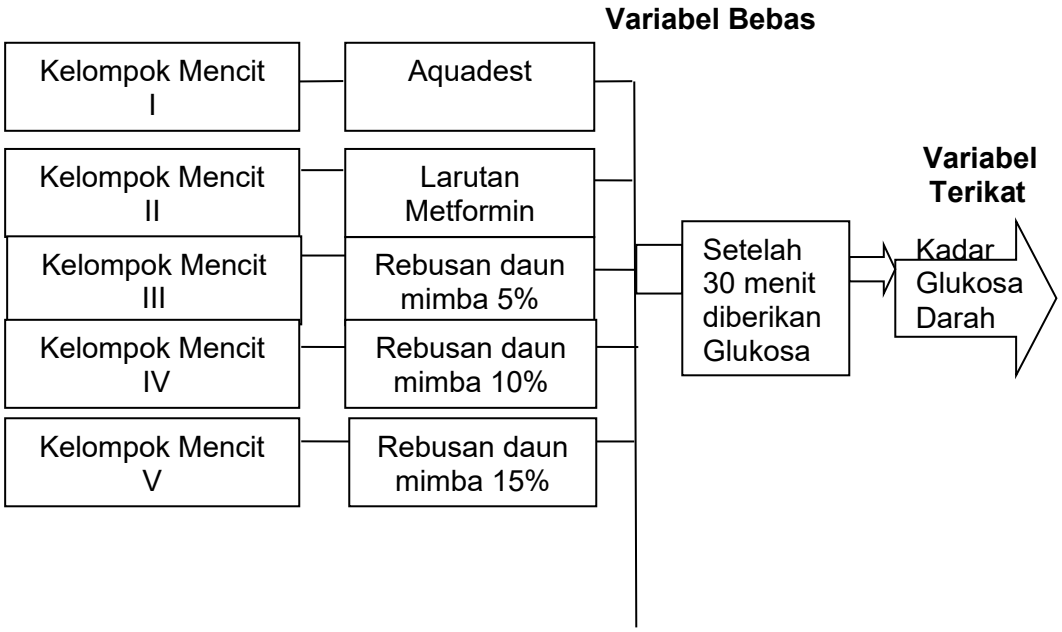
Kingdom	: Animalia
Filum	: Chordata
Sub Filum	: Vertebrata
Clasiss	: Mamalia
Ordo	: Rodentina
Familia	: Rusidae
Genus	: Mus
Spesies	: *Mus musculus*

Mencit adalah hewan pengerat *(rodensia)* yang cepat berkembang biak, mudah dipelihara dalam jumlah banyak, sifat anatomi dan fisiologisnya terkaraktristik dengan baik. Mencit hidup di daerah yang cukup luas penyebarannya mulai dari iklim dingin, sedang maupun panas.

Data biologis mencit adalah sebagai berikut:

Berat badan dewasa : 20-40 gram jantan, 18-35 gram betina
Berat lahir : 0,5-1,0 gram
Temperatur tubuh : 36,5 – 38 °C
Umur dewasa : 35 hari
Umur dikawinkan : 8 minggu (jantan dan betina)
Jumlah anak : 10 – 12 ekor
Denyut jantung : 600-650 /menit, turun menjadi 350 dengan anestesi
Tekanan darah : 130-160 systole, 102-110 diastole, turun menjadi 110 systole, 80 diastole dengan anestesi.
Volume darah : 75- 80 ml/g/jam
Sel darah merah : 7,7 – 12,5 x 10/mm
Sel darah putih : 6,0 – 12,0 x 10/mm
Hemoglobin : 13-16 g/100 ml
Glukosa dalam darah : 62-175 mg/dl

2.9 Kerangka Konsep



2.10 Defenisi Operasional

- Mimba *(Azadirachta indica)* adalah salah satu tanaman obat. Mimba termaksud famili Meliaceae. Tanaman multifungsi ini juga berfungsi sebagai tanaman perindang di pinggir jalan. Mimba berasal dari Asia