

**UJI AKTIVITAS ANTIHIPERGLIKEMIK KOMBINASI EKSTRAK ETANOL
DAUN MELINJO (*Gnetum gnemon* L.) DAN GLIBENKLAMID PADA
MENCIT JANTAN PUTIH YANG DIINDUKSI ALOKSAN**



Oleh:

**Novianita Nur Cahyani
24185521A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2022**

**UJI AKTIVITAS ANTIHIPERGLIKEMIK KOMBINASI EKSTRAK ETANOL
DAUN MELINJO (*Gnetum gnemon* L.) DAN GLIBENKLAMID PADA
MENCIT JANTAN PUTIH YANG DIINDUKSI ALOKSAN**



SKRIPSI

*Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai
derajat Sarjana Farmasi (S.Farm.)*

*Program Studi S1-Farmasi pada Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi*

Oleh:

**Novianita Nur Cahyani
24185521A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2022**

PENGESAHAN SKRIPSI

berjudul :

UJI AKTIVITAS ANTIHIPERGLIKEMIK KOMBINASI EKSTRAK ETANOL DAUN MELINJO (*Gnetum gnemon L.*) DAN GLIBENKLAMID PADA MENCIT PUTIH JANTAN YANG DIINDUKSI ALOKSAN

Oleh :

Novianita Nur Cahyani
24185521A

Dipertahankan di hadapan panitian penguji skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Pada Tanggal : 24 Januari 2022

Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi

Dekan,



Prof. Dr. apt. R. A. Oetari, SU., MM., M.Sc.

Pembimbing Utama

apt. Dwi Ningsih, S.Si., M.Farm.

Pembimbing Pendamping

apt. Ismi Puspitasari, M. Farm.

Penguji :

1. Hery Muhamad Ansory, S.Pd., M.Sc.
2. apt. Sri Rejeki Handayani, M. Farm.
3. apt. Reslely Harjanti, S.Farm., M.Sc.
4. apt. Dwi Ningsih, S.Si., M.Farm., Apt.

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.

HALAMAN PERSEMBAHAN

Bismillaahirrohmaanirrohiim.....

Atas berkat dan rahmat Mu Ya Allah ku ucapkan rasa syukurku kepada Mu, karena dengan rahmat dan hidayah Mu, aku bisa selangkah lebih maju tuk meraih impian dan cita-citaku, kuangkat kedua tangan ini seraya berkata “Alhamdulillah Ya Allah.....terima kasih engkau telah mengabulkan doaku dan memudahkan jalanku untuk menyelesaikan tugasku ini dengan lancar dan baik” itulah wujud rasa syukurku kepada Mu Ya Rabb yang kulantunkan ditengah waktuku berdiam diri kepada Mu

Tak lupa sholawat dan salam tetap tercurahkan kepada kekasih Mu, junjungan kami, suri tauladan kami, dan seorang Rosul yang menjadi rahmatan lil ‘alamiin di seluruh alam semesta ini yaitu baginda Nabi Muhammad Shollallahu ‘Alaihi

Wasallam

Semoga melalui satu langkah ini dapat menjadi terbukanya jalan dan batu loncatan bagiku tuk meraih impian dan cita-citaku di masa depan tuk bisa dijadikan sumber kebahagiaan bagi orang tuaku, keluargaku dan bisa bermanfaat bagi semua insan dimanapun ku berada

Amiin Ya Robbal ‘Alamiin.....

Skripsi ini saya persembahkan kepada:

1. Bapak Sungkana dan Ibu Yani Rahayu selaku orang tua saya yang telah membesarkan, mendidik, dan mengajarkan saya kebaikan.
2. Praditya Ar Rosyid selaku kakak saya yang selalu menyemangati dan membantuku.
3. Ibu apt. Dwi Ningsih, S.Si., M.Farm. dan Ibu apt. Ismi Puspitasari, M. Farm. selaku dosen pembimbing skripsi saya dan juga sebagai orang tuakedua setelah orang tua saya.
4. Bayu Setyawan skripsi ini saya persembahkan istimewa untukmu. Terima kasih atas dukungan, kebaikan, perhatian, dan kebijaksanaan yang telah diberikan.

HALAMAN PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila skripsi ini merupakan jiplakan dari penelitian/karya ilmiah/skripsi orang lain, maka saya siap menerima sanksi, baik secara akademis maupun hukum.

Surakarta, Januari 2022



Novianita Nur Cahyani

KATA PENGANTAR

Assalamu 'alaikum Warrahmatullahi Wabarakatuh.

Alhamdulillah segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT atas hidayah dan inayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **“UJI AKTIVITAS ANTIHIPERGLIKEMIK KOMBINASI EKSTRAK ETANOL DAUN MELINJO (*Gnetum gnemon* L.) DAN GLIBENKLAMID TERHADAP MENCIT JANTAN PUTIH YANG DIINDUKSI ALOKSAN”**. Skripsi ini disusun guna memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan studi serta mencapai derajat Sarjana Farmasi (S. Farm) dalam ilmu kefarmasian di Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi.

Penulis menyadari bahwa keberhasilan penelitian skripsi ini tidak lepas dari bantuan dan bimbingan dari banyak pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan kali ini penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Prof. Dr. apt. R.A. Oetari, S.U., M.M., M.Sc. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi, Surakarta
2. Dr. apt. Wiwin Herdwiani, M.Sc. selaku Kepala Program Studi S1 Farmasi Universitas Setia Budi, Surakarta.
3. apt. Dwi Ningsih, M.Farm. selaku pembimbing utama yang telah memberikan bimbingan, pengarahan, saran, kesabaran dan dorongan semangat selama penulisan skripsi.
4. Apt. Ismi Puspitasari, M. Farm. selaku pembimbing pendamping yang telah memberikan bimbingan, pengarahan, saran, kesabaran dan dorongan semangat selama penulisan skripsi.
5. Tim penguji yang telah memberikan saran dan kritik untuk perbaikan skripsi ini.
6. Orang tuaku tercinta atas doa, kasih sayang, dan segala ketulusan yang selalu memberikan semangat & dukungan sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
7. Kakakku tersayang yang selalu membantu dalam proses penyusunan skripsi ini, memberi keceriaan dan canda tawa, memberi semangat dan dukungan,

serta motivasi

8. Dosen dan karyawan serta teman seprofesi di Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta yang telah memberikan bekal ilmu pengetahuan kepada penulis.
9. Bapak/Ibu di perpustakaan dan Bapak/Ibu di Laboratorium Fitokimia, Farmakologi dan Teknologi Farmasi yang telah banyak memberi bimbingan dan membantu selama penelitian.
10. Pak Sigit Pramono selaku laboran bagian hewan uji yang selalu membantu dalam melakukan penelitian mengenai pengujian hewan.
11. Sahabat serta teman-teman seperjuangan S1 Farmasi angkatan 2018, khususnya dari teori 3.
12. Kepada tim skripsi saya Emalia dan Erika yang selalu support dan saling bantu, saling berbagi ilmu dan info, saling menghibur kalau lagi down.
13. Kepada sahabat-sahabat saya yang sudah banyak memberi bantuan, motivasi, dukungan, serta semangat sehingga skripsi ini dapat ditulis dengan baik.
14. Kepada Grup PEJUANG S.FARM dan BISMILLAH SIDANG yang sudah banyak memberi bantuan, himbuan, semangat setiap harinya, serta motivasi, berbagi info dan ilmu.
15. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu yang telah membantu tersusunnya skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih banyak keterbatasan dan kekurangan. Oleh karena itu, dengan segala kerendahan hati, penulis sangat mengharapkan kritik dan saran yang membangun demi kesempurnaan skripsi ini. Penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat dan memberi tambahan pengetahuan khususnya di Program Studi S1 Farmasi Fakultas Farmasi, Universitas Setia Budi Surakarta dan pembaca pada umumnya.

Surakarta, Juni 2022

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
PENGESAHAN SKRIPSI	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xv
INTISARI.....	xvi
ABSTRACT	xvii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian.....	4
D. Manfaat Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
A. Tinjauan Tanaman	6
1. Tanaman melinjo (<i>Gnetum gnemon</i> L.)	6
2. Sistematika tanaman.....	6
2.1 Nama daerah	7
2.2 Morfologi tanaman.....	7
3. Kandungan kimia melinjo	8
3.1 Saponin	8
3.2 Tanin	8
3.3 Flavonoid	8
3.4 Alkaloid.....	8
4. Khasiat melinjo.....	9
B. Simplisia	9
1. Pengertian simplisia	9

2.	Macam-macam simplisia.....	10
2.1.	Simplisia nabati.....	10
2.2.	Simplisia hewani.....	10
2.3.	Simplisia pelikan (Mineral).	10
2.4.	Simplisia segar.....	10
3.	Tahapan pembuatan simplisia	10
3.1	Pengumpulan bahan baku.....	10
3.2	Sortasi basah.....	11
3.3	Pencucian.....	11
3.4	Pengubahan bentuk.....	11
3.5	Pengeringan.....	12
3.6	Sortasi kering.....	12
3.7	Pengepakan dan penyimpanan.....	12
C.	Ekstrak.....	12
1.	Ekstraksi.....	12
2.	Metode ekstraksi.....	13
2.1	Maserasi.....	13
2.2	Ultrasound - assisted solvent extraction.....	14
2.3	Perkolasi.....	14
2.4	Soxhletasi.....	14
2.5	Reflux.....	14
2.6	Destilasi uap.....	15
2.7	Infusa.....	15
3.	Pelarut.....	15
D.	Diabetes Melitus.....	16
1.	Definisi diabetes melitus	16
2.	Klasifikasi diabetes melitus.....	16
2.1	Diabetes melitus tipe 1.....	16
2.2	Diabetes melitus tipe 2.....	17
2.3	Diabetes melitus tipe gestasional.....	17
2.4	Diabetes melitus tipe lain.....	17
3.	Manifestasi klinik diabetes melitus	17
4.	Patofisiologi diabetes melitus.....	18
5.	Diagnosis klinis diabetes melitus	19
6.	Komplikasi diabetes melitus	19
E.	Terapi Diabetes Melitus	20
1.	Terapi non farmakologi.....	20
1.1	Pengaturan diet.....	20
1.2	Olahraga.....	20
2.	Terapi farmakologi.....	21
2.1	Terapi insulin.....	21
2.2	Obat antidiabetik oral.....	21
F.	Mekanisme Aksi Diabetogenik	25
1.	Aloksan.....	25
1.1	Definisi dan sifat kimia aloksan.....	25

1.2	Pengaruh aloksan terhadap kerusakan sel beta pankreas.	25
2.	Streptozotosin.....	26
2.1	Mekanisme streptozotosin.	26
G.	Metode Pengukuran Glukosa Darah.....	27
1.	Metode reduksi.....	27
2.	Metode kondensasi.....	27
3.	Metode enzimatik.....	27
3.1	Glukometer (glukosa meter).	28
H.	Interaksi Farmakodinamik.....	29
1.	Reaksi Aditif.....	29
2.	Reaksi Sinergis.....	29
3.	Reaksi Oposit Antagonis.....	29
I.	Hewan Uji.....	29
1.	Sistematika mencit (<i>Mus musculus L.</i>).....	29
2.	Tinjauan tentang mencit (<i>Mus musculus L.</i>).....	30
J.	Landasan Teori.....	31
K.	Hipotesis.....	33
L.	Kerangka Konsep.....	34
BAB III METODE PENELITIAN.....		35
A.	Populasi dan Sampel Penelitian.....	35
1.	Populasi.....	35
2.	Sampel.....	35
B.	Variabel Penelitian.....	35
1.	Identifikasi variabel utama.....	35
2.	Klasifikasi variabel.....	35
3.	Definisi operasional variabel utama.....	36
C.	Alat dan Bahan Penelitian.....	37
1.	Alat.....	37
2.	Bahan.....	37
3.	Hewan Uji.....	37
D.	Jalannya Penelitian.....	37
1.	Determinasi tanaman melinjo.....	37
2.	Pengumpulan dan penyiapan bahan.....	37
3.	Pengeringan dan pembuatan serbuk daun melinjo.....	38
4.	Penentuan susut pengeringan serbuk daun melinjo.....	38
5.	Penentuan kadar air serbuk daun melinjo.....	38
6.	Pembuatan ekstrak etanol daun melinjo (<i>Gnetum gnemon L.</i>).....	39
7.	Uji bebas etanol ekstrak daun melinjo.....	40
8.	Identifikasi senyawa kimia pada daun melinjo (<i>Gnetum gnemon L.</i>).....	40
8.1	Identifikasi Flavonoid.....	41
8.2	Identifikasi Tanin.....	41
8.4	Identifikasi senyawa alkaloid.....	41

9.	Pembuatan larutan uji.....	41
9.1	Larutan NaCl fisiologis.....	41
9.2	Larutan aloksan monohidrat.	42
9.3	Larutan CMC 0,5%.....	42
9.4	Suspensi glibenklamid.	42
9.5	Suspensi ekstrak etanol daun melinjo 2%.....	42
10.	Penentuan dosis	42
10.1	Dosis aloksan monohidrat.....	42
10.2	Dosis glibenklamid.	42
10.3	Dosis ekstrak etanol daun melinjo.	43
11.	Perlakuan hewan percobaan	43
12.	Prosedur penelitian	44
E.	Analisis Hasil.....	46
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN		47
A.	Hasil Determinasi Tanaman Melinjo.....	47
B.	Pengambilan Sampel	47
C.	Pembuatan Serbuk Daun Melinjo.....	47
D.	Pembuatan dan Identifikasi Ekstrak Daun Melinjo.....	48
1.	Hasil pembuatan ekstrak daun melinjo	48
2.	Hasil pemeriksaan organoleptis ekstrak daun melinjo	48
3.	Hasil identifikasi kandungan senyawa kimia daun melinjo.....	48
4.	Hasil uji bebas etanol ekstrak.....	49
5.	Hasil penetapan kadar air serbuk daun melinjo.....	49
6.	Hasil penetapan susut pengeringan	49
E.	Pengukuran Berat Badan	50
F.	Hasil Pengukuran Kadar Glukosa Darah Mencit	52
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....		59
A.	Kesimpulan.....	59
B.	Saran	59
DAFTAR PUSTAKA		60
LAMPIRAN.....		65

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
1. Tumbuhan Melinjo (<i>Gnetum gnemon</i> L.)	6
2. Tes strip glukometer	28
3. Hewan percobaan mencit (<i>Mus musculus</i> L.)	29
4. Skema kerangka konsep.....	34
5. Skema pembuatan ekstrak.....	40
6. Skema prosedur uji aktivitas antihiperglikemik.....	45
7. Rata-rata berat badan.	50
8. Grafik profil kadar glukosa darah.	53
9. Diagram % penurunan kadar glukosa darah.	57

DAFTAR TABEL

	Halaman
1. Sifat Biologis Mencit (<i>Mus musculus</i>).....	31
2. Hasil perhitungan presentase rendemen bobot kering terhadap bobot basah daun melinjo	47
3. Hasil perhitungan presentase rendemen bobot serbuk terhadap bobot kering daun melinjo	47
4. Pemeriksaan organoleptis ekstrak daun melinjo.....	48
5. Hasil skrining fitokimia dengan uji tabung.....	48
6. Hasil uji bebas alkohol ekstrak etanol daun melinjo.....	49
7. Hasil penetapan kadar air serbuk daun melinjo	49
8. Hasil penetapan susut pengeringan serbuk daun melinjo	50
9. Rata-rata berat badan	50
10. Rata-rata hasil pengukuran kadar glukosa darah	53
11. Persentase penurunan kadar glukosa darah mencit.....	57

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
1. Surat Ethical Clearance	66
2. Surat keterangan kebenaran hewan uji.....	67
3. Surat determinasi tanaman melinjo.....	68
4. Surat senyawa murni aloksan.....	69
5. Pembuatan ekstrak daun melinjo	70
6. Gambar alat-alat penelitian	71
7. Hasil perhitungan presentase rendemen bobot kering terhadap bobot basah daun melinjo.....	72
8. Hasil perhitungan presentase rendemen bobot serbuk terhadap bobot kering daun melinjo.....	72
9. Hasil perhitungan persentase rendemen ekstrak terhadap bobot serbuk daun melinjo	72
10. Hasil perhitungan persentase rendemen kadar air serbuk daun melinjo.....	73
11. Hasil perhitungan presentase rendemen susut pengeringan serbuk daun melinjo	73
12. Hasil uji bebas etanol daun melinjo	74
13. Hasil skrining fitokimia (uji tabung).....	74
14. Perlakuan hewan uji.....	76
15. Rata-rata berat badan	77
16. Hasil uji statistik Normalitas Shapiro-Wilk Rata-rata Berat Badan	78
17. Hasil uji statistik One Way Anova Rata-rata Berat Badan	79
18. Hasil Uji Statistika One Way Anova Tukey	80
19. Hasil Uji Statistika One Way Anova Kruskal Wallis T_3	81
20. Perhitungan dosis	81
21. Hasil pengukuran kadar glukosa darah mencit	95

22. Hasil uji statistik Normalitas Shapiro-Wilk Kadar Glukosa Darah	96
23. Hasil uji statistik One Way Anova Kadar Glukosa Darah.....	97
24. Hasil persentase penurunan kadar glukosa darah mencit	100

DAFTAR SINGKATAN

DM	Diabetes Melitus
ATP	Adenosin Tripospat
TTGO	Test Toleransi Glukosa Oral
CRIFE	<i>Continuous, Rhythmical, Interval, Progressive, Endurance Training</i>
Depkes	Departemen Kesehatan
Kemendes RI	Kementerian Kesehatan Republik Indonesia
WHO	<i>World Health Organization atau Organisasi Kesehatan Dunia</i>
IDDM	<i>Insulin-Dependent Diabetes Mellitus</i>
NIDDM	<i>Non Insulin-Dependent Diabetes Mellitus</i>
BPOM RI	Badan Pengawas Obat dan Makanan - Republik Indonesia.
PAM	Perusahaan Air Minum
IDF	<i>International Diabetic Foundation</i>
Riskesdas	Riset Kesehatan dasar
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciens</i>
CMC-Na	<i>Carboxymethyl Cellulose Sodium</i>
DPP-IV	<i>Dipeptidyl-peptidase IV</i>
GLP-1	<i>Glucagon like peptide 1</i>
GIP	<i>glukosa-dependent insulinoitropic polypeptide</i>
FXR	<i>X-Farnesoid</i>
GLUT2	<i>Glucose transporter 2</i>
STZ	Streptozotosin
NO	<i>nitric oxide</i>
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
cGMP	<i>Current Good Manufacturing Practice</i>
NAD	<i>Nikotinamida Adenosin Dinukleotida</i>
NADH	<i>Nikotinamida Adenosin Dinukleotida Hidrogen</i>

INTISARI

CAHYANI, NN., 2022, UJI AKTIVITAS ANTIHIPERGLIKEMIK KOMBINASI EKSTRAK ETANOL DAUN MELINJO (*Gnetum gnemon L.*) DAN GLIBENKLAMID PADA MENCIT JANTAN PUTIH YANG DIINDUKSI ALOKSAN, SKRIPSI, PROGRAM STUDI S1 FARMASI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA.

Penggunaan obat glibenklamid mempunyai efek samping berupa hipoglikemik. Daun melinjo memiliki kandungan senyawa flavonoid yang dapat digunakan sebagai penurun kadar glukosa darah. Tujuan penelitian ini adalah untuk menguji aktivitas antihiperqlikemik kombinasi ekstrak daun melinjo (*Gnetum gnemon L.*) dan glibenklamid pada mencit jantan putih yang diinduksi aloksan.

Penelitian ini menggunakan hewan uji mencit putih jantan dibagi menjadi 6 kelompok dengan masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor mencit. Kelompok 1 (K-), kelompok 2 (K+) glibenklamid 0,65 mg/kgBB, kelompok 3 ekstrak daun melinjo dosis tunggal 300 mg/kgBB, kelompok 4 kombinasi ekstrak daun melinjo dan glibenklamid $\frac{1}{2} : \frac{1}{2}$, kelompok 5 kombinasi ekstrak daun melinjo dan glibenklamid $\frac{3}{4} : \frac{1}{2}$, kelompok 6 kombinasi ekstrak daun melinjo dan glibenklamid $1 : \frac{1}{2}$. Pengukuran kadar glukosa darah dilakukan pada hari ke-0, 5, 12, 19 menggunakan glukometer, kemudian data dianalisis *One Way Anova*.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak daun melinjo dosis tunggal, dosis kombinasi ekstrak daun melinjo dan glibenklamid mampu menurunkan kadar glukosa darah mencit dengan signifikan. Dosis efektif kombinasi ekstrak daun melinjo dan glibenklamid yaitu $\frac{1}{2} : \frac{1}{2}$ (150 mg/kgBB : 0,325 mg/kgBB) karena mampu menurunkan kadar glukosa darah mencit yang diinduksi aloksan setara dengan pemberian glibenklamid sebagai penurun kadar glukosa darah.

Kata kunci : antihiperqlikemik, ekstrak daun melinjo, glibenklamid, kombinasi, mencit

ABSTRACT

CAHYANI, NN., 2021, TEST ANTIHYPERGLYKEMIC ACTIVITY COMBINATION OF MELINJO (*Gnetum gnemon* L.) LEAF ETHANOL EXTRACT AND GLIBENKLAMID IN WHITE MALE MICE INDUCED ALOKSAN, THESIS, PHARMACY UNDERGRADUATE STUDY PROGRAM, FACULTY OF PHARMACY, SETIA BUDI UNIVERSITY, SURAKARTA.

The use of the drug glibenclamide has side effects in the form of hypoglycemic. Melinjo leaves contain flavonoid compounds that can be used to lower blood glucose levels. The goal of the study was to test the antihyperglycemic activity of a combination of melinjo (*Gnetum gnemon* L.) leaf extract and glibenclamide in alloxan-induced white male mice.

The study used male white mice test animals divided into 6 groups with each group consisting of 5 mice. Group 1 (K-), group 2 (K+) glibenclamide 0,65 mg/kgBB, group 3 single-dose melinjo leaf extract 300 mg/kgBB, group 4 combination of melinjo leaf extract and glibenclamide $\frac{1}{2}$: $\frac{1}{2}$, group 5 combination of melinjo leaf extract and glibenclamide $\frac{3}{4}$: $\frac{1}{2}$, group 6 combination of melinjo leaf extract and glibenclamide 1 : $\frac{1}{2}$. Blood glucose level measurements were taken on days-0, 5, 12, 19 using glucometers, then the data analyzed One Way Anova.

The results of this study showed that single-dose melinjo leaf extract, a combination dose of melinjo leaf extract, and glibenclamide was able to lower blood glucose levels significantly. The effective dose of the combination of melinjo leaf extract and glibenclamide is $\frac{1}{2}$: $\frac{1}{2}$ (150 mg/kgBB : 0,325 mg/kgBB) because it is able to lower the level of blood glucose induced by alloxan equivalent to the administration of glibenclamide as a decrease in blood glucose levels.

Keywords : antihyperglykemic, combination, glibenklamid, melinjo leaf extract, mice

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Diabetes Melitus (DM) merupakan keadaan kelainan metabolik dengan tanda yaitu peningkatan kadar glukosa darah (hiperglikemik), yang ada hubungannya dengan ketidaknormalan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein. Hal tersebut diakibatkan oleh gangguan pada sekresi insulin, kerja insulin (sensitivitas), ataupun gabungan keduanya yaitu gangguan pada sekresi insulin dan kerja insulin, faktor genetik, dan faktor lingkungan yang dapat menyebabkan komplikasi kronik diantaranya mikrovaskuler, makrovaskuler, serta neuropati kronik (Dipiro *et al.*, 2015; Hasan *et al.*).

Menurut WHO tahun 2016, pada tahun 2015 Indonesia merupakan negara yang menempati peringkat ketujuh dalam kasus DM terbanyak di dunia karena penduduk di Indonesia mayoritas menderita penyakit DM. Sedangkan di Asia Tenggara, peringkat kedua dalam kasus DM di duduki oleh negara Indonesia yang mengakibatkan Indonesia menjadi negara dengan kematian tertinggi setelah Sri Lanka. Prevalensi penyakit diabetes melitus semakin meningkat setiap tahunnya. Riskesdas (2013) menyatakan bahwa angka prevalensi DM penduduk di Indonesia yaitu sebanyak 6,8%, dan prevalensi mengalami peningkatan menjadi 8,5% pada tahun 2018 (Suliska, 2020). Menurut *International Diabetic Foundation* (2017), sekitar 382 juta orang di dunia yang mempunyai riwayat DM dengan diantaranya sekitar 175 juta orang belum terdiagnosa diabetes melitus, sehingga dimungkinkan dengan tidak menyadari dan tidak mencegah timbulnya penyakit DM akan mengalami perkembangan progresif menjadi komplikasi. Di tahun 2035 jumlah penderita DM dimungkinkan terjadi pelonjakan menjadi 592 juta orang (Kemenkes RI, 2014).

Pengobatan penyakit DM dibedakan menjadi 2, yaitu terapi non farmakologis dan farmakologis yang tujuannya untuk mengendalikan kadar glukosa darah dan mencegah komplikasi. Terapi farmakologis dapat diberikan obat golongan Sulfonilurea, Meglitinide, Biguanida, Penghambat α -glukosidase,

Tiazolidinedion , Inhibitor DPP-IV, Derivat D-Fenilalanin, GLP-1 (*Glucagon-like Polypeptide-1*), Sekuestran asam empedu, dan Amilinomimetik. Contoh obat yang sering digunakan dalam terapi DM adalah glibenklamid dari golongan sulfonilurea dengan efek samping berupa peningkatan berat badan dan terjadi hipoglikemik, juga metformin dari golongan biguanida dengan efek samping berupa dispepsia, diare, serta asidosis laktat.

Penggunaan obat-obat antihiperqlikemik oral menimbulkan berbagai macam efek samping sehingga dianjurkan untuk mengonsumsi obat tradisional sebagai pencegahan dan pengobatan penyakit, serta pemeliharaan kesehatan. Obat tradisional banyak digunakan oleh masyarakat luas karena bahannya yang alami, mudah didapat, dan pada penggunaan terapi tidak menimbulkan efek samping seperti pada obat kimia. Oleh karena itu banyak masyarakat menganggap jika menggunakan obat tradisional lebih aman dibandingkan menggunakan obat kimia. Di negara Indonesia beraneka ragam tumbuhan yang bisa dipakai untuk bahan obat herbal pada penyakit DM. Tumbuhan yang mempunyai potensi sebagai terapi farmakologi DM secara tradisional salah satunya adalah tanaman melinjo.

Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) adalah tanaman yang banyak terdapat di Asia Tenggara, khususnya adalah di Indonesia. Penelitian terhadap tumbuhan melinjo sudah banyak dilakukan, terutama mengenai senyawa aktif yang terkandung didalamnya. Tanaman melinjo kaya akan manfaat di bidang kesehatan, seperti dapat dimanfaatkan sebagai penurun kadar glukosa darah, menangkal terjadinya kanker, sebagai antioksidan, kaya akan nilai gizi, dan mencegah proses penuaan (Song *et al.*, 2005). Senyawa yang terkandung dalam melinjo antara lain saponin, flavonoid, tanin, dan alkaloid (Sintia *et al.*, 2004). Sasmita (2017) menyatakan bahwa, kemampuan flavonoid sebagai zat antioksidan dapat dimanfaatkan sebagai penurun kadar glukosa darah. Flavonoid merupakan senyawa yang mempunyai sifat toksik / alelopati, dengan persenyawaan *glucoside* berupa flavon yang mengikat gula. Flavonoid bersifat melindungi sel β pankreas sebagai penghasil insulin terhadap kerusakan, mempunyai mekanisme perangsangan lepasnya insulin di sel β pankreas yang kemudian disekresi ke dalam darah, serta menormalkan kembali kepekaan reseptor insulin di sel.

Beberapa penelitian telah dilakukan guna mengetahui pengaruh hipoglikemik dari flavonoid dengan berbagai model eksperimental, dan telah terbukti bahwa tanaman dengan kandungan flavonoid mampu memberikan efek yang berguna untuk melawan DM, baik dengan kemampuannya dalam membatasi serapan glukosa ataupun dengan peningkatan toleransi glukosa (Brahmachari, 2011). Tanin merupakan polimerisasi polifenol sederhana dan merupakan senyawa fenolitik larut air yang mempunyai BM sebesar 500 – 3000 , tanin juga memiliki sifat utama berupa presipitasi alkaloid, gelatin serta protein-protein lain. Tanin memiliki mekanisme kerja yaitu dengan penghambatan proses adipogenesis dan absorpsi glukosa di intestinal, serta tanin menangkap radikal bebas dan membuat enzim antioksidan menjadi aktif (Kumari dan Jain, 2012). Saponin merupakan glikosida yang dimungkinkan terdapat pada berbagai macam tanaman. Saponin memiliki mekanisme yaitu enzim α -glukosidase yang bekerja dengan mengubah karbohidrat di dalam usus halus menjadi glukosa yang kemudian enzim α -glukosidase menghambat penyerapan glukosa, sehingga saponin bersifat antihiperlikemik (Hariana dan Arief, 2013).

Menurut hasil penelitian dari Cikra dan Cita (2015) infusa biji melinjo memberi efek penurunan kadar glukosa darah mencit putih jantan (*Mus Musculus L.*) yang telah diinduksi dextrosa monohidrat 40% pada konsentrasi 25% dan 50% dengan volume 1 mL pemberian infusa biji melinjo secara oral. Konsentrasi efektif yang memberi efek antihiperlikemik adalah 50% dengan menurunkan kadar glukosa darah sebesar 33,41%. Menurut Nuralifah *et al.* (2018) pemberian ekstrak daun melinjo sebagai antihiperlikemik pada mencit putih jantan (*Mus Musculus L.*) yang telah diinduksi dengan aloksan, menunjukkan hasil bahwa ekstrak daun melinjo memberi efek penurunan kadar glukosa darah mencit putih jantan (*Mus Musculus L.*) yang telah diinduksi aloksan dengan konsentrasi 200, 250, dan 300 mg/kg BB. Dosis paling efektif yang dapat memberi efek antihiperlikemik adalah 300 mg/kg BB mencit yaitu dapat menurunkan kadar glukosa darah dengan rata-rata penurunan yaitu 143,6 mg/dL.

Berdasarkan dari potensi daun melinjo yang dapat digunakan sebagai antihiperlikemik, perlu pengembangan penelitian kearah kombinasi obat.

Penelitian yang akan dilakukan adalah membuat kombinasi dari ekstrak etanol daun melinjo dan glibenklamid yang akan diberikan pada mencit jantan dengan penginduksian aloksan. Kombinasi obat glibenklamid dengan obat herbal bertujuan untuk mengurangi efek samping hipoglikemik tanpa menurunkan efek farmakologi antihiperqlikemik. Harapan dari penelitian ini yaitu dapat menguji aktivitas dari ekstrak daun melinjo yang dikombinasikan dengan glibenklamid sebagai penurunan kadar glukosa darah, menentukan dosis kombinasi paling efektif dari pemberian kombinasi ekstrak daun melinjo dengan glibenklamid sebagai penurunan kadar glukosa darah pada mencit, serta mengetahui sifat efek terapi obat kombinasi dan obat tunggal. Pemberian ekstrak daun melinjo yang dikombinasi dengan glibenklamid bertujuan agar dapat mengurangi efek samping dari pemberian jangka panjang glibenklamid berupa hipoglikemik.

B. Rumusan Masalah

1. Apakah kombinasi ekstrak etanol daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) dan glibenklamid memberi pengaruh sebagai antihiperqlikemik yang lebih efektif dibanding dosis tunggal terhadap mencit jantan putih (*Mus musculus* L.) yang diinduksi aloksan?
2. Berapa dosis efektif kombinasi ekstrak etanol daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) dan glibenklamid yang dapat memberi efek antihiperqlikemik pada mencit jantan putih (*Mus musculus* L.) yang diinduksi aloksan?
3. Bagaimana sifat efek terapi obat kombinasi ekstrak etanol daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) dan glibenklamid sebagai antihiperqlikemik pada mencit jantan putih (*Mus musculus* L.) yang diinduksi aloksan?

C. Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh kombinasi ekstrak etanol daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) dan glibenklamid sebagai antihiperqlikemik yang lebih efektif dibanding dosis tunggal terhadap mencit jantan putih (*Mus musculus* L.) yang diinduksi aloksan.

2. Mengetahui dosis efektif kombinasi ekstrak etanol daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) dan glibenklamid yang dapat memberi efek antihiperglikemik pada mencit jantan putih (*Mus musculus* L.) yang diinduksi aloksan.
3. Mengetahui sifat efek terapi obat kombinasi ekstrak etanol daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) dan glibenklamid sebagai antihiperglikemik pada mencit jantan putih (*Mus musculus* L.) yang diinduksi aloksan.

D. Manfaat Penelitian

Berdasarkan uraian di atas, penelitian ini diharapkan dapat memberi informasi mengenai pengaruh kombinasi ekstrak etanol daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) dan glibenklamid sebagai obat tradisional antihiperglikemik serta sebagai data penunjang untuk peneliti selanjutnya dalam mengembangkan penelitian mengenai efek farmakologi daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) untuk dijadikan obat tradisional antihiperglikemik.