

**UJI AKTIVITAS ANTIHIPERGLIKEMIA EKSTRAK ETANOL BUAH PEPINO
(*Solanum Muricatum* Aiton) PADA TIKUS JANTAN GALUR WISTAR
YANG DIINDUKSI DENGAN ALOKSAN**



Oleh:

**Lovie Nella Santika
19133828A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2017**

**UJI AKTIVITAS ANTIHIPERGLIKEMIA EKSTRAK ETANOL BUAH PEPINO
(*Solanum Muricatum* Aiton) PADA TIKUS JANTAN GALUR WISTAR
YANG DIINDUKSI DENGAN ALOKSAN**

SKRIPSI



*Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai
derajat Sarjana Farmasi (S.Farm)
Program Studi Ilmu Farmasi pada Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi*

Oleh:

**Lovie Nella Santika
19133828A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2017**

PENGESAHAN SKRIPSI
berjudul

**UJI AKTIVITAS ANTIHIPERGLIKEMIA EKSTRAK ETANOL BUAH PEPINO
(*Solanum Muricatum* Aiton) PADA TIKUS JANTAN GALUR WISTAR
YANG DIINDUKSI DENGAN ALOKSAN**

Oleh

Lovie Nella Santika
19133828A

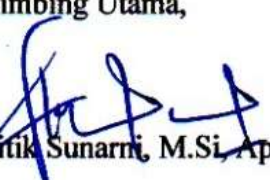
Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Pada Tanggal : 13 Juni 2017



Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi

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

Pembimbing Utama,


Dr. Titik Sunarni, M.Si., Apt

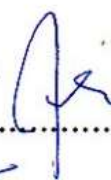
Pembimbing Pendamping,

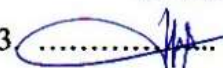

Dwi Ningsih, M.Farm., Apt

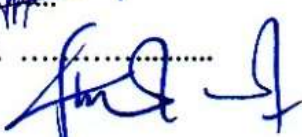
Penguji :

1. Mamik Ponco R, M.Si., Apt.
2. Sri Rejeki Handayani, M.Farm., Apt.
3. Yane Dila Keswara, M.Sc., Apt.
4. Dr. Titik Sunarni, M.Si., Apt.

1. 

2. 

3. 

4. 

PERSEMBAHAN

“Diberkati orang yang mengandalkan Tuhan, yang menaruh harapannya pada Tuhan”-

Yeremia 17:7

Bapak dan Ibuku tercinta, terimakasih untuk cinta, kasih sayang, kesabarannya dan semua yang telah aku terima. Akan kuberikan yang terbaik agar kalian selalu tersenyum dan menangis bahagia karena bangga.

Teman-teman teori 2 dan FKK 2 angkatan 2013.

Almamater tercinta.

PERNYATAAN

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, 7 Juni 2017



Lovie Nella Santika

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadiran Tuhan yang Maha Pengasih dan Maha Penyayang atas semua rahmat dan Hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Skripsi ini disusun sebagai salah satu syarat guna memenuhi persyaratan untuk mencapai derajat Sarjana Farmasi (S.Farm) di Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi. Skripsi dengan judul **“UJI AKTIVITAS ANTIHIPERGLIKEMIA EKSTRAK ETANOL BUAH PEPINO (*Solanum Muricatum* Aiton) PADA TIKUS JANTAN GALUR WISTAR YANG DIINDUKSI DENGAN ALOKSAN”**

Penulis menyadari bahwa selesainya penulisan skripsi ini, tidak lepas dari bantuan dan dorongan dari berbagai pihak yang bersangkutan baik secara moril maupun materil, maka pada kesempatan ini penulis menyampaikan terimakasih kepada :

1. Kedua orang tuaku tercinta atas doa, kasih sayang, semangat, dan dukungannya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
2. Dr. Ir. Djoni Tarigan, MBA., selaku Rektor Universitas Setia Budi Surakarta.
3. Prof. Dr. R. A Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt., selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
4. Dr. Titik Sunarni, M.Si.,Apt., selaku Pembimbing Utama yang telah banyak memberikan bimbingan serta arahan dalam pembuatan skripsi ini.
5. Dwi Ningsih, M.Farm.,Apt., selaku Pembimbing Pendamping yang telah banyak memberikan bimbingan serta arahan dalam pembuatan skripsi ini.
6. Tim penguji skripsi yang telah menyediakan waktu untuk menguji dan memberikan masukan kepada peneliti untuk penyempurnaan skripsi ini.
7. Adikku tersayang terimakasih atas dukungan, semangat, dan doanya.
8. Teman-temanku: James Christian, Devina, Hanifati, dan teman-teman teori 2 angkatan 2013.
9. Teman-teman kost Syafa: Nofika, Marsella, Lutfi, Yuli, April, Silvia, Fauziyyah, Ella, Dinda, Tina, Alin, Emilda, Puput, Andany terimakasih atas bantuan dan dukungan serta doanya

Penulis menyadari bahwa skripsi ini ada banyak kekurangan, sehingga saran dan kritik yang membangun sangat penulis harapkan demi sempurnanya skripsi ini. Semoga keberadaan skripsi ini berguna bagi mahasiswa Sarjana Farmasi dan semua orang yang membacanya.

Surakarta, 7 Juni 2017

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
PENGESAHAN SKRIPSI	ii
PERSEMBAHAN.....	iii
PERNYATAAN.....	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
INTISARI.....	xv
ABSTRACT.....	xvi
 BAB I PENDAHULUAN	 1
A. Latar Belakang.....	1
B. Perumusan Masalah.....	3
C. Tujuan Penelitian.....	3
D. Kegunaan Penelitian	4
 BAB II TINJAUAN PUSTAKA	 5
A. Tanaman Pepino	5
1. Sistematika tanaman.....	5
2. Nama lain (sinonim).....	5
3. Morfologi tanaman	6
4. Kandungan kimia	6
5. Bagian yang digunakan dan pemanfaatannya	7
B. Simplisia	7
1. Definisi simplisia.....	7
2. Pengeringan simplisia.....	8
C. Metode Penyarian	9
1. Ekstraksi	9
2. Maserasi.....	9
3. Pelarut.....	10
D. Hewan Uji.....	10

1.	Sistematika hewan uji.....	10
2.	Biologi hewan uji	11
3.	Karakteristik hewan uji	11
4.	Teknik memegang dan penanganannya	12
E.	Pankreas.....	12
1.	Struktur dan anatomi pankreas	12
2.	Reseptor insulin	14
3.	Kerusakan pankreas.....	14
F.	Diabetes mellitus	15
1.	Definisi Diabetes Mellitus.....	15
2.	Patofisiologi diabetes mellitus.....	16
3.	Klasifikasi Diabetes Mellitus	16
3.1	Insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM), atau diabetes tipe I.....	16
3.2	Non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM), atau diabetes tipe II	17
4.	Gejala Diabetes Mellitus	18
5.	Komplikasi Diabetes Mellitus	19
5.1	Komplikasi Akut	19
5.2	Komplikasi Kronik.....	19
6.	Pemeriksaan Gula Darah	22
6.1	Jenis Pemeriksaan.....	22
6.2	Metode Pemeriksaan Gula Darah.....	22
7.	Terapi.....	23
7.1	Obat antidiabetik oral.	23
G.	Glibenklamid	24
1.	Kelarutan	24
2.	Indikasi dan kontraindikasi	24
3.	Dosis dan aturan pakai	24
4.	Mekanisme kerja	24
5.	Efek samping.....	25
H.	Zat Diabetogenik	25
1.	Aloksan.....	25
2.	Streptozotosin.....	26
I.	Landasan Teori	27
J.	Hipotesis	28
BAB III	METODE PENELITIAN	30
A.	Populasi Sampel	30
B.	Variabel Penelitian	30
1.	Identifikasi variabel utama	30
2.	Klasifikasi variabel utama	30
3.	Definisi operasional.....	31
C.	Alat Dan Bahan	31
1.	Alat	31
2.	Bahan.....	31

D.	Jalannya Penelitian	32
1.	Determinasi buah pepino	32
2.	Pengumpulan, pengeringan, dan pembuatan serbuk	32
3.	Penetapan kadar air serbuk buah pepino	32
4.	Identifikasi kandungan kimia serbuk buah pepino.	33
4.1	Alkaloid.	33
4.2	Flavonoid.	33
4.3	Polifenol.	33
4.4	Saponin	33
4.5	Asam Askorbat	33
4.6	Steroid dan Triterpenoid.....	34
5.	Pembuatan ekstrak etanolik buah pepino	34
6.	Penetapan kadar air ekstrak etanol buah pepino	34
7.	Uji bebas etanol ekstrak buah pepino.....	34
8.	Identifikasi kandungan kimia ekstrak etanol buah pepino.	35
8.1	Alkaloid.	35
8.2	Flavonoid.....	35
8.3	Polifenol.	35
8.4	Saponin	35
8.5	Asam Askorbat	35
8.6	Steroid dan Triterpenoid.....	35
9.	Penetapan dosis	35
10.	Pembuatan sediaan uji	36
10.1	Larutan NaCl fisiologis	36
10.2	Larutan Aloksan.	36
10.3	Larutan suspensi CMC Na 0,5%.	36
10.4	Glibenklamid.	36
10.5	Sediaan uji ekstrak buah pepino.....	36
11.	Pengelompokkan dan perlakuan hewan uji	37
12.	Penetapan kadar gula darah	37
E.	Analisa Data	38
F.	Rancangan Penelitian	39
BAB IV	HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	40
A.	Buah Pepino.....	40
1.	Hasil determinasi buah pepino	40
2.	Hasil pengumpulan, pengeringan, dan pembuatan serbuk buah pepino	40
2.1	Hasil pengumpulan buah pepino.	40
2.2	Hasil pengeringan buah pepino.	40
2.3	Hasil pembuatan serbuk buah pepino.....	41
3.	Hasil penetapan kadar air serbuk buah pepino	41
4.	Hasil pembuatan ekstrak etanol buah pepino	41
5.	Hasil penetapan kadar air ekstrak etanol buah pepino	42
6.	Hasil uji bebas etanol ekstrak buah pepino	42

7. Hasil identifikasi kandungan kimia serbuk dan ekstrak etanol buah pepino	43
B. Hasil pengujian efek antihiperglikemia.....	43
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	50
A. Kesimpulan.....	50
B. Saran.....	50
DAFTAR PUSTAKA	51
LAMPIRAN.....	58

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Buah pepino.....	5
Gambar 2. Anatomi Pankreas	13
Gambar 3. Asinus dan Pulau Langerhans	13
Gambar 4. Reseptor Insulin	14
Gambar 5. Struktur glibenklamid (<i>Farmakope Indonesia</i> Edisi IV 1995)	24
Gambar 6. Skema rancangan penelitian.....	39
Gambar 7. Grafik berat badan tikus	45
Gambar 8. Kadar rata-rata gula darah terhadap waktu	46
Gambar 9. Grafik % selisih penurunan kadar gula darah terhadap waktu.....	47

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Kriteria diabetes mellitus atau bukan.....	15
Tabel 2. Penetapan kadar air serbuk buah pepino.....	41
Tabel 3. Persentase rendemen ekstrak buah pepino.....	41
Tabel 4. Penetapan kadar air ekstrak etanol buah pepino	42
Tabel 5. Hasil tes bebas etanol ekstrak buah pepino (<i>Solanum muricatum</i> Aiton)	42
Tabel 6. Hasil identifikasi uji tabung serbuk dan ekstrak etanol buah pepino.....	43

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Determinasi tanaman	59
Lampiran 2. Surat etikal clirens	60
Lampiran 3. Surat pemesanan senyawa kontrol.....	61
Lampiran 4. Foto buah pepino	62
Lampiran 5. Serbuk buah pepino	63
Lampiran 6. Ekstrak etanol buah pepino.....	64
Lampiran 7. Peralatan dan perlengkapan dalam penelitian	65
Lampiran 8. Hewan uji.....	70
Lampiran 9. Perlakuan hewan uji	71
Lampiran 10. Perhitungan rendemen buah kering terhadap buah basah	72
Lampiran 11. Penetapan kadar air serbuk buah pepino	73
Lampiran 12. Perhitungan persen rendemen ekstrak	74
Lampiran 13. Penetapan kadar air ekstrak etanol buah pepino.....	75
Lampiran 14. Perhitungan pembuatan induksi aloksan	76
Lampiran 15. Perhitungan pembuatan sediaan uji	77
Lampiran 16. Hasil pengukuran kadar gula darah tikus	79
Lampiran 17. Hasil pengukuran kadar gula darah tikus	80
Lampiran 18. Hasil selisih kadar gula darah	82
Lampiran 19. Hasil persentase selisih penurunan kadar gula darah	83
Lampiran 20. Hasil uji statistik kadar gula darah tikus pada T_0	84
Lampiran 21. Hasil uji statistik kadar gula darah tikus pada T_1	86
Lampiran 22. Hasil uji statistik kadar gula darah tikus pada T_2	87
Lampiran 23. Hasil uji statistik kadar gula darah tikus pada T_3	90

Lampiran 24. Hasil uji statistik kadar gula darah tikus pada T_4	93
Lampiran 25. Hasil uji statistik persentase penurunan kadar gula darah tikus T_1 terhadap T_2	96
Lampiran 26. Hasil uji statistik persentase penurunan kadar gula darah tikus T_1 terhadap T_3	98
Lampiran 27. Hasil uji statistik persentase penurunan kadar gula darah tikus T_1 terhadap T_4	101

INTISARI

NELLA SANTIKA, L. 2017. UJI AKTIVITAS ANTIHIPERGLIKEMIA EKSTRAK ETANOL BUAH PEPINO (*Solanum muricatum* Aiton.) TERHADAP TIKUS JANTAN GALUR WISTAR YANG DIINDUKSI DENGAN ALOKSAN. SKRIPSI. UNIVERSITAS SETIA BUDI. SURAKARTA.

Diabetes mellitus merupakan penyakit metabolik kronik yang memiliki dampak serius terhadap kesehatan, kualitas dan harapan hidup penderita. Buah pepino (*Solanum muricatum* Aiton) merupakan salah satu tanaman yang dipercaya dapat menurunkan kadar glukosa darah. Tujuan penelitian untuk mengetahui aktivitas ekstrak etanol buah pepino terhadap penurunan kadar glukosa darah pada tikus putih jantan yang diinduksi dengan aloksan.

Buah pepino (*Solanum muricatum* Aiton) diekstraksi dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 70%. Pengujian aktivitas antihiperglikemia dilakukan pada 30 tikus dengan metode induksi aloksan dengan dosis 150 mg/kg BB secara intraperitoneal. Hewan uji dibagi menjadi 6 kelompok, yaitu kontrol normal, kontrol negatif CMC Na, kontrol positif glibenklamid, ekstrak etanol buah pepino dengan dosis 16,2 mg/kg BB, 32,4 mg/kg BB, dan 64,8 mg/kg BB. Perlakuan diberikan selama 21 hari. Efek hiperglikemia dievaluasi menggunakan metode GOD-PAP dengan parameter penurunan kadar glukosa darah.

Data dianalisis dengan ANOVA satu arah, dilanjutkan dengan uji beda rata-rata Tukey HSD. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak etanol buah pepino dosis 16,2 mg/kg BB, 32,4 mg/kg BB, dan 64,8 mg/kg BB dapat menurunkan kadar gula darah tikus yang diinduksi dengan aloksan. Dosis yang dapat menurunkan kadar glukosa darah paling tinggi adalah dosis 64,8 mg/kg BB.

Kata kunci : antihiperglikemia, ekstrak etanol buah pepino, aloksan.

ABSTRACT

NELLA SANTIKA, L. 2017. TEST OF ANTIHIPERGLIKEMIA ETHANOL EXTRACT PEPINO FRUIT (*Solanum muricatum* Aiton.) IN MALE WISTAR RATS INDUCED BY ALLOXAN. THESIS. SETIA BUDI UNIVERSITY. SURAKARTA.

Diabetes mellitus is a chronic metabolic disease that has a serious impact on the health, quality and life expectancy of the patient. Pepino fruit (*Solanum muricatum* Aiton) is one of the plants believed to lower blood glucose levels. The purpose of this research is to know the activity of pepino ethanol extract on decreasing blood glucose level in male white rat induced with alloxan.

The pepino fruit (*Solanum muricatum* Aiton) was extracted by the maceration method using 70% ethanol solvent. Tests of antihyperglycemia activity were performed on 30 male Wistar rats induced by alloxan single dose of 150 mg/kg BB intraperitoneally. The test animals were divided into 6 groups, normal control, negative control of CMC Na, glibenclamide positive control, pepino ethanol extract at doses of 16,2 mg/kg BB, 32,4 mg/kg BB and 64,8 mg/kg BB. Treatment was given for 21 days. The effect of hyperglycemia was evaluated using the parameter of decreasing fasting blood glucose. The effect of hyperglycemia was evaluated using the GOD-PAP method with the parameter of decreased blood glucose levels.

Data were analyzed by one-way ANOVA, followed by Tukey HSD average test. The results of this study showed that ethanol extract of pepino dose 16,2 mg/kg BB, 32,4 mg/kg BB, and 64,8 mg/kg BB could decrease blood sugar level induced by alloxan. The dose that can lower blood glucose levels is the highest dose of 64,8 mg/kg BB.

Keywords: antihyperglykemia, pepino ethanol extract, alloxan.

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) adalah gangguan metabolisme yang ditandai dengan hiperglikemia dan berhubungan dengan abnormalitas metabolisme karbohidrat, lemak, protein yang disebabkan oleh penurunan sekresi insulin atau penurunan sensitivitas insulin atau keduanya dan menyebabkan komplikasi kronis mikrovaskuler, makrovaskuler, dan neuropati (Sukandar 2008).

Terdapat beberapa tipe penyakit DM yaitu DM tipe 1, DM tipe 2 dan DM gestational. DM tipe 1 merupakan 5-10 persen dari semua kasus diabetes, biasanya ditemukan pada atau orang dewasa muda. Pada diabetes ini umumnya terjadi karena kerusakan sel-sel β pulau langerhans. DM tipe 2 biasanya ditemukan pada orang-orang yang berusia diatas 40 tahun dengan berat badan berlebihan. Pada diabetes tipe ini disebabkan oleh obesitas, diet tinggi lemak dan rendah serat serta kurang gerak badan. Pada DM gestational adalah kehamilan normal yang disertai peningkatan resistensi insulin (Nabyl 2012).

Menurut WHO tahun 2011, terdapat 366 juta penderita diabetes dan ini diperkirakan akan meningkat untuk 552 juta pada tahun 2030. Kebanyakan orang dengan diabetes tinggal di Negara berpenghasilan rendah dan menengah negara-negara ini akan mengalami peningkatan terbesar selama 19 tahun ke depan (David R 2011).

Dalam penanggulangan diabetes, obat hanya merupakan pelengkap dari diet. Obat hanya perlu diberikan bila pengaturan diet secara maksimal tidak berkhasiat mengendalikan kadar gula darah. Obat antidiabetes oral mungkin berguna untuk penderita yang alergi terhadap insulin atau yang tidak menggunakan suntikan insulin. Sementara penggunaannya harus dipahami, agar ada kesesuaian dosis dengan indikasinya, tanpa menimbulkan hipoglikemia. Kebanyakan obat antidiabetes oral memberikan efek samping yang tidak diinginkan. Beberapa efek samping yang tidak diinginkan tersebut seperti pusing, mual muntah, berat badan menjadi meningkat drastis, kejang, dan apabila

pemakaiannya tidak benar maka dapat menyebabkan hipoglikemia. Maka para ahli mengembangkan sistem pengobatan tradisional untuk diabetes melitus yang relatif aman (Agoes 1991).

Penggunaan bahan alam, baik sebagai obat maupun tujuan lain cenderung meningkat, terlebih dengan adanya isu *back to nature* serta krisis berkepanjangan yang mengakibatkan turunnya daya beli masyarakat. Dibandingkan obat-obat modern, memang obat tradisional memiliki beberapa kelebihan, salah satunya adalah efek sampingnya relatif rendah. Perlu disadari pula bahwa memang ada bahan obat tradisional yang berbahaya jika penggunaannya melewati dosis dan konsentrasi yang aman (Katno dan Pramono 2005). Namun hingga saat ini pemanfaatan tanaman obat sebagai obat tradisional belum optimal.

Secara tradisional, banyak tanaman yang berkhasiat menurunkan kadar glukosa darah. Tapi penggunaan tanaman obat tersebut kadang hanya berdasarkan pengalaman atau secara empiris saja, belum didukung oleh adanya penelitian untuk uji klinis dan farmakologinya (Winarto 2003).

Salah satu tanaman obat tersebut adalah buah pepino. Buah pepino adalah tanaman yang masih satu famili dengan terong-terongan. Di Indonesia saat ini konsumsi buah pepino sudah mulai meningkat. Hal ini disebabkan karena sudah mulai banyak penelitian yang membuktikan mengenai manfaat serta kandungan gizi yang terdapat pada buah pepino (Shop 2010).

Pepino mengandung kadar air tinggi sekitar 92% dari beratnya, buah ini sangat rendah kalori dan rendah gula, sangat kaya akan mineral serta mengandung vitamin seperti tiamin, niasin, riboflavin dan asam askorbat (vitamin C), cocok untuk sejumlah reaksi metabolik dan antioksidan (Sudha *et al.* 2011).

Dengan kandungan tersebut buah ini dapat meningkatkan stamina tubuh, mencegah sariawan, dan menurunkan tekanan darah. Nutrisi buah ini cukup baik karena kaya akan vitamin dan mineral sehingga baik untuk menjaga kesehatan dan stamina tubuh (Shop 2010). Buah pepino juga berkhasiat untuk mengobati stroke, tekanan darah tinggi, wasir, ginjal, sembelit, dan maag atau gangguan pencernaan lainnya (Sugiantoro 2007).

Buah pepino juga memiliki kandungan seperti: senyawa fitokimia serta serat pangan alami. Beberapa khasiat senyawa fitokimia adalah antioksidan, antitrombotik, meningkatkan sistem kekebalan tubuh, serta mengatur kadar gula darah (Sarno 2005).

Senyawa fitokimia yang terkandung didalamnya meliputi beta karoten, flavonoid, fenolik dan polifenol (antioksidan kuat). Senyawa aktif itu diduga meningkatkan pembentukan sel-sel beta atau memulihkan sel-sel beta yang rusak sebagian. Dengan demikian buah pepino mulai dimanfaatkan oleh masyarakat untuk menurunkan kadar glukosa yang tinggi dalam darah (Sarno 2005).

Dalam penelitian sebelumnya dinyatakan bahwa ekstrak etanol buah pepino memberikan efek yang signifikan terhadap gambaran histologik korpuskulum renalis ginjal tikus putih (*Rattus novergicus*) diabetik yang diinduksi dengan Streptozotosin. Berdasarkan latar belakang di atas maka akan dilakukan pengujian terhadap pengaruh ekstrak etanol buah pepino pada tikus jantan yang diinduksi oleh aloksan.

B. Perumusan Masalah

Masalah dalam penelitian ini dirumuskan sebagai berikut :

Pertama, apakah pemberian ekstrak etanol buah Pepino (*Solanum Muricatum* Aiton) dapat menurunkan kadar glukosa darah pada tikus jantan yang diinduksi dengan aloksan ?

Kedua, berapakah dosis efektif dari ekstrak etanol buah Pepino (*Solanum Muricatum* Aiton) yang dapat menurunkan kadar glukosa darah pada tikus jantan yang diinduksi dengan aloksan ?

C. Tujuan Penelitian

Pertama, mengetahui ekstrak etanol buah Pepino (*Solanum Muricatum* Aiton) dapat menurunkan kadar glukosa darah pada tikus jantan.

Kedua, mengetahui dosis yang efektif dari ekstrak etanol buah Pepino (*Solanum Muricatum* Aiton) yang mampu menurunkan kadar glukosa darah pada tikus jantan.

D. Kegunaan Penelitian

Penelitian berguna untuk mengetahui apakah ekstrak etanol buah Pepino (*Solanum Muricatum* Aiton) juga bisa memberikan efek yang sama seperti obat antidiabetes oral yang sudah beredar dan sudah sering dikonsumsi oleh masyarakat, sehingga diharapkan dapat dikembangkan menjadi sediaan fitofarmaka untuk pengobatan antidiabetes.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tanaman Pepino

1. Sistematika tanaman

Menurut sistematika tumbuhan, buah pepino termasuk ke dalam :

Kingdom	: Plantae (Tumbuhan)
Subkingdom	: Tracheobionta (Tumbuhan Berpembuluh)
Super Divisi	: Spermatophyta (Menghasilkan Biji)
Divisi	: Magnoliophyta (Tumbuhan Berbunga)
Class	: Dicotyledoneae (Berkeping Dua)
Sub Kelas	: Asteridae
Ordo	: Solanales
Famili	: Solanaceae
Genus	: Solanum
Spesies	: <i>Solanum muricatum</i> Aiton

(Almatsier 2010)



Gambar 1. Buah pepino (Almatsier 2010).

2. Nama lain (sinonim)

Nama Ilmiah : *Solanum Muricatum*. Aiton

Nama Daerah : Melodi/Melon Dieng/ Husada Dewa (Dieng-Jawa Tengah).

Nama Asing : *Melon pear*, *Tree melon* (Inggris), *Pepino dulce* (Spanyol), *Spelmelo* (Belanda), *Melon poire* (Perancis), *Melonenbirne* (Jerman), *Pepiino* (Jepang) (Child and Lester 2001).

3. Morfologi tanaman

Pepino merupakan tanaman semak, tidak bercabang, dengan akar yang berinti kayu dan berserat. Pertumbuhannya tegak atau meninggi kira-kira mencapai 3 kaki. Tanaman ini mirip dengan tomat, yang membutuhkan batang penegak atau pendukung yang lain.

Sosok tanaman mirip dengan tanaman cabai, dengan batang beruas-ruas. Pada ruas-ruas batang bisa tumbuh tunas-tunas akar yang digunakan untuk memperbanyak tanaman. Tanaman hasil memperbanyak dengan biji akan membentuk perakaran tunjang, meskipun ada sedikit akar serabut. Namun, jika diperbanyak melalui stek, hanya akan terbentuk akar serabut.

Daun tanaman berwarna hijau terang, ditutupi oleh rambut atau bulu-bulu halus yang jarang. Kenampakan tanaman pepino sangat mirip dengan tanaman kentang, namun daunnya mempunyai banyak bentuk: bercuping atau terbagi secara sederhana atau keseluruhan menjadi beberapa bagian daun. Bunga berukuran kecil. Bentuk bunga mirip dengan bunga kentang yang belum terbuka.

Pepino dianggap sebagai tanaman partenokarpi, namun sebagian besar hasil panennya berasal dari penyerbukan silang. Tanaman ini tidak akan membentuk buah sebelum suhu pada malam hari lebih dari 18°C.

Buah juga menunjukkan keragaman dalam hal ukuran dan bentuk. Di daerah asalnya, buah pepino ada yang bertipe bujur kecil dengan banyak biji, ada yang berbentuk pear atau hati dengan beberapa atau banyak biji, dan ada juga yang berbentuk bundar, sedikit lebih lebar daripada bola baseball dan tidak berbiji sama sekali. Warna buah juga sangat beragam: sepenuhnya ungu, hijau, krem, hijau dengan lurik ungu, atau krem dengan lurik ungu.

4. Kandungan kimia

Beberapa penelitian menyebutkan bahwa ekstrak pepino memiliki kandungan: senyawa fitokimia, vitamin (C, B kompleks, dan E), rendah gula, serat pangan alami, beta-karoten, mineral, dan antioksidan. Senyawa fitokimia adalah zat kimia alami yang terdapat di dalam tanaman yang memberikan cita rasa, aroma, ataupun warna khas tanaman tersebut. Beberapa khasiat senyawa

fitokimia adalah antioksidan, antitrombotik, meningkatkan sistem kekebalan tubuh, serta mengatur kadar gula darah (Sarno 2005).

Senyawa fitokimia buah pepino tersebut seperti: flavonoid, fenolik dan polifenol (antioksidan kuat). Senyawa aktif itu diduga meningkatkan pembentukan sel-sel beta atau memulihkan sel-sel beta yang rusak sebagian (Sarno 2005). Berbagai senyawa aktif yang terkandung dalam pepino tersebut didapatkan dari ekstraksi menggunakan beberapa pelarut yang berbeda (Husnah *et al* 2009 dan Sudha *et al* 2011). Ekstrak air dan ekstrak etanol pepino mengandung senyawa asam askorbat, asam fenolat, dan flavonoid, namun ekstrak air mengandung asam askorbat dan total flavonoid yang lebih tinggi daripada ekstrak etanol pepino (Hsu *et al.* 2011).

5. Bagian yang digunakan dan pemanfaatannya

Buah pepino terdiri dari kulit buah, daging buah, dan biji. Daging buahnya memiliki aroma yang khas dan mengandung banyak air (Ide 2010). Matang atau mentah tetap bermanfaat. Secara tradisional, kemampuan pepino mengobati penyakit biasanya dibedakan berdasarkan kematangan buahnya. Mengonsumsi buah Pepino yang sudah matang dipercaya dapat mengobati hipertensi, sariawan, disentri, wasir, asam urat, dan rematik. Sedangkan data dari penelitian-penelitian, aktivitas pepino yang masih mentah secara tradisional dianggap dapat mengobati penyakit maag, diabetes, menurunkan kadar kolesterol, menghambat kegemukan, batu ginjal, dan stroke.

B. Simplisia

1. Definisi simplisia

Simplisia adalah bahan baku alami yang digunakan untuk membuat ramuan obat tradisional yang belum mengalami pengolahan apapun terkecuali proses pengeringan. Simplisia dapat berupa simplisia nabati, simplisia hewani, dan simplisia pelikan atau mineral (Anonim 1986).

Dasar pembuatan simplisia meliputi beberapa tahap yaitu mulai dari pengumpulan bahan baku, sortasi basah, pencucian, pengubahan bentuk,

pengeringan, sortasi kering, pengepakan, dan penyimpanan (Gunawan dan Mulyani 2004).

Mutu simplisia dipengaruhi oleh derajat kematangan dan juga dipengaruhi oleh keragaman derajat kematangan. Derajat kematangan bukan sekedar mempengaruhi mutu, tetapi membawa konsekuensi terhadap biaya dan tenaga pada waktu pembersihan dan sortasi sehingga ketidakseragaman tingkat kematangan dapat menurunkan rendemen yang diperoleh (Siswanto 2004).

2. Pengeringan simplisia

Definisi dari pengeringan sendiri adalah untuk menghilangkan cairan dari bahan menggunakan panas dan dilakukan dengan pemindahan cairan dari permukaan kedalam fase uap yang belum jenuh. Sisa air yang terdapat di dalam simplisia pada kadar tertentu dapat merupakan pertumbuhan kapang dan jasad renik lainnya. Simplisia dinilai cukup aman bila kadar air kurang dari 10% (Anonim 1986).

Cara pengeringan simplisia dilakukan menggunakan sinar matahari atau menggunakan alat pengering. Hal-hal yang perlu diperhatikan selama proses pengeringan adalah suhu pengeringan, kelembapan udara, aliran udara, waktu pengeringan dan luas permukaan bahan. Dalam proses pengeringan hal tersebut harus diperhatikan sehingga diperoleh hasil simplisia yang kering dan tidak mudah mengalami kerusakan saat penyimpanan. Suhu yang digunakan untuk pengeringan simplisia adalah 30°C sampai 90°C, akan tetapi suhu yang paling baik adalah tidak melebihi 60°C (Anonim 1986).

Tujuan dilakukan pengeringan bahan tanaman adalah untuk mengurangi kadar air sehingga mencegah terjadinya pembusukan oleh cendawan atau bakteri, agar bahan tahan lebih lama (Wijayakusuma dan Dalimartha 1997), disamping itu juga memudahkan pada proses selanjutnya (ringkas dan mudah disimpan). Proses pengeringan adalah faktor penting untuk simplisia karena kadar air yang cukup tinggi dapat menyebabkan tumbuhnya jamur, bahkan zat berkhasiat yang terkandung dapat menurun akibat terjadinya proses metabolisme dalam simplisia karena aktivitas enzim (Mursito 2002).

C. Metode Penyarian

1. Ekstraksi

Ekstraksi adalah kegiatan penarikan kandungan kimia yang dapat larut sehingga terpisah dari bahan yang tidak dapat larut dengan menggunakan pelarut cair. Senyawa aktif yang terdapat dalam berbagai simplisia dapat digolongkan ke dalam golongan minyak atsiri, alkaloida, flavonoida dan lain-lain. Dengan diketahuinya senyawa aktif yang dikandung simplisia akan mempermudah pemilihan pelarut dan cara ekstraksi yang tepat (Ditjen POM 2000).

Ekstrak adalah sediaan kering, kental atau cair dibuat dengan menyari simplisia nabati atau hewani menurut cara yang cocok, di luar pengaruh matahari langsung (Ditjen POM 1979).

Tujuan utama ekstraksi adalah mendapatkan atau memisahkan sebanyak mungkin zat-zat yang memiliki khasiat pengobatan (*concentrata*) dari zat-zat yang tidak berfaedah, agar lebih mudah dipergunakan (kemudahan diabsorpsi, rasa, pemakaian, dan lain-lain) dan disimpan dibandingkan simplisia asal, dan tujuan pengobatan lebih terjamin (Syamsuni 2013).

2. Maserasi

Maserasi merupakan metode sederhana yang paling banyak digunakan. Cara ini sesuai, baik untuk skala kecil maupun skala industri (Agoes 2007).

Metode ini dilakukan dengan memasukkan serbuk tanaman dan pelarut yang sesuai ke dalam wadah inert yang tertutup rapat pada suhu kamar. Proses ekstraksi dihentikan ketika tercapai kesetimbangan antara konsentrasi senyawa dalam pelarut dengan konsentrasi dalam sel tanaman. Setelah proses ekstraksi, pelarut dipisahkan dari sampel dengan penyaringan. Kerugian utama dari metode maserasi ini adalah memakan banyak waktu, pelarut yang digunakan cukup banyak, dan besar kemungkinan beberapa senyawa hilang. Selain itu, beberapa senyawa mungkin saja sulit diekstraksi pada suhu kamar. Namun di sisi lain, metode maserasi dapat menghindari rusaknya senyawa-senyawa yang bersifat termolabil. Berapa lama simplisia harus dimaserasi, tergantung pada keadaannya, biasanya ditentukan pada tiap pembuatan sediaan. Jika tidak ada ketentuan lain, biasanya setengah sampai dua jam, sedangkan menurut Farmakope Herbal

Indonesia Edisi I 2013 pembuatan ekstrak selama paling sedikit 2 hari dengan dua kali penyaringan dengan pelarut yang sama (DepKes 2013).

3. Pelarut

Pemilihan cairan penyari yang digunakan untuk ekstraksi harus berdasarkan daya larut zat aktif (Ansel 1989). Cairan penyari yang digunakan adalah etanol 70%. Etanol adalah pelarut serbaguna yang baik untuk ekstraksi, tidak menyebabkan pembengkakan pada membran sel, dan memperbaiki struktur bahan obat tertentu (Harbone 1987). Di samping itu etanol juga digunakan untuk melarutkan minyak menguap (Ansel 1989).

Senyawa yang dapat larut dengan etanol antara lain alkaloid basa, minyak menguap, glikosida, kurkumin, antrakhinon, flavonoid, steroid, dan klorofil lemak, tanin dan saponin. Etanol dapat dipertimbangkan sebagai pelarut karena lebih efektif, kapang dan kuman tidak mudah tumbuh, tidak beracun, netral, absorpsinya baik, etanol dapat bercampur dengan air pada segala perbandingan, tidak diperlukan panas yang tinggi untuk pemekatan (Anonim 1986).

Pemilihan etanol 70% sebagai cairan penyari karena sifatnya yang lebih selektif, tidak beracun, netral, absorpsi baik, dapat mencegah pertumbuhan kapang dan kuman bercampur dengan air dengan segala perbandingan, dan panas yang diperlukan untuk pemekatan lebih sedikit, sedangkan kerugiannya adalah harganya yang mahal (Anonim 1986). Etanol 70% sangat efektif dalam menghasilkan jumlah bahan aktif yang optimal, dimana pengotor yang ikut ke dalam cairan sangat kecil (Voigt 1994).

D. Hewan Uji

1. Sistematika hewan uji

Taksonomi tikus putih (Sugiyanto 1995) :

Kelas	: Mamalia
Sub kelas	: Placentalia
Filium	: Chordata
Sub filium	: Vertebrata
Bangsa	: Rodentia

Suku : Muridae
 Marga : Rattus
 Jenis : *Rattus norvergicus*

2. Biologi hewan uji

Berat tikus dewasa jantan dapat mencapai 300-400 g sedangkan betina 250-300 g, pada waktu lahir mempunyai berat antara 5-6 g. Rata-rata tikus dapat melahirkan 9 ekor bahkan mencapai 20 ekor. Suhu rektal tikus berkisar 36-39°C (rata-rata 37,5°C) (Smith dan Mangkoewidjaja 1988).

Lama hidup tikus jantan dan betina yaitu antara 2-3 tahun, dapat hidup sampai 4 tahun. Pada umur 35-40 hari tikus jantan dan betina dapat dikatakan dewasa. Aktivitas tikus biasanya dilakukan pada malam hari. Pada umumnya tikus mulai kawin pada umur 8-9 minggu tetapi biasanya lebih baik jika tikus dikawinkan sebelum umur 10-12 minggu. Aktivitas perkawinan tikus dilakukan secara kelompok yaitu 3 betina dengan 1 jantan pada malam hari (*nocturnal*). Siklus kelamin dari tikus adalah poliestrus, siklus estrusnya 4-5 hari yang mempunyai lama estrus 9-20 jam (Smith dan Mangkoewidjojo 1988).

3. Karakteristik hewan uji

Hewan yang digunakan sebagai percobaan dalam analisis ini adalah tikus (*Rottus norvergicus*). Tikus yang digunakan adalah jantan karena kecepatan metabolisme obat lebih cepat dibandingkan dengan tikus betina dan kondisi biologis tubuh lebih stabil. Pada tikus betina mengalami perubahan kondisi seperti masa kehamilan, menyusui, dan menstruasi (Sugiyanto 1995).

Tikus putih merupakan hewan yang cerdas dan relatif resisten terhadap infeksi, umumnya mudah ditangani, tidak begitu bersifat fotofobia seperti halnya mencit dan kecenderungan untuk berkumpul dengan sesamanya tidak begitu besar. Meskipun mudah ditangani, kadang tikus menjadi agresif terutama saat diperlakukan kasar atau mengalami defisiensi nutrisi. Hewan ini harus diperlakukan dengan halus namun sigap dan makanannya harus dijaga agar tetap memenuhi kebutuhannya (Sugiyanto 1995). Tikus lebih besar daripada mencit,

maka untuk beberapa percobaan, tikus lebih menguntungkan. Tikus laboratorium jantan jarang berkelahi seperti mencit jantan. Tikus putih dapat tinggal sendirian dalam kandang, sehingga tikus putih lebih menguntungkan daripada mencit (Mangkoewidjojo 1988). Keuntungan lain adalah tikus merupakan binatang menyusui, banyak gen tikus yang relatif mirip dengan manusia, kemampuan berkembang biak tikus sangat tinggi, cocok untuk digunakan dalam eksperimen.

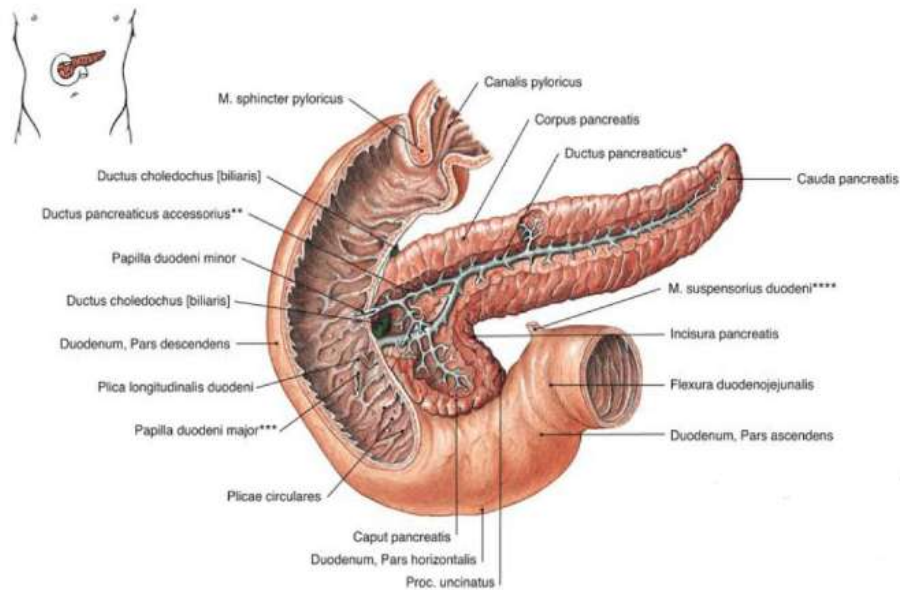
4. Teknik memegang dan penanganannya

Tikus cenderung menggigit jika ditangkap atau dipegang, lebih-lebih jika takut. Tikus sebaiknya ditangkap dengan memegang ekor pada dekat pangkalnya (bukan ujungnya), diangkat dan diletakkan diatas ram kawat, lalu ditarik pelan-pelan dan dengan cepat dipegang tengkuknya dengan ibu jari dan jari telunjuk dengan menggunakan tangan kiri, kaki belakang tikus dipegang bersama ekor dengan jari kelingking. Sambil menunggu sesaat sebelum tikus diletakkan di atas ram kawat dengan tetap memegang ekor tikus supaya tidak membalik pada tangan pemegang (Harminta 2004).

E. Pankreas

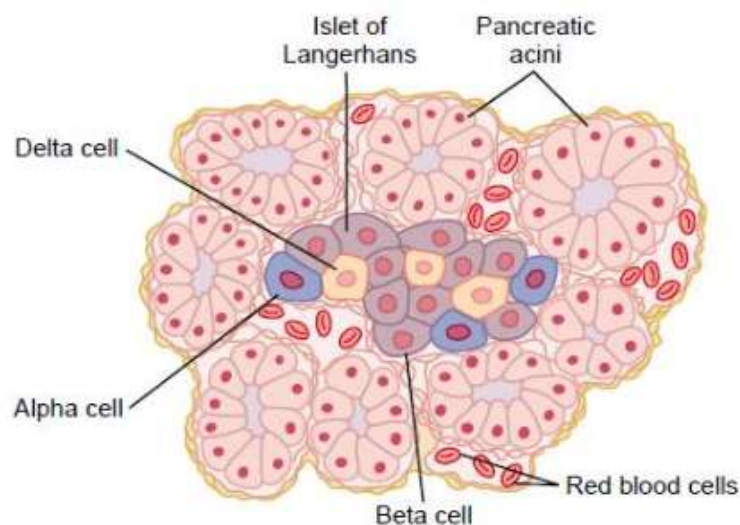
1. Struktur dan anatomi pankreas

Pankreas merupakan organ retroperitoneal yang terletak di bagian posterior dari dinding lambung. Letaknya di antara duodenum dan limfa, di depan aorta abdominalis dan arteri serta vena mesenterica superior (gambar 2). Organ ini konsistensinya padat, panjangnya $\pm 11,5$ cm, beratnya ± 150 gram. Pankreas terdiri bagian kepala/caput yang terletak di sebelah kanan, diikuti corpus di tengah, dan cauda di sebelah kiri. Ada sebagian kecil dari pankreas yang berada di bagian belakang Arteri Mesenterica Superior yang disebut dengan Processus Uncinatus (Simbar 2007).



Gambar 2. Anatomi Pankreas (Sobotta 2010)

Jaringan penyusun pankreas (Guyton dan Hall 2006) terdiri dari jaringan eksokrin dan jaringan endokrin. Jaringan eksokrin, berupa sel sekretorik yang berbentuk seperti anggur yang disebut sebagai asinus/*Pancreatic acini* (gambar 3), yang merupakan jaringan yang menghasilkan enzim pencernaan ke dalam duodenum. Jaringan endokrin yang terdiri dari pulau-pulau Langerhans/*Islet of Langerhans* yang tersebar (gambar 3) yang tersebar diseluruh jaringan pankreas, yang menghasilkan insulin dan glukagon ke dalam darah.



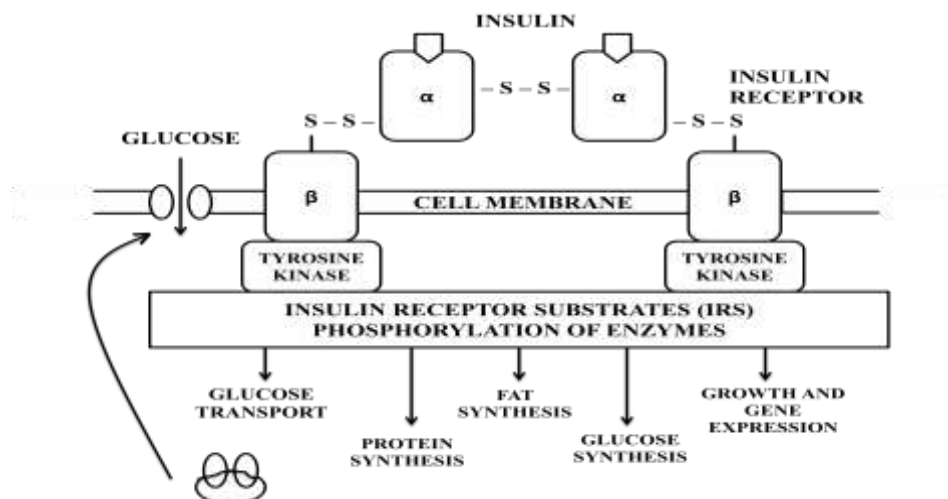
Gambar 3. Asinus dan Pulau Langerhans (Guyton dan Hall 2006)

Pulau-pulau Langerhans tersebut terdiri dari beberapa sel (Mescher 2010), yaitu: Sel α (sekitar 20%), menghasilkan hormon glukagon. Sel β (dengan jumlah paling banyak 70%), menghasilkan hormon insulin. Sel δ (sekitar 5-10%), menghasilkan hormon Somatostatin. Sel F atau PP (paling jarang), menghasilkan polipeptida pankreas.

2. Reseptor insulin

Insulin dihasilkan di darah dalam dengan bentuk bebas dengan waktu paruh plasma ± 6 menit, bila tidak berikatan dengan reseptor pada sel target, maka akan didegradasi oleh enzim insulinase yang dihasilkan terutama di hati dalam waktu 10-15 menit (Guyton dan Hall 2006).

Reseptor insulin merupakan kombinasi dari empat subunit yang berikatan dengan ikatan disulfida yaitu dua subunit- α yang berada di luar sel membran dan dua unit sel- β yang menembus membran (gambar 4). Insulin akan mengikat serta mengaktifasi reseptor α pada sel target, sehingga akan menyebabkan sel β terfosforilasi. Sel β akan mengaktifkan *tyrosine kinase* yang juga akan menyebabkan terfosforilasinya enzim intrasel lain termasuk *insulin-receptors substrates (IRS)* (Guyton dan Hall 2006).



Gambar 4. Reseptor Insulin (Guyton dan Hall 2006)

3. Kerusakan pankreas

Pada hewan percobaan yang diinduksi aloksan, akan terjadi pembentukan radikal bebas dan radikal aloksan melalui metabolisme oksidasi reduksi. Radikal ini mengakibatkan kerusakan pada sel β pankreas (Suarsana *et al.* 2010).

Lesi di pankreas tidak konstan dan jarang bernilai diagnostik. Perubahan khas lebih sering berkaitan dengan diabetes tipe 1 daripada tipe 2. Mungkin ditemukan satu atau lebih perubahan berikut :

3.1. Berkurangnya jumlah dan ukuran islet paling sering ditemukan pada diabetes tipe 1, terutama pada penyakit yang berkembang cepat. Seberapa besar islet tampak kecil, tidak menonjol dan sulit ditemukan. Pada diabetes tipe 2, kerusakan sel β terjadi belakangan dan biasanya tidak lebih dari 20-50%.

3.2. Degranulasi sel β yang sudah rusak. Hal ini lebih sering ditemukan pada pasien dengan diabetes tipe 1A yang baru didiagnosis, saat masih terdapat beberapa sel β .

3.3. Peningkatan jumlah dan ukuran islet merupakan gambaran khas pada neonatus nondiabetes yang lahir dari ibu diabetes. Diperkirakan sel islet janin mengalami hiperplasia sebagai respons terhadap hiperglikemia ibu (Kumar 2007).

F. Diabetes mellitus

1. Definisi Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus (DM) berasal dari kata Yunani diabetes artinya mengalir terus, mellitus berarti madu atau manis. Istilah tersebut menunjukkan tentang keadaan tubuh penderita, yaitu adanya cairan manis yang terus mengalir (Dalimartha 2007). Diabetes mellitus adalah gangguan metabolisme yang secara genetis dan klinis termasuk heterogen dengan manifestasi berupa hilangnya toleransi karbohidrat. Jika berkembang penuh secara klinis, maka diabetes mellitus ditandai dengan hiperglikemia puasa dan postprandial, aterosklerotik dan penyakit vaskular mikroangiopati dan neuropati. Penderita dengan kelainan toleransi glukosa ringan (gangguan glukosa puasa dan gangguan toleransi glukosa) dapat tetap bebas mengalami komplikasi metabolik diabetes (Price dan Lorraine 1999).

Tabel 1. Kriteria diabetes mellitus atau bukan

		Bukan DM	Belum pasti DM	DM
Kadar glukosa darah sewaktu (mg/dL)	Plasma vena	<100	100 -199	≥ 200
	Darah kapiler	< 90	90-199	≥ 200
Kadar glukosa darah puasa (mg/dL)	Plasma vena	<100	100-125	≥ 126
	Darah kapiler	< 90	90-99	≥ 100

2. Patofisiologi diabetes mellitus

Sebagian besar patologi diabetes mellitus dapat dikaitkan dengan satu dari tiga efek utama kekurangan insulin sebagai berikut: 1) pengurangan penggunaan glukosa oleh sel-sel tubuh, dengan akibat peningkatan konsentrasi glukosa darah setinggi 300-1200 mg/100 ml, 2) peningkatan nyata mobilisasi lemak dari daerah-daerah penyimpanan lemak, menyebabkan kelainan metabolisme lemak maupun pengendapan lipid pada dinding vaskular yang mengakibatkan aterosklerosis, dan 3) pengaturan protein dalam jaringan tubuh. Akan tetapi, selain itu terjadi beberapa masalah patofisiologis pada diabetes mellitus yang tidak mudah tampak, yaitu kehilangan glukosa ke dalam urine penderita diabetes (Setiadi 2007).

Glukosa mewakili kira-kira 80% dari hasil pencernaan karbohidrat yang terdiri dari galaktosa dan fruktosa. Kegagalan pengambilan glukosa oleh sel target menjadi masalah utama gangguan metabolisme glukosa sehingga menyebabkan hiperglisemia. Keadaan ini menyebabkan glukosa diekskresi dalam urin yang biasa disebut sebagai glikosuria. Hiperglisemia tidak mengganggu kesehatan tubuh, akan tetapi jika kadar glukosa plasma melebihi nilai ambang batas yaitu kira-kira 10 mmol/L dan ginjal gagal menyerap kembali glukosa yang dihasilkan di glomerulus ginjal, akibatnya terjadi diuresis osmotik. Selain itu, poliuria, dehidrasi dan kenaikan osmolaritas cair intrasel dan ekstrasel yang berfungsi merangsang pusat haus di otak untuk minum air lebih dari keadaan normal untuk menggantikan air yang hilang dari tubuh (Syahrin 2006).

3. Klasifikasi Diabetes Mellitus

Pada kenyataannya ada 2 bentuk diabetes dengan sebab yang berbeda, yaitu sebagai berikut:

3.1 Insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM), atau diabetes tipe I.

Diabetes tipe I (diabetes terkait insulin) adalah suatu gangguan autoimun, dimana sistem kekebalan melancarkan serangan pada sel-sel pankreas. IDDM merupakan penyakit yang terjadi akibat cedera pulau Langerhans dan rusaknya sel-sel beta penghasil insulin. Kadang-kadang hipoglikemia dapat berkaitan dengan suatu penyakit virus akut. Faktor-faktor autoimun diperkirakan memperantai cedera sel pulau Langerhans ini, tetapi patogenesis pasti dari penyakit ini belum diketahui (Campbell 2000).

Jika insulin tidak ada maka produk sampingan hasil penghancuran lemak dan otot akan menumpuk dalam darah dan menghasilkan suatu zat yang disebut keton. Jika hal ini dibiarkan terus-menerus, jumlahnya akan meningkat hingga seseorang tersebut mengalami ketoasidosis koma. Kadar insulin plasma sangat rendah dan terjadi ketoasidosis jika pasien tidak mendapat insulin eksogen. Pada stadium awal diabetes tipe I masih terdapat insulin yang cukup untuk mencegah ketoasidosis dan penderita tidak bergantung insulin (Rudy W 2003).

Penyakit ini mengenai penderita yang berusia muda (kurang dari 30 tahun). Biasanya penderita akan menunjukkan ciri-ciri klinikal seperti polidipsia, poliuria, ketoasidosis koma, berat badan turun yang progresif, letih, polifagia dan hilang kontrol pundi kencing pada anak-anak. Selain itu, IDDM dicirikan oleh kekurangan insulin secara nyata akibat kerusakan atau penyusutan bilangan sel β yang parah. Keadaan ini disebabkan oleh tiga mekanisme yang saling berkaitan yaitu persekitaran, vulnerabiliti genetik dan keautoimun (Syahrin 2006).

3.2 Non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM), atau diabetes tipe II. Menurut Chandrasoma (2006), diabetes yang tidak bergantung pada insulin ini, bahkan lebih sulit dimengerti. Dua faktor yang telah diidentifikasi yaitu:

3.2.1 Gangguan pelepasan insulin: Sekresi insulin dan sensitivitas insulin adalah saling terkait. Pada DM tipe 2, sekresi insulin meningkat pada awalnya mengkompensasi resistensi insulin untuk menjaga toleransi glukosa normal. Awalnya, sekresi insulin mengalami defek ringan dan selektif melibatkan stimulasi glukosa untuk sekresi insulin. Menanggapi sekretagogues non-glukosa lain, seperti arginin masih dipertahankan. Akhirnya defek sekresi insulin berkembang menjadi keadaan sekresi insulin sangat tidak memadai. Alasan untuk penurunan kapasitas sekresi insulin di DM tipe 2 tidak jelas. Asumsinya adalah efek genetik pada resistensi insulin menyebabkan kegagalan sel β . Terbentuk amiloid polipeptida pada pulau langerhans, sehingga berdampak negatif terhadap fungsi pulau langerhans. Tingginya kadar asam lemak bebas dan lemak makanan juga dapat memperburuk fungsi sel β (Powers 2010).

3.2.2 Resistensi insulin: kecacatan pada respon jaringan terhadap insulin yang disebabkan oleh kecacatan reseptor insulin pada sel target. Resistensi insulin terjadi pada keadaan hamil dan obesitas. Pada orang normal yang hamil atau obesitas, sel β meningkatkan sekresi insulin sebagai kompensasi. Penderita yang mempunyai kerentanan genetik terhadap diabetes tidak dapat tertoleransi karena cacat warisan pada sekresi insulin. Jadi, diabetes tipe II sering dipicu oleh obesitas dan kehamilan. Pada penderita dengan resistensi insulin yang ekstrem, antibodi terhadap reseptor insulin ditemukan di dalam plasma. Pengurangan jumlah reseptor insulin, kerusakan ikatan antara insulin dan reseptor, dan kelainan pada proses selular terjadinya ikatan juga dipostulasikan sebagai penyebab resistensi insulin.

Diabetes mellitus tipe II terjadi karena kombinasi dari kecacatan dalam produksi insulin dan resistensi terhadap insulin atau berkurangnya sensitivitas terhadap insulin (adanya defekasi respon jaringan terhadap insulin) yang melibatkan reseptor insulin di membran sel (Maulana 2008). Karena suplai insulin berkurang atau tidak cukup efektif sebagaimana mestinya, tingkat gula darah naik lebih lambat. Tidak banyak protein dan lemak yang dihindarkan, sehingga produksi keton tidak banyak, dan resiko terkena ketoasidosis koma juga kecil (Rudy W 2003).

4. Gejala Diabetes Mellitus

Menurut Depkes RI (2005), diabetes seringkali muncul tanpa gejala. Namun demikian ada beberapa gejala yang harus diwaspadai sebagai isyarat kemungkinan diabetes. Gejala tipikal yang sering dirasakan penderita diabetes antara lain poliuria (sering buang air kecil), polidipsia (sering haus), dan polifagia (banyak makan/mudah lapar). Selain itu sering pula muncul keluhan penglihatan kabur, koordinasi gerak anggota tubuh terganggu, kesemutan pada tangan atau kaki, timbul gatal-gatal yang seringkali sangat mengganggu (pruritus), dan berat badan menurun tanpa sebab yang jelas.

Pada DM Tipe I gejala klasik yang umum dikeluhkan adalah poliuria, polidipsia, polifagia, penurunan berat badan, cepat merasa lelah (fatigue), iritabilitas, dan pruritus (gatal-gatal pada kulit).

Pada DM Tipe 2 gejala yang dikeluhkan umumnya hampir tidak ada. DM Tipe 2 seringkali muncul tanpa diketahui, dan penanganan baru dimulai beberapa tahun kemudian ketika penyakit sudah berkembang dan komplikasi sudah terjadi. Penderita DM Tipe 2 umumnya lebih mudah terkena infeksi, sukar sembuh dari luka, daya penglihatan makin buruk, dan umumnya menderita hipertensi, hiperlipidemia, obesitas, dan juga komplikasi pada pembuluh darah dan syaraf.

5. **Komplikasi Diabetes Mellitus**

Komplikasi diabetes terbagi 2 yaitu sebagai berikut :

5.1 Komplikasi Akut. Ketoasidosis Diabetik (KAD) dan Hyperglycemic Hyperosmolar State (HHS) adalah komplikasi akut diabetes (Powers 2010). Pada Ketoasidosis Diabetik (KAD), kombinasi defisiensi insulin dan peningkatan kadar hormon kontra regulator terutama epinefrin, mengaktivasi hormon lipase sensitif pada jaringan lemak. Akibatnya lipolisis meningkat, sehingga terjadi peningkatan produksi badan keton dan asam lemak secara berlebihan. Akumulasi produksi badan keton oleh sel hati dapat menyebabkan asidosis metabolik. Badan keton utama adalah asam asetoasetat dan 3-beta-hidroksibutirat (3HB). Pada Hyperglycemic Hyperosmolar State (HHS), hilangnya air lebih banyak dibanding natrium menyebabkan keadaan hiperosmolar (Soewondo 2009).

5.2 Komplikasi Kronik. Jika dibiarkan dan tidak dikelola dengan baik, DM akan menyebabkan terjadinya berbagai komplikasi kronik yaitu seperti :

5.2.1 Kerusakan Mata (Retinopati Diabetika). Kerusakan mata akibat DM yang paling sering adalah Retinopati (Kerusakan Retina). Glukosa darah yang tinggi menyebabkan rusaknya pembuluh darah retina bahkan dapat mengakibatkan kebocoran pembuluh darah kapiler. Darah yang keluar dari pembuluh darah inilah yang menutup sinar yang menuju ke retina sehingga penglihatan penderita DM menjadi kabur (Oawara 2003).

Retinopati Diabetik merupakan penyebab kebutaan paling sering ditemukan pada usia dewasa antara 20-74 tahun. Resiko mengalami retinopati pada pasien diabetes meningkat sejalan dengan lamanya diabetes. Pada waktu diagnosis DM tipe 1 ditegakkan, retinopati diabetik hanya ditemukan pada kurang dari 5% pasien. Setelah 10 tahun, prevalensi meningkat menjadi 40-50% dan

sesudah 20 tahun lebih dari 90% pasien sudah menderita retinopati diabetik (Pandelaki 2009). Pada DM tipe 2 ketika didiagnosis diabetes ditegakkan, sekitar 25% sudah menderita retinopati diabetik nonproliferatif (background retinopathy). Setelah 20 tahun, prevalensi retinopati diabetik meningkat menjadi lebih dari 60%. Pasien diabetes memiliki resiko 25 kali lebih mudah mengalami kebutaan dibanding non diabetes (Pandelaki 2009).

5.2.2 Kerusakan Saraf (Neuropati Diabetik). Neuropati Diabetik merupakan salah satu komplikasi kronis yang paling sering ditemukan pada DM. Resiko yang dihadapi pasien DM dengan neuropati antara lain ialah infeksi berulang, ulkus yang tidak sembuh-sembuh dan amputasi jari/kaki. Kondisi inilah yang menyebabkan bertambahnya angka kesakitan dan kematian, yang berakibat pada meningkatnya biaya pengobatan pasien DM dengan neuropati (Subekti 2009).

Manifestasi Neuropati Diabetik bisa sangat bervariasi, mulai dari tanpa keluhan dan hanya bisa dideteksi dengan pemeriksaan elektrofisiologis, hingga keluhan nyeri yang hebat. Keluhannya dapat berupa neuropati lokal atau sistemik, semua tergantung pada lokasi dan jenis saraf yang terkena lesi. Pasien diabetes memiliki resiko 7 kali lebih mudah mengalami neuropati dibanding non diabetes (Subekti 2009).

5.2.3 Kerusakan Ginjal (Nefropati Diabetik). Hampir 20-30% penderita DM akan mengalami kelainan ginjal dalam perjalanan penyakitnya. Nefropati diabetik adalah komplikasi pada ginjal yang dapat berakibat dengan gagal ginjal. Kerusakan ginjal disebabkan oleh kadar glukosa dalam darah sangat tinggi, sehingga ginjal dipacu lebih berat akibatnya terjadi penyempitan pembuluh darah kapiler dalam darah. Pada saat terdiagnosis DM, khususnya bila kadar glukosa darah tinggi maka mekanisme Glomerular Filtration Rate meningkat hingga 150ml/menit pada penderita diabetes dapat menyebabkan kebocoran protein darah ke dalam urin (Sjaifoellah 1996). Angka kejadian nefropatik diabetik pada DM tipe 1 dan 2 sebanding, tetapi insidens pada tipe 2 sering lebih besar dari tipe 1 karena jumlah penderita DM tipe 2 lebih banyak dari DM tipe 1 (Hendromartono 2009).

5.2.4 Hipertensi. Gagal ginjal merupakan komplikasi kronik DM yang diperburuk oleh adanya hipertensi. Pengontrolan kadar glukosa darah sebaik mungkin disertai pengontrolan tekanan darah. Pengelolaan hipertensi pada DM berguna untuk mencegah kematian dan disabilitas akibat tekanan darah yang tinggi. Penderita hipertensi pada penderita DM ada dua yaitu hipertensi primer yang berkaitan dengan hipertensi endokrin dan hipertensi sekunder seperti Syndrome Cushing (Sjaifoellah 1996).

5.2.5 Penyakit Jantung Koroner. Diabetes Mellitus (DM) merusak dinding pembuluh darah yang menyebabkan penumpukan lemak di dinding yang rusak dan menyempitkan pembuluh darah yang mengakibatkan suplai darah berkurang dan tekanan darah meningkat. Keluhan sakit jantung sangat bervariasi, biasanya tidak ada keluhan, tetapi selanjutnya akan timbul gejala akibat penyumbatan antara lain sesak nafas, nyeri dada, rasa lelah, sakit kepala, detak jantung cepat dan tidak teratur, banya berkeringat. Akan tetapi, kadang pada penderita diabetes keluhan sakit jantung tidak disertai dengan rasa nyeri. Hal ini disebabkan karena saraf yang mengantar rasa nyeri telah rusak (Tjokoprawiro 2006).

5.2.6 Ulkus/Ganggren. Diantara komplikasi kronik DM, kelainan makrovaskuler memberikan gambaran kelainan pada tungkai bawah berupa ulkus maupun gangren selanjutnya disebut kaki diabetik. Kaki diabetik merupakan luka terbuka pada permukaan kulit karena adanya komplikasi makroangiopati yang terdapat luka pada penderita yang sering tidak dirasakan, dan dapat berkembang menjadi infeksi disebabkan oleh bakteri aerob maupun anaerob (Hastuti 2008). Data dari beberapa penelitian di Indonesia menunjukkan angka amputasi dan angka kematian ulkus-ganggren sebesar 15%-30% dan 17%-32%. Penderita dengan ulkus-ganggren ditemukan sebesar 2,4%-14% pada penderita DM. Penderita DM mempunyai kecenderungan 5 kali mudah mengalami ulkus-ganggren (Sjaifoellah 1996).

5.2.7 Dispepsia. Dispepsia diakibatkan karena urat saraf yang memelihara lambung rusak sehingga fungsi lambung untuk menghancurkan makanan menjadi lemah. Hal ini mengakibatkan proses pengosongan lambung terganggu dan

makanan lebih lama tinggal dalam lambung. Gangguan pada usus yang sering dialami oleh penderita DM adalah sukar buang air besar, perut gembung, dan kotoran keras dan kadang-kadang menunjukkan keluhan diare, kotoran banyak mengandung air tanpa rasa sakit perut (Tjokoprawiro 2006).

6. Pemeriksaan Gula Darah

Macam-macam pemeriksaan glukosa darah yaitu sebagai berikut :

6.1 Jenis Pemeriksaan. Pemeriksaan gula darah ada berbagai macam diantaranya adalah :

6.1.1 Glukosa darah sewaktu. Pemeriksaan gula darah yang dilakukan setiap waktu sepanjang hari tanpa memperhatikan makanan terakhir yang dimakan dan kondisi tubuh orang tersebut (Depkes RI 1999).

6.1.2 Glukosa darah puasa dan 2 jam setelah makan. Pemeriksaan glukosa darah puasa adalah pemeriksaan glukosa yang dilakukan setelah pasien berpuasa selama 8-10 jam, sedangkan pemeriksaan glukosa 2 jam setelah makan adalah pemeriksaan yang dilakukan 2 jam dihitung setelah pasien menyelesaikan makan (Depkes RI 1999).

6.2 Metode Pemeriksaan Gula Darah. Untuk mengukur kadar glukosa dipakai terutama dua macam teknik. Cara kimia memanfaatkan sifat mereduksi molekul glukosa yang tidak spesifik. Pada cara-cara enzimatik, glukosa oksidase bereaksi dengan substrat spesifiknya, yakni glukosa, dengan membebaskan hidrogen peroksida yang banyaknya diukur secara tak langsung. Nilai-nilai yang ditemukan dalam cara reduksi adalah 5-15 mg/dl lebih tinggi dari yang didapat dengan cara-cara enzimatik, karena disamping glukosa terdapat zat-zat mereduksi lain dalam darah. Sistem-sistem indikator yang dipakai pada berbagai metode enzimatik yang otomatis berpengaruh kepada hasil penetapan, jadi juga kepada nilai rujukan (Frances K. Widmann 1989).

Metode-metode pemeriksaan glukosa darah :

6.2.1 Metode Folin. Prinsip dari pemeriksaan ini adalah filtrat darah bebas protein dipanaskan dengan larutan CuSO_4 alkali. Endapan CuO yang dibentuk glukosa akan larut dengan penambahan larutan fosfat molibdat. Larutan ini dibandingkan secara kolorimetri dengan larutan standart glukosa (Pusdiknakes 1985).

6.2.2 Metode Samogyi-Nelson. Prinsip dari pemeriksaan ini adalah filtrat mereduksi Cu dalam larutan alkali panas dan Cu direduksi kembali oleh arseno molibdat membentuk warna ungu kompleks (Pusdiknakes 1985).

6.2.3 Ortho-tholuidin. Prinsipnya adalah dimana glukosa akan bereaksi dengan ortho-tholuidin dalam asam acetat panas membentuk senyawa berwarna hijau. Warna yang terbentuk diukur serapannya pada panjang gelombang 625 nm (Pusdiknakes 1985).

6.2.4 Glukosa oksidase/peroksidase. Glukosa oksidase adalah suatu enzim bakteri yang merangsang oksidasi dengan menghasilkan H_2O_2 . Dengan adanya enzim peroksidase oksigen dari peroksida ini dialihkan ke acceptor tertentu menghasilkan suatu ikatan berwarna. Metode-metode pemeriksaan glukosa oksidase/peroksidae :Gluc-DH, prinsip: Glukosa dehydrogenase mengkatalisasi oksidase dari glukosa. GOD-PAP, prinsip: Glukosa oksidase (GOD) mengkatalisasi oksidasi dari glukosa. Gluco quant (Heksokinase/ G6-DH) dan GOD period (*Test combinatioan*) (Pusdiknakes 1985).

7. Terapi

7.1 Obat antidiabetik oral. Obat anti diabetik oral digunakan untuk pengobatan diabetes melitus tipe 2 yang hanya digunakan jika pasien gagal memberikan respons terhadap setidaknya 3 bulan diet rendah karbohidrat dan energi, disertai aktivitas fisik yang dianjurkan (BPOM 2008).

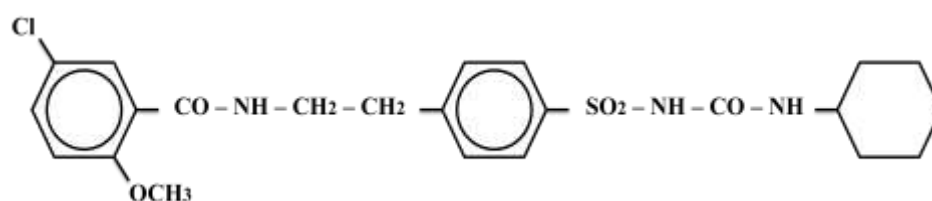
7.1.1 Golongan sulfonilurea. Efek utama sulfoniurea adalah meningkatkan pelepasan insulin dari pankreas. Obat golongan ini diberikan pada pasien yang sel β masih berfungsi atau diberikan pada pasien diabetes melitus tipe 2. Sulfonilurea dapat mengurangi glukosa darah dan meningkatkan pembentukan glikogen, lemak dan protein. Contoh obat golongan sulfonilurea antara lain Glipizid, Gliburid, dan Glimepirid (Katzung 2012).

7.1.2 Biguanida. Efek primer obat ini adalah mengurangi produksi glukosa hati melalui pengaktifan enzim *AMP-activated protein kinase*. Mekanisme minor lainnya adalah penghambatan glukoneogenesis di ginjal, perlambatan penyerapan glukosa di saluran cerna, disertai peningkatan konversi glukosa di eritrosit. Efek biguanid dalam menurunkan glukosa darah tidak

bergantung pada fungsi sel β pankreas. Contoh obat dari golongan ini adalah Metformin (Katzung 2012).

7.1.3 Inhibitor α -glukosidase. Akarbosa dan miglitol adalah inhibitor kompetitif α -glukosidase usus serta mengurangi penyimpanan kadar glukosa pasca-makan dengan menunda pencernaan dan penyerapan tepung dan disakarida (Katzung 2012)

G. Glibenklamid



Gambar 5. Struktur glibenklamid (*Farmakope Indonesia Edisi IV 1995*)

1. Kelarutan

Glibenklamid mempunyai sifat kelarutan yang praktis tidak larut di dalam air dan eter, sukar larut dalam etanol dan metanol, larut sebagian dalam kloroform (Depkes 1993).

2. Indikasi dan kontraindikasi

Glibenklamid diindikasikan pada pengobatan DM tipe onset maturitas stabil yang tidak terkomplikasi ringan atau parah dan tidak dapat diobati hanya dengan diet saja. Glibenklamid sedapat mungkin tidak digunakan pada gangguan fungsi hati, gagal ginjal dan pada ibu menyusui (BPOM 2008).

3. Dosis dan aturan pakai

Dosis awal 5 mg 1 kali sehari, segera setelah makan pagi, dosis lanjut usia 2,5 mg (BPOM 2008).

4. Mekanisme kerja

Glibenklamid merupakan Obat Hipoglikemik Oral (OHO) golongan sulfonilurea yang hanya digunakan untuk mengobati individu dengan DM tipe II (Moore 1997). Obat golongan ini menstimulasi sel β pankreas untuk melepaskan insulin yang tersimpan. Mekanisme kerja obat golongan sulfonilurea dengan cara

menstimulasi pelepasan insulin yang tersimpan (*stored insulin*) dan meningkatkan sekresi insulin akibat rangsangan glukosa (Soegondo 2005). Obat ini cepat diserap dalam saluran pencernaan dan memiliki waktu paruh ($t_{1/2}$) sekitar 4 jam (Suherman 2007).

5. Efek samping

Efek samping dari glibenklamid antara lain gejala saluran cerna berupa mual, diare, sakit perut, hipersekresi asam lambung dan efek samping di daerah jantung, gejala di susunan saraf pusat berupa vertigo, bingung, ataksia, gejala hematologi berupa leukopenia dan agranulositosis, gejala hipertiroidisme dan gejala ikhterus obstruktif. Hipoglikemia dapat terjadi bila dosis tidak tepat, tidak cukup makan dan terjadi gangguan hati atau ginjal (Sukandar *et al.* 2008).

H. Zat Diabetogenik

Dalam penelitian untuk mengetahui aktivitas antidiabetes dibutuhkan zat diabetogenik untuk membuat kondisi hewan percobaan memiliki kadar glukosa darah yang tinggi. Ada berbagai macam zat diabetogenik yaitu :

1. Aloksan

Pada penelitian kali ini zat diabetogenik yang digunakan adalah aloksan. Aloksan adalah suatu substrat yang secara struktural adalah derivat pirimidin sederhana. Nama lain dari aloksan adalah 2,4,5,6-tetraoxypirimidin; 2,4,5,6-pirimidinetetron; 1,3-Diazinan-2,4,5,6-tetron (IUPAC) dan asam Mesoxalylurea 5-oxobarbiturat. Rumus kimia aloksan adalah $C_4H_2N_2O_4$. Aloksan murni diperoleh dari oksidasi asam urat oleh asam nitrat. Aloksan adalah senyawa kimia tidak stabil dan senyawa hidrofilik (Yuriska 2009).

Aloksan merupakan bahan kimia yang digunakan untuk menginduksi binatang percobaan untuk menghasilkan kondisi diabetik eksperimental (hiperglikemik) secara cepat. Aloksan dapat diberikan secara intravena, intraperitoneal, atau subkutan pada binatang percobaan. Tikus hiperglikemik dapat dihasilkan dengan menginjeksikan 120-150 mg/kgBB. Aloksan dapat

menyebabkan Diabetes Melitus tergantung insulin pada binatang tersebut (aloksan diabetes) dengan karakteristik mirip dengan Diabetes Melitus tipe 1 pada manusia (Yuriska 2009).

Mekanisme kerja aloksan diawali dengan ambilan aloksan ke dalam sel-sel β pankreas dan kecepatan ambilan ini akan menentukan sifat diabetogenik aloksan. Ambilan ini juga dapat terjadi pada hati atau jaringan lain, tetapi jaringan tersebut relatif lebih resisten dibanding pada sel-sel β pankreas. Sifat inilah yang melindungi jaringan terhadap toksisitas aloksan (Amma 2009).

Penelitian terhadap mekanisme kerja aloksan secara invitro juga menunjukkan bahwa aloksan menginduksi pengeluaran ion kalsium dari mitokondria yang mengakibatkan proses oksidasi sel terganggu. Keluarnya ion kalsium dari mitokondria ini mengakibatkan gangguan homeostasis yang merupakan awal dari matinya sel (Suharmiati 2003). Kemampuan aloksan untuk dapat menimbulkan diabetes juga tergantung pada jalur penginduksian, dosis, senyawa, hewan percobaan dan status gizinya (Amma 2009).

2. Streptozotosin

Streptozotosin merupakan senyawa hasil sintesis *Streptomyces achromogenes* dan digunakan untuk menginduksi diabetes pada hewan coba, baik diabetes mellitus tergantung insulin (IDDM) atau tidak tergantung insulin (NIDDM). Struktur STZ dicirikan dengan adanya metilnitrourea yang berikatan pada atom C ke-2 glukosa.

Menurut Ganda dalam tulisan Szkudelski (2001) penggunaan dosis yang digunakan pada tikus untuk menginduksi IDDM secara intravena diantara 40 dan 60 mg/kg BB, berhasil juga secara intraperitoneal dengan dosis yang sama atau lebih tinggi, dan kurang efektif dibawah 40 mg/kg BB, meskipun juga tergantung spesiesnya. Dengan suntikan STZ sebanyak 50 mg/kg BB secara intravena pada tikus, kadar glukosa dapat meningkat sampai sekitar (270 mg/dL) setelah dua minggu.

Senyawa STZ masuk ke dalam sel- β pankreas melalui *glucose transporter 2* (GLUT 2). Metabolisme STZ dalam sel dalam sel akan membentuk komponen karbamoilasi seluler, karbamoilasi intermolekular dan komponen seluler alkilasi.

Pada tahap awal, STZ akan diubah menjadi senyawa isosianat dan melepaskan metilnitrourea. Isosianat dapat membentuk berbagai macam senyawa karbamoilasi intramolekuler. Metilnitrourea yang dilepaskan akan membentuk metildiazohidroksida yang dapat menyisipkan gugus alkil pada berbagai macam komponen seluler seperti DNA, protein, atau bereaksi dengan H₂O membentuk metanol.

Sifat diabetogenik STZ diduga terjadi karena kerusakan DNA dalam sel-sel B pankreas. Elsner *et al.* 2000 melaporkan bahwa penyebab kematian sel-sel B pankreas hasil induksi STZ adalah alkilasi DNA.

I. Landasan Teori

Diabetes mellitus (DM) didefinisikan sebagai suatu penyakit atau gangguan metabolisme kronis dengan multi etiologi yang ditandai dengan tingginya kadar gula darah disertai dengan gangguan metabolisme karbohidrat, lipid dan protein sebagai akibat insufisiensi fungsi insulin. Insufisiensi fungsi insulin dapat disebabkan oleh gangguan atau defisiensi produksi insulin oleh sel-sel beta Langerhans kelenjar pankreas, atau disebabkan oleh kurang responsifnya sel-sel tubuh terhadap insulin (WHO 1999).

Hormon insulin mengendalikan kadar gula darah tubuh. Bila keadaan tubuh kekurangan insulin atau jumlah cukup tetapi tidak efektif akan menyebabkan hiperglikemia. Hiperglikemia didefinisikan sebagai kadar glukosa puasa yang lebih tinggi dari 110 mg/dL. Kadar glukosa serum puasa normal adalah 70 sampai 110 mg/dL. Glukosa difiltrasi oleh glomerulus dan hampir semuanya difiltrasi oleh tubulus ginjal selama kadar glukosa dalam plasma tidak melebihi 160-180 mg/dL (Price dan Lorraine 2006).

Seseorang dapat dikatakan DM bila didiagnosis dengan kriteria diagnostik DM dan gangguan toleransi glukosa yaitu kadar glukosa darah sewaktu (plasma sebagian besar vena) ≥ 200 mg/dl, kadar glukosa darah puasa (plasma vena) ≥ 126 mg/dl, kadar glukosa plasma ≥ 200 mg/dl pada 2 jam sesudah beban glukosa 75 gram pada Test Toleransi Glukosa Oral (TTGO) (Perkeni 2011).

Patologi diabetes mellitus dapat dikaitkan dengan satu dari tiga efek utama kekurangan insulin sebagai berikut: 1) pengurangan penggunaan glukosa oleh sel-sel tubuh, dengan akibat peningkatan konsentrasi glukosa darah setinggi 300-1200 mg/100 ml, 2) peningkatan nyata mobilisasi lemak dari daerah-daerah penyimpanan lemak, menyebabkan kelainan metabolisme lemak maupun pengendapan lipid pada dinding vaskular yang mengakibatkan aterosklerosis, dan 3) pengaturan protein dalam jaringan tubuh.

Buah pepino (*Solanum Muricatum. Aiton*) adalah tanaman obat potensial yang dapat mengatasi berbagai macam penyakit, juga dapat berkhasiat sebagai antidiabetes. Secara empiris khasiat buah pepino telah diakui sebagai antidiabetes, maka diperlukan penelitian untuk membuktikan khasiat buah pepino sebagai antidiabetes. Adapun penelitian yang telah dilakukan yaitu efek pemberian ekstrak etanol buah pepino terhadap gambaran histologik korpuskulum renalis ginjal tikus putih diabetik yang diinduksi dengan streptozotosin dengan variasi dosis 32,4 mg/kg BB dan 64,8 mg/kg BB.

Pada penelitian ini metode ekstraksi yang digunakan adalah maserasi dengan pelarut etanol 70% karena senyawa aktif tersebut dapat terlarut dalam etanol 70%. Metode ini dipilih karena, maserasi merupakan metode penyarian yang sederhana, dengan menggunakan pelarut etanol 70% sangat efektif dalam menghasilkan jumlah bahan aktif yang optimal, dimana bahan pengotor yang ikut hanya sedikit yang terbawa dalam cairan pengekstraksi (Voigt 1994). Tikus diperlakukan hiperglikemia yang diinduksi dengan aloksan. Ekstrak etanol buah pepino akan diberikan secara peroral pada tikus jantan.

J. Hipotesis

Berdasarkan rumusan masalah dan tujuan penelitian dapat disusun hipotesis sebagai berikut:

Pertama, pemberian ekstrak etanol buah Pepino (*Solanum Muricatum Aiton.*) dapat beraktivitas menurunkan kadar gula darah pada tikus jantan galur wistar yang induksi aloksan.

Kedua, dosis tertentu ekstrak etanol buah Pepino (*Solanum Muricatum Aiton.*) efektif menurunkan kadar gula darah pada tikus jantan galur wistar yang induksi aloksan.

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Populasi Sampel

Dalam penelitian ini populasi yang digunakan adalah buah pepino yang diperoleh di daerah Boyolali-Jawa Tengah.

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini menggunakan buah pepino yang masih mentah, segar, dan bebas dari penyakit yang diambil secara acak.

B. Variabel Penelitian

1. Identifikasi variabel utama

Variabel utama pertama dalam penelitian ini adalah ekstrak buah pepino (*Solanum Muricatum. Aiton*) dengan pelarut etanol 70%.

Variabel utama kedua adalah tikus jantan usia 3-4 bulan dan berat badan 200-300 gram.

Variabel utama yang ketiga adalah persentase kemampuan sediaan uji untuk mampu menurunkan kadar gula darah tikus jantan.

2. Klasifikasi variabel utama

Variabel utama yang telah diidentifikasi terdahulu dapat diklasifikasikan ke dalam berbagai macam variabel yaitu variabel bebas, variabel tergantung dan variabel terkendali.

Variabel bebas adalah variabel yang sengaja diubah-ubah untuk dipelajari pengaruhnya terhadap variabel tergantung. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah ekstrak buah pepino dengan pelarut etanol 70% dalam dosis 16,2 mg/kg BB, 32,4 mg/kg BB, dan 64,8 mg/kg BB secara peroral.

Variabel tergantung merupakan variabel akibat dari variabel utama. Variabel tergantung dari penelitian ini adalah parameter-parameter yang diamati dengan pemeriksaan kadar gula darah puasa.

Variabel terkendali adalah variabel yang mempengaruhi variabel tergantung. Variabel terkendali dalam penelitian ini adalah jenis kelamin, umur

dan berat badan tikus, kondisi lingkungan kandang, kondisi laboratorium dan kondisi peneliti.

3. Definisi operasional

Pertama, buah pepino (*Solanum Muricatum Aiton.*) adalah buah mentah yang masih segar dan bebas dari penyakit yang diperoleh dari daerah Boyolali-Jawa Tengah.

Kedua, serbuk buah pepino adalah buah pepino yang sudah dikeringkan dengan oven pada suhu 40°C lalu diblender menjadi serbuk halus dan dapat melalui pengayak no 40.

Ketiga, ekstrak etanol buah pepino adalah hasil maserasi buah pepino dengan menggunakan pelarut etanol 70% yang kemudian dipekatkan dengan *rotary evaporator* pada suhu 50°C agar diperoleh ekstrak kental.

Keempat, hewan uji dalam penelitian ini adalah tikus jantan galur wistar usia 3-4 bulan dengan berat ± 200 g.

Kelima, kenaikan kadar glukosa darah mencit adalah selisih kadar glukosa darah setelah pemberian aloksan pada hari ke-6 terhadap kadar glukosa darah sebelum perlakuan (T_0).

Keenam, penurunan kadar glukosa darah mencit adalah selisih kadar glukosa darah pada hari ke-7 ke-14, ke-21 terhadap hari ke-6.

C. Alat Dan Bahan

1. Alat

Alat yang digunakan terdiri dari: Sonde lambung, Tabung mikro kapiler, Rak dan tabung reaksi, ayakan no. 40, Tabung sentrifuge, gelas ukur, Spuit injeksi, Pengaduk, kain flanel, Vacuum rotary evaporator, pemanas water bath, cawan porselin, corong pisah, oven, Timbangan, blender, maserator, timbangan analitis (Sartorius), timbangan digital, timbangan gram kasar, sentrifugator, dan spektrofotometer.

2. Bahan

Bahan sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah buah pepino (*Solanum Muricatum. Aiton*) mentah dan segar. Hewan uji yang digunakan adalah

tikus jantan galur wistar usia 3-4 bulan dengan berat sekitar 200 gram. Bahan penyari adalah etanol 70% yang digunakan sebagai pelarut pada proses ekstraksi.

Reagen yang digunakan untuk identifikasi kandungan kimia dari buah pepino adalah reagen Dragendrof, reagen Mayer, air panas, serbuk Mg, alkohol, pelarut amil alkohol, HCl 2N, kalium besi (III) sianida dan amoniak.

Bahan lain yang digunakan pada penelitian ini adalah air panas, aloksan (Merck), CMC (Kimia Farma), Glibenklamid (Kimia Farma), etanol 70%, dan air suling.

D. Jalannya Penelitian

1. Determinasi buah pepino

Tahap pertama adalah dengan menetapkan kebenaran tanaman yang berkaitan dengan ciri-ciri makroskopis dan mikroskopisnya. Determinasi dari suatu tanaman bertujuan untuk mengetahui kebenaran identitas tanaman tersebut, apakah tanaman tersebut benar-benar tanaman yang diinginkan. Dengan demikian kesalahan dalam pengumpulan bahan yang akan diteliti dapat dihindari. Buah pepino (*Solanum muricatum* Aiton) yang digunakan untuk penelitian ini dideterminasi di Laboratorium Biologi, Fakultas Farmasi Universitas Sebelas Maret.

2. Pengumpulan, pengeringan, dan pembuatan serbuk

Sampel yang digunakan adalah buah pepino yang masih mentah dan segar diambil dari daerah Boyolali-Jawa Tengah. Pembuatan serbuk buah pepino dilakukan dengan cara mengambil buah pepino sebanyak 18 kg dicuci dengan air mengalir sampai bersih, lalu ditiriskan, kemudian dipotong-potong kecil dan dikeringkan dengan cara diletakkan ditempat yang terbuka (diangin-anginkan), atau dapat pula dikeringkan di dalam oven. Setelah itu, dilakukan sortasi kering dan diserbukan dengan menggunakan mesin serbuk dan diayak dengan menggunakan pengayak no.40 sampai diperoleh serbuk kering buah pepino.

3. Penetapan kadar air serbuk buah pepino

Penetapan kadar air serbuk buah pepino dilakukan dengan cara menimbang serbuk kering buah pepino sebanyak 20 gram, dimasukkan dalam labu destilasi

dan ditambahkan pelarut xylene sampai serbuk kering terendam, kemudian memasang alat *Sterling-Bidwell*, dipanaskan dengan api kecil, setelah mendidih apinya dibesarkan. Pemanasan dihentikan bila pada tetesan sudah tidak ada air yang menetes dan diukur kadar airnya dengan menggunakan alat *Sterling-Bidwell* dengan melihat volume pada skala alat tersebut selanjutnya dihitung kadar air dalam satuan persen dengan rumus:

$$\% \text{ Kadar air} = \frac{\text{Volume terbaca}}{\text{Berat bahan}} \times 100\%$$

4. Identifikasi kandungan kimia serbuk buah pepino.

4.1 Alkaloid. Dimasukan 3 g serbuk buah pepino dalam tabung reaksi, ditambah 4 ml etanol 95% dan 1,5 ml HCl 2%. Larutan dibagi menjadi 3 sama banyak dalam tabung reaksi. Tabung reaksi 1 untuk pembanding. Tabung reaksi II ditambah 2-3 tetes reagen Dragendorff, menunjukkan adanya kekeruhan atau endapan coklat. Tabung reaksi III ditambah 2-3 tetes reagen Meyer, menunjukkan adanya endapan putih kekuningan (Robinson 1995).

4.2 Flavonoid. Sebanyak 1 g serbuk buah pepino dimasukan dalam tabung reaksi, ditambah 0,1 mg serbuk Mg, 2 ml alkohol : amil klorida (1:1) dan pelarut amil alkohol. Campuran dikocok kuat-kuat lalu dibiarkan memisah. Reaksi positif ditunjukkan warna merah/kuning/jingga pada amil alkohol (Robinson 1995).

4.3 Polifenol. Sebanyak 1 g serbuk buah pepino ditambahkan 5 ml FeCl_3 1% dalam air atau etanol kedalam larutan cuplikan yang menimbulkan warna hijau, merah, ungu, biru, dan hitam yang kuat (Harbone 1987).

4.4 Saponin. Sebanyak 1 g serbuk buah pepino dimasukkan ke dalam tabung reaksi, ditambahkan air panas kemudian dikocok vertikal selama 10 detik lalu dibiarkan selama 10 detik. Pembentukan busa setinggi 1-10 cm yang stabil menunjukkan adanya saponin (Robinson 1995).

4.5 Asam Askorbat. Masing-masing 1 g serbuk buah pepino dan standar vitamin C dilarutkan dalam aquadest 5 ml, kemudian ditambahkan 10 ml larutan KMnO_4 0,1 %. Jika terbentuk warna coklat maka menunjukkan adanya asam askorbat (Auterhoff 1987).

4.6 Steroid dan Triterpenoid. Masing-masing serbuk diambil 1 g dilarutkan dalam 2-3 ml kloroform, lalu ditambahkan 10 tetes asam asetat anhidrida dan 2-3 tetes H₂SO₄ pekat. Pembentukan warna biru sampai hijau menunjukkan adanya steroid dan triterpenoid (Auterhoff 1987).

5. Pembuatan ekstrak etanolik buah pepino

Pembuatan ekstrak etanol buah pepino dilakukan dengan cara maserasi. Kemudian serbuk kering sebanyak 400 gr dimasukkan ke dalam botol gelap dan dituangi dengan pelarut etanol 70% sebanyak 3000 ml, lalu ditutup rapat. Didiamkan selama 6 hari pada suhu 15-20°C terlindung dari cahaya sambil sering diaduk dengan penggojokkan sesering mungkin. Setelah 6 hari, maserat disaring dengan kain flannel dan disaring lagi dengan corong Buchner. Kemudian ampas yang diperoleh direndam lagi dengan pelarut etanol 70% sebanyak 1000 ml kemudian diamkan selama 2 hari. Lalu saring kembali dengan kain flanel. Filtrat yang diperoleh kemudian dipekatkan dengan *rotary evaporator* pada suhu kurang lebih 50°C sampai diperoleh ekstrak kental (Depkes 1986).

6. Penetapan kadar air ekstrak etanol buah pepino

Penentuan kadar air ekstrak etanol buah pepino pada penelitian ini menggunakan cara destilasi dengan pelarut xylene. Ekstrak etanol buah pepino sebanyak 10 gram, ditimbang seksama dan dimasukkan ke dalam labu. Kemudian dimasukkan lebih kurang 200 ml xylene yang sudah dijenuhkan 18-24 jam ke dalam labu dan alat dihubungkan. Setelah air dan xylene memisah sempurna, dibaca volume air. Dihitung kadar air dalam % (Anonim, 1979) :

$$\% \text{ Kadar air ekstrak} = \frac{\text{Volume terbaca}}{\text{Berat ekstrak etanol}} \times 100\%$$

7. Uji bebas etanol ekstrak buah pepino

Tes bebas alkohol ekstrak etanol buah pepino dilakukan dengan cara esterifikasi alkohol, dimana ekstrak buah pepino ditambah asam asetat encer dan asam sulfat pekat kemudian dipanaskan. Bila tidak ada bau ester (etil asetat) berarti sudah tidak ada etanol (Depkes 1979).

8. Identifikasi kandungan kimia ekstrak etanol buah pepino.

8.1 Alkaloid. Dimasukan dalam 3 ml ekstrak etanol buah pepino dalam tabung reaksi, ditambah 4 ml etanol 95% dan 1,5 ml HCl 2%. Larutan dibagi menjadi 3 sama banyak dalam tabung reaksi. Tabung reaksi 1 untuk pembanding. Tabung reaksi II ditambah 2-3 tetes reagen Dragendorf, menunjukkan adanya kekeruhan atau endapan coklat. Tabung reaksi III ditambah 2-3 tetes reagen Meyer, menunjukkan adanya endapan putih kekuningan (Robinson 1995).

8.2 Flavonoid. Sebanyak 1 ml ekstrak etanol buah pepino dimasukan dalam tabung reaksi, ditambah 0,1 mg serbuk Mg, 2 ml alkohol : amil klorida (1:1) dan pelarut amil alkohol. Campuran dikocok kuat-kuat lalu dibiarkan memisah. Reaksi positif ditunjukkan warna merah/kuning/jingga pada amil alkohol (Robinson 1995).

8.3 Polifenol. Sebanyak 1 ml ekstrak etanol buah pepino ditambahkan 5 ml FeCl_3 1% dalam air atau etanol ke dalam larutan cuplikan yang menimbulkan warna hijau, merah, ungu, biru, dan hitam yang kuat (Harbone 1987).

8.4 Saponin. Larutan uji sebanyak 1 ml dimasukkan ke dalam tabung reaksi, ditambahkan air panas kemudian dikocok vertikal selama 10 detik lalu dibiarkan selama 10 detik. Pembentukan busa setinggi 1-10 cm yang stabil menunjukkan adanya saponin (Robinson 1995).

8.5 Asam Askorbat. Masing-masing 5 mg ekstrak dan standar vitamin C dilarutkan dalam aquadest 5 ml, kemudian ditambahkan 10 ml larutan KMnO_4 0,1 %. Jika terbentuk warna cokelat maka menunjukkan adanya asam askorbat (Auterhoff 1987).

8.6 Steroid dan Triterpenoid. Masing-masing ekstrak kasar diambil 5 mg dilarutkan dalam 2-3 ml kloroform, lalu ditambahkan 10 tetes asam asetat anhidrida dan 2-3 tetes H_2SO_4 pekat. Pembentukan warna biru sampai hijau menunjukkan adanya steroid dan triterpenoid (Auterhoff 1987).

9. Penetapan dosis

Dosis aloksan yang digunakan sebagai penginduksi diabetes ditentukan berdasarkan dosis tikus yaitu sebesar 150 mg/kgBB secara intraperitoneal (Sujono

dan Sutrisna 2010). Tikus yang digunakan memiliki berat badan rata-rata 200 g, sehingga didapatkan dosis aloksan 30 mg/200 g berat badan tikus.

Dosis Glibenklamid sebagai kontrol pembanding positif dihitung dari dosis lazim. Faktor konversi manusia dengan berat 70 kg ke tikus dengan berat badan 200 g adalah 0,018. Dosis terapi glibenklamid untuk manusia 70 kg adalah 5 mg. Dosis glibenklamid untuk tikus (sekitar 200 g) adalah 5 mg dikali 0,018 sehingga didapatkan 0,09 mg.

Dosis ekstrak etanol buah pepino sebagai antidiabetes dihitung berdasarkan dosis dari penelitian sebelumnya terhadap tanaman dengan famili yang sama, yaitu menggunakan tiga variasi dosis yaitu dosis 1 (16,2 mg/kg BB), dosis 2 (32,4 mg/kg BB) dan dosis 3 (64,8 mg/kg BB).

10. Pembuatan sediaan uji

10.1 Larutan NaCl fisiologis. Larutan garam fisiologis 0,9% dibuat dengan cara melarutkan 0,9 g NaCl dalam air suling pada volume 100 ml.

10.2 Larutan Aloksan. Aloksan digunakan sebagai penginduksi diabetes. Cara pembuatan larutan aloksan dimulai dengan menimbang serbuk aloksan sebanyak 1 g, kemudian dilarutkan dalam NaCl fisiologis pada volume 100 ml.

10.3 Larutan suspensi CMC Na 0,5%. CMC Na 0,5% digunakan sebagai kontrol negatif. CMC Na 0,5% dibuat dengan cara menimbang serbuk CMC Na sebanyak 0,5 g kemudian taburkan diatas air hangat di dalam mortir, tunggu sampai serbuk CMC mengembang. Setelah mengembang digerus sampai homogen kemudian tambahkan aquadest hingga volume 100 ml.

10.4 Glibenklamid. Suspensi glibenklamid dibuat dengan cara menimbang serbuk glibenklamid sebanyak 4,5 mg dan CMC Na 0,5 g. Kemudian CMC Na sebanyak 0,5 g ditaburkan di atas air hangat dalam mortir, tunggu sampai serbuk CMC mengembang. Setelah mengembang digerus sampai homogen, masukkan serbuk glibenklamid 4,5 mg gerus ad homogen, tambahkan aquadest hingga volume 100 ml.

10.5 Sediaan uji ekstrak buah pepino. Sediaan uji dibuat dengan cara timbang ekstrak 10 g dan CMC Na 0,5 g, kemudian taburkan CMC Na diatas air

panas tunggu hingga serbuk CMC Na mengembang. Setelah mengembang aduk sampai homogeny kemudian tambahkan ekstrak yang sudah digerus, aduk sampai homogeny. Tambahkan sisaair hingga volume 100 ml.

11. Pengelompokkan dan perlakuan hewan uji

Pengujian dilakukan dengan metode induksi aloksan terhadap 6 kelompok tikus. Tikus ditimbang dan diberi tanda pengenal, tikus yang digunakan sebanyak 30 ekor. Semua hewan uji diinduksi dengan aloksan kecuali pada tikus kelompok 1 sebagai kontrol normal pada penelitian ini. Induksi aloksan dengan dosis 30 mg/200 g bb tikus, kemudian dilihat kadar gula darahnya pada hari ke-7. Jika kadar gula darah lebih dari 200 mg/dl maka tikus dikatakan sudah diabetes. Pemberian sediaan uji secara peroral selama 21 hari pada kelompok tikus. Secara acak dibagi dalam 6 kelompok, masing-masing terdiri dari 5 ekor tikus dengan perlakuan yang diberikan yaitu:

Kelompok 1 : Kelompok normal tanpa perlakuan

Kelompok 2 : Kontrol negatif, tikus diberikan pembawa CMC Na 0,5%

Kelompok 3 : Kontrol positif, tikus diberikan glibenklamid dosis 0,45 mg/kgBB

Kelompok 4 : Tikus diberi ekstrak etanol buah pepino dengan dosis 1 yaitu 16,2 mg/kg BB.

Kelompok 5 : Tikus diberi ekstrak etanol buah pepino dengan dosis dosis 2 yaitu 32,4 mg/kg BB.

Kelompok 6 : Tikus diberi ekstrak etanol buah pepino dengan dosis dosis 3 yaitu 64,8 mg/kg BB.

12. Penetapan kadar gula darah

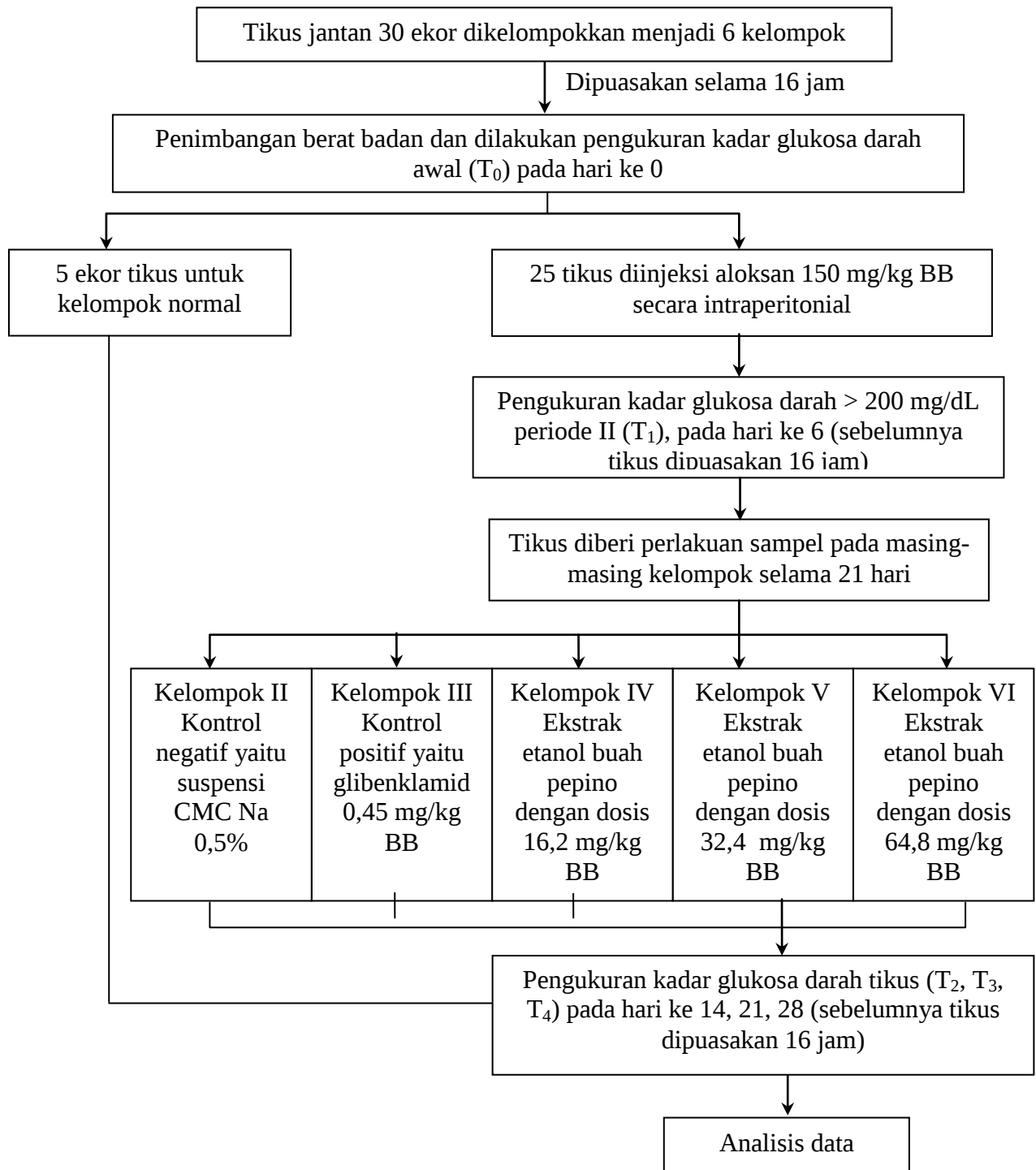
Pengukuran kadar gula darah dilakukan 7 hari setelah diinduksi dengan aloksan (T_1), kemudian hari ke-14 (T_2), hari ke-21 (T_3), dan hari ke 28 (T_4) setelah pemberian sediaan uji. Sebelum pengukuran kadar glukosa darah tikus dipuasakan selama kurang lebih 16 jam. Pengukuran kadar gula darah dengan metode GOD-PAP. Darah sebanyak 0,5 ml ditampung di dalam tabung ependorf kemudian disentrifugasi dengan kecepatan 3.000 rpm selama 15 menit agar

didapatkan serum. Serum (bagian yang bening) sebanyak 10 µl ditambah reagen GOD-PAP sebanyak 1000 µl. Larutan diinkubasi pada suhu ruang selama 10 menit, kemudian diukur dengan menggunakan Spektrofotometer UV-Vis dengan $\lambda = 546 \text{ nm}$.

E. Analisa Data

Pengaruh pemberian ekstrak etanol buah pepino terhadap efek antihiperglikemia dengan metode induksi aloksan dilakukan dengan menghitung rata-rata kadar gula darah tiap waktu. Kemudian menghitung persentase selisih penurunan kadar gula darah. Data yang diperoleh dianalisis dengan uji *Saphiro–Wilk* untuk melihat normalitas data dan dianalisis dengan uji *Levene* untuk melihat homogenitas data. Jika data terdistribusi normal dan homogen maka dilanjutkan dengan uji analisis varians (ANOVA) satu arah dengan taraf kepercayaan 95% sehingga dapat diketahui apakah perbedaan yang diperoleh bermakna atau tidak. Apabila terdapat perbedaan bermakna, maka dilanjutkan dengan uji Tukey HSD *Post Hoc Test*.

F. Rancangan Penelitian



Gambar 6. Skema rancangan penelitian

BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

A. Buah Pepino

1. Hasil determinasi buah pepino

Tanaman sebelum dikumpulkan terlebih dahulu dilakukan determinasi, tujuan dilakukan determinasi adalah untuk menetapkan kebenaran tanaman yang digunakan dan untuk menghindari kesalahan dalam pengumpulan bahan serta menghindari kemungkinan tercampurnya bahan dengan tanaman lain. Determinasi dilakukan di Laboratorium Biologi Universitas Sebelas Maret. Hasil determinasi berdasarkan surat hasil determinasi nomor 195/UN27.9.6.4/Lab/1/2016 menunjukkan bahwa tanaman adalah pepino (*Solanum muricatum* Aiton). Dengan kode determinasi sebagai berikut:

1b-2b-3b-4b-12b-13b-14b-17b-18b-19b-20b-21b-22b-23b-24b-25b-26b-27a-28b-29b-30b-31b-403b-404b-405b-414b-757b-758bc-766b-767b-768b-771b-772a-773a-774b-775b-776a-777a-778a 179. Solanaceae 1c-4b-6b-7b-8a-9b-10b 7. *Solanum* 1 *Solanum muricatum* Aiton. Hasil determinasi dapat dilihat pada lampiran 1.

2. Hasil pengumpulan, pengeringan, dan pembuatan serbuk buah pepino

2.1 Hasil pengumpulan buah pepino. Hasil pengumpulan bahan, buah yang digunakan berasal dari tanaman pepino yang diperoleh dari Boyolali, Jawa Tengah yang diambil pada bulan Januari 2017. Buah dikupas kulitnya kemudian dicuci bersih dengan air untuk menghilangkan kotoran, kemudian potong kecil-kecil dan ditiriskan.

2.2 Hasil pengeringan buah pepino. Buah pepino dikeringkan dengan oven pada suhu 50°C selama 10x24 jam, hal ini bertujuan agar mengurangi kadar air untuk mencegah pertumbuhan bakteri dan jamur, mencegah bekerjanya enzim dan perubahan kimia yang dapat menurunkan mutu. Bahan yang sudah dikeringkan akan mempermudah proses penyerbukan. Hasil pengeringan dari pepino basah 18000 g diperoleh pepino kering 850 g dengan rendemen sebesar 4,72 %. Data selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 11.

2.3 Hasil pembuatan serbuk buah pepino. Buah yang telah dikeringkan segera diserbuk dengan mesin penyerbuk kemudian diayak dengan ayakan nomor 40.

3. Hasil penetapan kadar air serbuk buah pepino

Penetapan kadar air buah pepino menggunakan alat *Sterling-Bidwell* dengan cairan pembawa xylene karena xylene memiliki titik didih lebih tinggi dari pada air dan tidak bercampur dengan air sehingga memudahkan dalam penetapan kadar air. Hasil Penetapan kadar air serbuk buah pepino dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Penetapan kadar air serbuk buah pepino

Replikasi	Berat serbuk	Volume air	Kadar air
1	20,00	1,8	9
2	20,00	1,8	9
3	20,00	1,8	9
Rata-rata kadar air			9

Hasil penetapan kadar air rata-rata serbuk buah pepino yaitu 9,0%, sehingga memenuhi syarat karena tidak lebih dari 10% (Depkes 1979). Hal ini dimaksudkan untuk mengetahui ketahanan suatu bahan selama penyimpanan agar terhindar dari pengaruh aktivitas mikroorganisme.

4. Hasil pembuatan ekstrak etanol buah pepino

Penyarian dilakukan dengan menimbang 400 gram serbuk, kemudian ditempatkan pada botol kaca berwarna gelap (coklat) dimaksudkan agar terlindung dari sinar matahari. Pelarut etanol 70% sebanyak 7,5 kali bobot serbuk yaitu 3000 ml dimasukkan ke dalam botol. Rendam selama 6 hari pada suhu 15-20°C sambil sesering mungkin digojok. Setelah 6 hari saring maserat dengan kain flannel lalu saring lagi dengan kertas saring. Proses diulang dengan pelarut 2,5 kali bobot serbuk yaitu 1000 ml, rendam selama 2 hari. Kemudian maserat dipekatkan dengan evaporator pada suhu 50°C sampai pekat.

Tabel 3. Persentase rendemen ekstrak buah pepino

Bobot serbuk (g)	Berat ekstrak buah pepino (g)	Rendemen (% $\frac{b}{b}$)
400	325	81,25

Hasil rendemen ekstrak buah pepino adalah 81,25%. Hasil perhitungan rendemen ekstrak buah pepino dapat dilihat pada lampiran 13.

5. Hasil penetapan kadar air ekstrak etanol buah pepino

Penetapan kadar air dilakukan dengan menggunakan alat *Sterling-Bidwell* dengan pelarut xylene, hasil dapat dilihat pada tabel 5.

Tabel 4. Penetapan kadar air ekstrak etanol buah pepino

Replikasi	Berat ekstrak	Volume air	Kadar air
1	10,00	1,0	10
2	10,00	0,9	9
3	10,00	0,9	9
Rata-rata kadar air			9,3

Hasil penentuan kadar air rata-rata ekstrak dengan menggunakan metode destilasi *sterling bidwell* yaitu 9,3%, sehingga memenuhi syarat karena tidak lebih dari 10% (Depkes 1979). Hal ini dimaksudkan untuk mengetahui ketahanan suatu bahan selama penyimpanan agar terhindar dari pengaruh aktivitas mikroorganisme. Kandungan air pada suatu bahan yang terlalu tinggi dapat membuat bahan tidak tahan terhadap penyimpanan dalam jangka waktu yang lama karena memungkinkan kerusakan bahan akibat jamur.

6. Hasil uji bebas etanol ekstrak buah pepino

Tes bebas etanol ekstrak buah pepino dilakukan dengan cara esterifikasi etanol. Hasil esterifikasi etanol dalam ekstrak buah pepino dapat dilihat pada Tabel 6.

Tabel 5. Hasil tes bebas etanol ekstrak buah pepino (*Solanum muricatum* Aiton)

Prosedur	Hasil pengamatan	Pustaka
Ekstrak + $\text{H}_2\text{SO}_{4\text{conc}}$ + CH_3COOH dipanaskan	Tidak tercium bau ester yang khas dari etanol	Tidak tercium bau ester yang khas dari etanol

Hasil tes bebas etanol menunjukkan bahwa ekstrak buah pepino sudah bebas dari etanol, hal ini ditunjukkan dengan tidak adanya bau ester yang khas dari etil asetat. Uji bebas etanol bertujuan untuk membuktikan ekstrak yang akan dipakai untuk pengujian pada hewan uji tidak mengandung etanol sehingga tidak mempengaruhi perlakuan yang akan diuji coba ke hewan percobaan.

7. Hasil identifikasi kandungan kimia serbuk dan ekstrak etanol buah pepino

Pemeriksaan kandungan kimia serbuk dan ekstrak etanol buah pepino dilakukan menggunakan uji tabung untuk mengetahui kebenaran kandungan kimia yang terdapat dalamnya. Berdasarkan identifikasi, serbuk dan ekstrak etanol buah pepino didapatkan hasil bahwa buah pepino mengandung senyawa alkaloid, saponin, flavonoid, steroid, asam askorbat, dan polifenol. Hasil dapat dilihat pada tabel 7.

Tabel 6. Hasil identifikasi uji tabung serbuk dan ekstrak etanol buah pepino

No	Golongan kimia	Prosedur	Hasil reaksi tabung	
			Serbuk	Ekstrak
1	Alkaloid	1: reaksi dengan reagen Dragendorf	(+) Endapan coklat	(+) Endapan coklat
		2: reaksi dengan reagen Meyer	(+) Endapan putih	(+) Endapan putih
2	Saponin	Reaksi pengocokkan dengan air panas	(+) Terbentuk buih yang stabil setinggi 1-10 cm	(+) Terbentuk buih yang stabil setinggi 1-10 cm
3	Flavonoid	Reaksi dengan serbuk Mg dan reagen amil alkohol	(+) Terbentuk warna kuning pada amil alkohol	(+) Terbentuk warna kuning pada amil alkohol
4	Polifenol	Reaksi dengan reagen FeCl_3	(+) Terbentuk warna hitam yang kuat	(+) Terbentuk warna hitam yang kuat
5	Asam Askorbat	Reaksi dengan reagen KMnO_4	(+) Terbentuk warna coklat	(+) Terbentuk warna coklat
6	Steroid dan triterpenoid	Reaksi dengan reagen kloroform, As.asetat anhidrat, dan H_2SO_4 pekat	(+) Terbentuk warna hijau untuk steroid dan warna coklat kemerahan untuk triterpenoid	(+) Terbentuk warna hijau untuk steroid dan warna coklat kemerahan untuk triterpenoid

B. Hasil pengujian efek antihiperglikemia

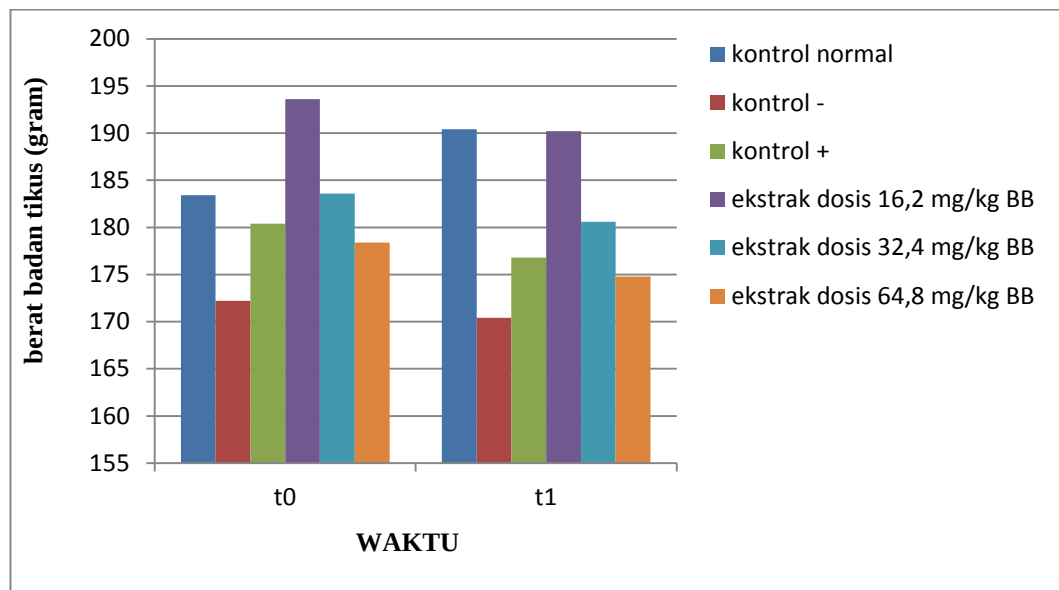
Uji antihiperglikemia ekstrak etanol buah pepino ini menggunakan metode induksi dengan aloksan. Aloksan dipilih sebagai diabetogen dalam penelitian ini dikarenakan aloksan didalam tubuh mengalami metabolisme oksidasi reduksi menghasilkan radikal bebas dan radikal aloksan. Radikal ini mengakibatkan kerusakan sel beta pankreas (Szkudelski 2001) sehingga terjadi insulin dependent diabetes mellitus atau disebut juga alloxan diabetes pada hewan percobaan. Jika dibandingkan dengan streptozotosin yang juga merupakan senyawa kimia diabetogen, harga aloksan relatif lebih murah, serta daya rusak sel pankreas tidak sebesar streptozotosin sehingga potensi mortalitas tikus uji lebih kecil (Lenzen

2008). Dosis aloksan yang diberikan pada penelitian ini adalah 150 mg/kg BB. Dosis tersebut dipilih, karena diharapkan sel-sel beta Langerhans masih dapat memproduksi.

Untuk hewan uji yang digunakan adalah tikus putih galur *wistar* berjenis kelamin jantan yang berusia 2-3 bulan dengan berat badan 150-215 g, dalam kondisi sehat. Secara umum, tikus dipilih sebagai hewan uji karena hewan ini memiliki sifat fisiologis yang mirip dengan manusia (Lannaccone *et al.* 2009). Sel β pankreas tikus juga sensitif terhadap aloksan dibandingkan dengan hewan lain seperti kelinci, babi, anjing dan marmut.

Kontrol positif dalam penelitian ini adalah glibenklamid. Glibenklamid dipilih sebagai terapi pembanding ekstrak etanol buah pepino karena dapat merangsang sekresi insulin di kelenjar pankreas (Depkes RI 2005). Dosis glibenklamid yang digunakan adalah 0,09 mg/200 g BB. Dosis tersebut digunakan berdasarkan dosis efektif oral pada manusia, yaitu 5 mg/hari yang kemudian dikonversikan ke dosis tikus.

Dalam penelitian ini, hewan uji pada semua kelompok diinduksi dengan aloksan secara intraperitoneal, kecuali kelompok normal. Sebelum dilakukan penginduksian pankreas dengan aloksan, tikus uji sebelumnya dipuasakan selama 16 jam. Hal ini disebabkan karena aloksan dan glukosa berkompetisi untuk masuk ke dalam sel β pankreas. Adanya glukosa dapat menghambat aloksan untuk masuk ke dalam sel β pankreas sehingga harus dipuasakan untuk meminimalkan jumlah glukosa darah tikus uji (Radenkovic 2015). Masa penginduksian dengan aloksan pada hewan uji dilakukan selama 7 hari. Baik sebelum maupun sesudah pemberian aloksan semua tikus ditimbang berat badannya dengan menggunakan timbangan digital. Pengaruh induksi aloksan secara intraperitoneal terhadap rata-rata berat badan tikus normal tidak berbeda nyata terhadap rata-rata berat badan tikus diabetes. Pengaruh pemberian aloksan tersebut dapat dilihat pada Gambar 7.



Gambar 7. Grafik berat badan tikus

Keterangan :

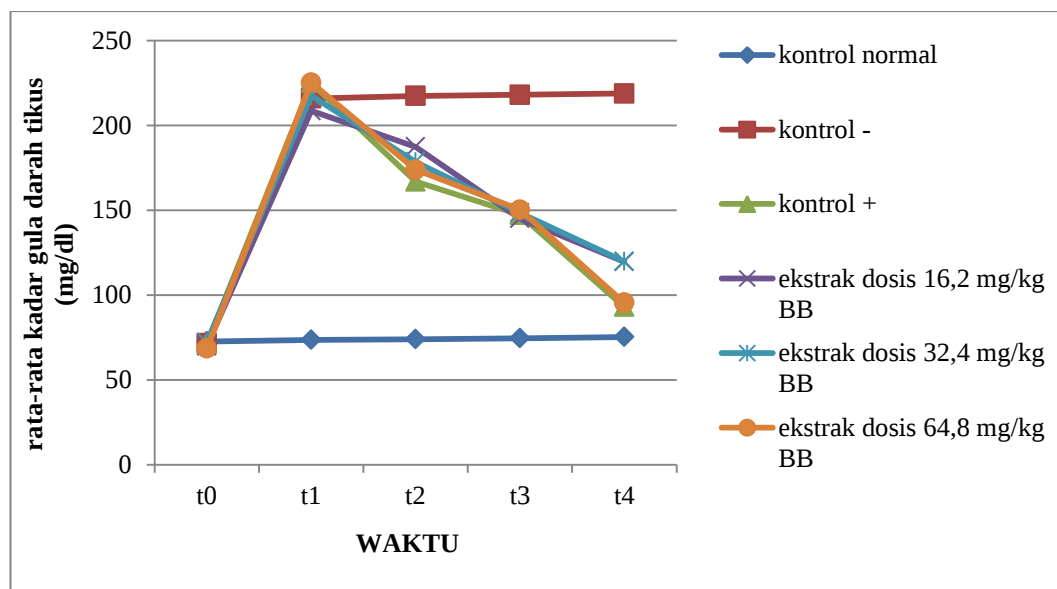
t0 : waktu hari ke-0 (sebelum induksi dengan aloksan)

t1 : waktu hari ke-7 (setelah induksi dengan aloksan)

Berdasarkan gambar diatas menunjukkan bahwa induksi aloksan bertujuan untuk mengkondisikan tikus dalam keadaan eksperimental diabetes dengan metode perusakan struktur pankreas. Kondisi eksperimental diabetes akan mengakibatkan tikus normal menjadi tikus penderita diabetes dengan ditandai salah satu ciri diagnosa klinis terjadi penurunan berat badan. Dari hasil analisis data rata-rata berat badan kelompok tikus diabetes, induksi aloksan tidak berpengaruh terhadap penurunan berat badan. Hal ini diduga karena durasi waktu penelitian belum mencukupi masa waktu reaksi akut aloksan pada tikus diabetes sehingga belum terjadi atau belum maksimal reaksi metabolisme lemak dan protein sebagai jalur metabolisme alternative apabila asupan suplai glukosa tidak memadai sebagai dampak rusaknya struktur pancreas karena terpapar aloksan. Menurut Mistra (2004), parameter berat badan relatif tidak sama pada tiap diagnosa diabetes melitus, jika gula darah melewati ambang normal maka akan terlihat gejala-gejala berat badan menurun atau kadang berat badan cenderung bertambah. Data berat badan tikus dapat dilihat pada lampiran 17.

Pemberian ekstrak etanol buah pepino dan glibenklamid sebagai terapi hiperglikemik diberikan secara oral pada tikus selama 21 hari. Adapun pemberian ekstrak etanol buah pepino diberikan dalam sediaan suspensi dengan penambahan CMC Na 0,5% sebagai agen pensuspensi, hal ini disebabkan karena ekstrak tidak larut dalam air sehingga didispersikan dalam air.

Hasil pengukuran kadar gula darah tikus dengan metode GOD-PAP menggunakan alat spektrofotometer UV-Vis dengan $\lambda = 546$ nm didapatkan dari nilai absorbansi sampel dibanding dengan absorbansi standar. Pada umumnya, nilai GDP tikus normal berkisar antara 85-132 mg/dl (Kohn *et al.* 2002). Tikus dinyatakan diabetes bila pada pengukuran nilai GDP sebesar lebih dari 200 mg/dl (Gabriel *et al.* 2014). Hasil pengukuran rata-rata kadar gula darah tikus dapat dilihat pada gambar 8.



Gambar 8. Kadar rata-rata gula darah terhadap waktu

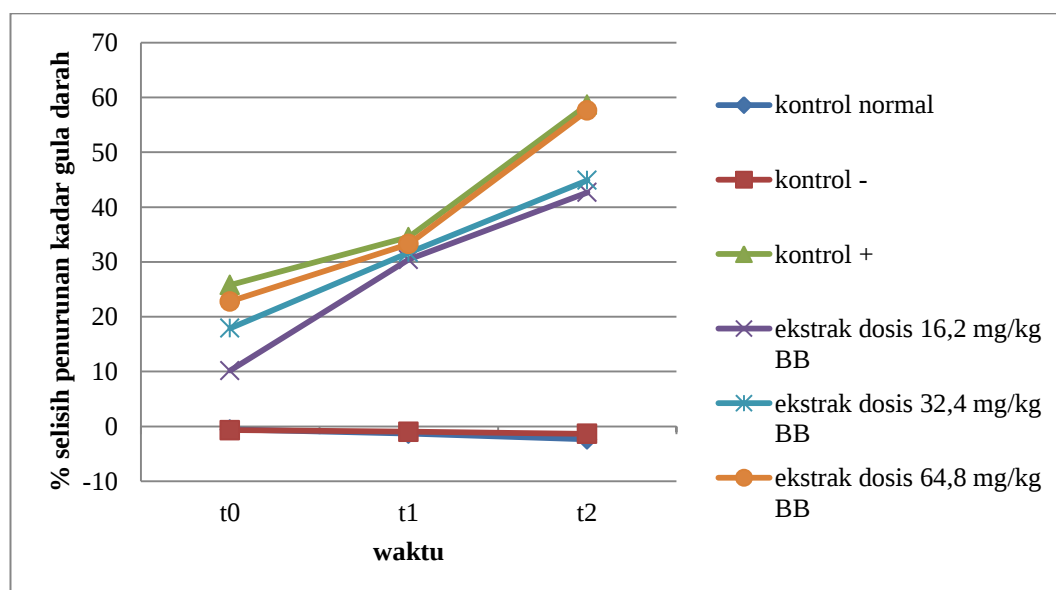
Keterangan :

- t0 : pada hari ke-0 (sebelum induksi)
- t1 : pada hari ke-7 (setelah induksi)
- t2 : pada hari ke-14
- t3 : pada hari ke-21
- t4 : pada hari ke-28

Berdasarkan tabel diatas menunjukkan bahwa kadar gula darah pada kelompok 1 tidak mengalami kenaikan yang signifikan karena kelompok 1 sebagai kontrol normal yang tidak diinduksi aloksan dan hanya diberi makan dan minum saja, sedangkan kelompok lainnya mengalami peningkatan kadar gula

darah pada T_1 (waktu setelah induksi). Akan tetapi, pada hari ke-14 (T_2) setelah diberi sediaan uji, baik kelompok negatif, kelompok positif, maupun kelompok perlakuan (dosis kecil, dosis sedang, dosis besar) mengalami penurunan kadar gula darah. Dilihat dari hasil statistik uji *post hoc test* pada masing-masing T (minggu), kelompok VI dengan dosis 64,8 mg/kg BB pada waktu terakhir (T_4) menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna ($p > 0,05$) dengan kelompok pembandingan (glibenklamid) $p = 0,580$ sehingga dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol buah pepino dosis 64,8 mg/kg BB mempunyai efek menurunkan kadar gula darah secara nyata.

Aktivitas antihiperglikemia ekstrak etanol buah pepino dilihat dari persentase penurunan kadar gula darah sebelum dan sesudah pemberian sediaan uji. Data persentase selisih penurunan kadar gula darah pada tikus dapat dilihat pada gambar 9.



Gambar 9. Grafik % selisih penurunan kadar gula darah terhadap waktu

Keterangan :

t1-t2 : selisih penurunan hari ke-7 terhadap hari ke-14

t1-t3 : selisih penurunan hari ke-7 terhadap hari ke-21

t1-t4 : selisih penurunan hari ke-7 terhadap hari ke-28

Berdasarkan hasil pada Tabel 13, pemberian ekstrak etanol buah pepino dan kontrol positif (glibenklamid) terbukti mampu menurunkan kadar gula darah. Ekstrak etanol buah pepino dengan dosis 16,2 mg/kg BB, 32 mg/kg BB, dan 64,8 mg/kg BB berturut-turut pada T_1 - T_4 mampu menurunkan kadar gula darah

sebesar 42,66%, 44,88%, dan 57,61%. Glibenklamid sebagai kontrol positif mampu menurunkan gula darah sebesar 58,66%.

Berdasarkan analisa dengan statistik pada uji ANOVA, persentase penurunan kadar gula darah pada T₁-T₄ menunjukkan pada terdapat beda antar semua kelompok kecuali pada kelompok VI yaitu ekstrak etanol buah pepino dengan dosis 64,8 mg/kg BB tidak ada beda yang signifikan dengan kontrol positif glibenklamid dengan nilai $p=0,422$ ($p>0,05$). Hal ini dapat disimpulkan bahwa kelompok VI yaitu ekstrak etanol buah pepino dengan dosis 64,8 mg/kg BB memiliki aktivitas setara dengan glibenklamid.

Penurunan kadar gula darah dengan pemberian ekstrak etanol buah pepino dapat disebabkan oleh adanya senyawa biokimia yang terkandung didalamnya, sehingga dapat mencegah terjadinya oksidasi pada sel β pankreas sehingga kerusakan tersebut dapat diminimalkan. Senyawa bioaktif yang terkandung dalam buah pepino tersebut adalah flavonoid, alkaloid, saponin, polifenol, asam askorbat, steroid dan triterpenoid. Dalam menurunkan glukosa darah flavonoid merangsang sekresi insulin dan meregenerasi kerusakan sel beta pankreas (Widowati, 2008), dengan cara membersihkan radikal bebas yang berlebihan, memutuskan rantai reaksi radikal bebas, mengikat ion logam (*chelating*), dan memblokir jalur poliol dengan menghambat enzim aldose reduktase (Patel 2012). Flavonoid juga mempunyai efek penghambatan terhadap enzim alfa glukosidase melalui ikatan hidroksilasi dan substitusi pada cincin β . Prinsip penghambatan ini yaitu dengan menghasilkan penundaan hidrolisis karbohidrat dan disakarida dan absorpsi glukosa serta menghambat metabolisme sukrosa menjadi glukosa dan fruktosa (Lee 2008). Selain itu flavonoid juga dapat berperan dalam melindungi terhadap kerusakan jaringan pankreas yang diakibatkan oleh alkilasi DNA akibat induksi aloksan sebagai akibatnya dapat memperbaiki morfologi pankreas tikus dan meningkatkan sensitivitas reseptor insulin pada tikus yang resistensi insulin. Flavonoid dilaporkan memiliki aktivitas antidiabetes yang mampu meregenerasi sel pada pulau Langerhans (Mohan & Nandhakumar 2014). Polifenol bersifat antioksidan yang mampu melindungi sel β pankreas dari reaksi peroksidasi berantai yang disebabkan oleh ROS (Patel *et al.* 2012). Saponin

dilaporkan dapat merangsang insulin di pankreas dan meningkatkan aktivitas insulin. Peningkatan kadar insulin akan menurunkan kadar glukosa darah (Oztasan 2013). Serta terpenoid seperti triterpenoid dapat dapat meningkatkan penyerapan glukosa dengan bertindak meniru kerja insulin dan sebagai *insulin sensitizer* (Lee & Thuong, 2010).

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

Kesimpulan yang dapat diperoleh dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

Pertama, ekstrak etanol buah pepino (*Solanum muricatum* Aiton) dapat memberikan efek antihiperglikemia pada tikus jantan yang diinduksi dengan aloksan.

Kedua, pada dosis 64,8 mg/kg BB ekstrak etanol buah pepino (*Solanum muricatum* Aiton) memberikan efek antihiperglikemia paling besar terhadap tikus jantan yang diinduksi dengan aloksan.

B. Saran

Saran pada penelitian selanjutnya:

Pertama, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang pengujian efek antihiperglikemia dengan menggunakan fraksi-fraksi ekstrak etanol buah pepino.

Kedua, penelitian dapat dilanjutkan dengan histologi organ tikus yang berkaitan.

DAFTAR PUSTAKA

- [Anonim].1986. Sediaan Galenik. Jakarta: [Dep Kes RI]. Hlm 6-8.
- [BPOM RI] Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. 2008. *Informatorium Obat Nasional Indonesia*. Jakarta: Sagung Seto
- [Departemen Kesehatan]. 2013. Suplemen III. *Farmakope Herbal Indonesia Edisi I*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta. hlm.106-107.
- [Depkes RI] Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1979. *Materia Medika Jilid III*. Jakarta: Depkes RI.
- [Depkes RI] Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1986. *Sediaan Galenik*. Jakarta: Depkes RI
- [Depkes RI] Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1993. *Pedoman Pengujian dan Pengembangan Fitokimia: Penapisan Farmakologi, Pengujian Fitokimia dan Pengujian Klinik*. Jakarta: Depkes RI
- [Depkes RI] Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2005. *Pharmaceutical Care untuk Penyakit Diabetes Mellitus*. Jakarta: Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik, Direktorat Jenderal Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan.
- Agoes A. 1991. Pengobatan Tradisional di Indonesia. *Medika* No. 8. Thn 17. hal.632
- Agoes.G.2007. *Teknologi Bahan Alam*. ITB Press Bandung.
- Almatsier, S. (2010). *Healty Secret Of Pepino*. Jakarta: PT Elex Media Komputindo. Hal. 52, 60, 70.
- Al-Noaemi, M.C. and Shalayel, M.H.. 2011. Pathophysiology of Gestational Diabetes Melitus: The Past, the Present, and the Future. In *Gestational Diabetes*. Radenkovic, M. Ed. InTech. [Online] Available from: <http://www.intechopen.com/books/gestational-diabetes/pathophysiology-ofgestational-diabetes-mellitus-the-past-the-present-and-the-future>. (accessed 20 Mar 2015).
- Amma, N. R. (2009). Efek Hipoglikemik Ekstrak daun Murbei (*Morus multicaulis*) Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus DM. Tesis. Program Studi Gizi Masyarakat dan Sumberdaya Keluarga IPB.
- Anonim, 1979,Farmakope Indonesia, Edisi ketiga, 591, Departemen KesehatanRepublik Indonesia, Jakarta.

- Anonim. 1985. Cara Pembuatan Simplisia. Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1-2.
- Ansel HC. 1989. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*. Edisi IV. Jakarta : Universitas Indonesia. hlm.605-607
- Autorhoff, H., dan Kovar, K.A, 1987, Identifikasi Obat, Bandung: ITB
- Bilous, Rudy W. 2003. Diabetes. Alih bahasa: Pangemanan, Christine. Jakarta: Dian Rakyat
- Campbell, N. A, 2000, International Student Edition Biology, Singapore : Addison Wesley Longman, Inc
- Chandrasoma, P., Taylor, C. R. 2006 . Kelainan Vaskular Degeneratif. Dalam: Ringkasan Patologi Anatomi. Jakarta: EGC. Hal: 290
- Child, A. and Lester, R. N. 2001. Synopsis of the genus *Solanum* L. and its infrageneric taxa. In *Solanaceae V: Advances in Taxonomy and Utilization*; van den Berg, R.G., Barendse, G.W.M., van der Weerden, G.M., Mariani, C., Eds.; Nijmegen University Press: Nijmegen, The Netherlands. Pp. 39-52.
- David, FR. 2011. Strategic Management Manajemen Strategi Konsep, Edisi 12, Salemba Empat, Jakarta
- Depkes RI. (2008). Farmakope Herbal Indonesia. Edisi Kesatu. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Hal. 174 –175.
- Depkes RI. 1999. Rencana Pembangunan Kesehatan Menuju Indonesia Sehat 2010. Jakarta
- Ditjen POM (1995). Farmakope Indonesia. Edisi IV. Jakarta:Departemen Kesehatan R.I. Hal. 450-451, 1124, 1144, 1165, 1210.
- Ditjen POM. (1979). Farmakope Indonesia, edisi III, Departemen Kesehatan RI. Jakarta. Halaman 9, 902.
- Ditjen POM. (2000). Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat. Cetakan Pertama. Jakarta: Departemen Kesehatan RI. Halaman 3-5, 10-11.
- Elsner, P., and Maibach, H. I. (2000). *Cosmeceuticals: Drug vs Cosmetic* Merck & Co, Inc, Vol. 23, New York.
- Frances K, Widmann, 1989, Tinjauan Klinis atas Hasil Pemeriksaan Laboratorium, Jakarta.

- Gunawan, D. dan S. Mulyani. 2004. Ilmu Obat Alam (Farmakognosi) Jilid 1. Penebar Swadaya. Jakarta.
- Guyton AC, Hall JE. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. Edisi 11. Penerjemah: Irawati, Ramadani D, Indriyani F. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC, 2006.
- Harbone, JB. 1987. *Metode Fitokimia, Penentuan Cara Modern Menganalisa Tumbuhan*. Edisi 4. Bandung : ITB.
- Harminta dan Radji M. 2004. *Analisis Hayati*, Jakarta Dep Farmasi FMIPA Universitas Indonesia. hlm.78.
- Hastuti, R., 2008. Faktor-Faktor Risiko Ulkus Diabetika Pada Penderita Diabetes Mellitus. Tesis Mahasiswa Magister Epidemiologi Universitas Diponegoro.
- Hendromartono. 2009. Nefropati Diabetik. Dalam : Sudoyo, A.W., Setyohadi, B., Alwi, I., Setiati, S.(Ed.) : Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Edisi V jilid III. Jakarta : FKUI.
- Hsu, C., Guo, Y., Wang, Z. and Yin, M. 2011. Protective effects of an aqueous extract from pepino (*Solanum muricatum* Ait.) in diabetic mice. *J. Sci. Food Agric.* 91: 1517-1522.
- Husnah, M. 2009. Identifikasi dan ujiktivitas golongan senyawa antioksidan ekstrak kasar buah pepino *Solanum muricatum* Aiton berdasarkan variasi pelarut. Skripsi. Malang: Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri.
- Ide, Pangkalan. Health Secret of Pepino. Jakarta: PT Elex Media Komputindo, 2010.
- Ikawati, Zullies. 2006. Pengantar Farmakologi Molekuler. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press
- Katno, Pramono S. Tingkat Manfaat dan Keamanan Tanaman Obat dan Obat Tradisional. Balai Penelitian Obat Tawangmangu, Fakultas Farmasi Universitas Gajah Mada [press release]. Yogyakarta: Fakultas Farmasi UGM
- Katzung, BG, Masters SB, Trevor AJ. 2012. *Farmakologi Dasar dan Klinik*. Edisi 12. Jakarta: Buku Kedokteran EGC.
- Khan, et al. (2002). Reporting Degree of Deacetylation Values of Chitosan: the Influence of Analytical Methods. *J Pharm Pharmaceut Sci.* 5(3): 205-212.

- Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. 2007. *Buku Ajar Patologi Robbins*. Ed ke-7. Volume ke-2. Bram Pendi, penerjemah. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC. Terjemahan dari: *Robbins Basic Pathology 7th ed.*
- Lee S, Lin H, Chen C. 2008. Acylated Flavonol monorhamnosides, α -glucosidase inhibitors, from *Machilus philippinensis*. *Phytochemistry*. 69;2347-2353.
- Lee, M. S., & Thuong, P. T. (2010). Stimulation of Glucose Uptake by Triterpenoids From *Weigela Subsessilis*. *Phytotherapy research*, 24, 49-53.
- Lenzen. 2008. The Mechanism of alloxan and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia* 51:216-226.
- Maulana, Mirza, 2008, Buku Pegangan Ibu Panduan Lengkap Kehamilan, Kata Hati, Yogyakarta.
- Mescher, A. L. (2010). Junquiera's Basic Histology Text & Atlas 12th ed. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc.
- Mohan S & Nandhakumar L. 2014. Role of various flavonoids: Hypotheses on novel approach to treat diabetes. *Journal of Medical Hypotheses and Ideas*. 8;1-6.
- Moore, Couthney M. 1997. *Terapi Diet dan Nutrisi*. Jakarta: Hipokrates
- Murkanindyo, B. D, 2006, Perencanaan Industri Tepung Wortel (*Daucus carot L.*), Malang: FTP UNIBRAW
- Mursito B. 2002. *Ramuan Tradisional Untuk Pengobatan Jantung*. Jakarta: Penebar swadaya. hlm.24.
- Mursito B. 2004. *Ramuan Tradisional untuk Melangsingkan Tubuh*. Jakarta : Penebar Swadaya.
- Nabyl R.A. 2012. *Deteksi Dini Gejala Pengobatan Stroke*. Yogyakarta : Aulia Publishing.
- Ozartan Nuray. 2013. The effect of *yucca schidigera* on blood glucose and lipid levels in diabetic rats. *African Journal of Biochemistry Research*. 7;179-183.
- Pandelaki, K., 2009. Retinopati Diabetik. Dalam: Aru W, dkk, editors, Ilmu Penyakit Dalam, Jilid III, Edisi V. Interna Publishing, Jakarta.

- Patel DK, Prasad SK, Sairam K, Hermalatha S. 2012. Aldose reductase inhibitory principles from the whole plant of *Hybanthus enneaspermus* (Linn) F. Muell. *Asian Pasific Journal of Tropical Biomedicine*. S165-S169.
- PERKENI. 2011. Konsensus pengelolaan diabetes melitus tipe 2 di indonesia 2011. Semarang: PB PERKENI.
- Powers, A.C., 2010. Diabetes Mellitus. In: Jameson J.L. Harrison Endocrinology Ed 2. USA: McGraw-Hill Companies, Inc. 267-313.
- Price, Sylvia A dan Lorraine M Wilson. 1999. Patofisiologi. Konsep klinis prosesproses penyakit. Jakarta: EGC
- Price, S., & Price, L. M. 2006. Pathophysiology: Clinical Concept of Disease Processes. Edisi 6. Terjemahan oleh Huriawati Hartant, Natalia Susi, Pita Wulansari dan Dewi Asih Mahanan. Jakarta: EGC.
- Pusdiknakes.1985. Diktat Kimia Klinik. Depkes RI: Jakarta
- Robinson T. 1995. *Kandungan Organik Tumbuhan Tinggi*. Padmawinata K, penerjemah; Bandung: ITB Bandung. Terjemahan dari : *The Organic Constituen of Higher Plant*. Hlm 157.
- Sarno dan Dika A. P. 2005. Pepino Buah Mewah Berkhasiat Obat. Penerbit Kanisius. Yogyakarta.
- Setiadi. 2007. Anatomi dan Fisiologi Manusia. Jogjakarta: Graha Ilmu
- Setiawan Dalimartha. 2007. Ramuan tradisional untuk pengobatan diabetes mellitus. Jakarta: Penebar Swadaya. hal. 59.
- Simbar, Viktor. (2007). Olahraga perlu Pemanasan dan Pendinginan. Diunduh pada tanggal 20 November 2008 dari <http://Victor-Health.Blogspot.Com/2008/10/Olahraga-Perlu-Pemanasan-Dan.Html>
- Siswanto, Y.W. 2004. Penanganan Hasil Panen Tanaman Obat Komersial. Penebar Swadaya. Jakarta.
- Sjaifoellah Noer, dkk (editor), 1996. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid I, Edisi Ketiga. Balai Penerbit FKUI. Jakarta
- Smith dan Mangkoewidjaja. 1988. *Pemeliharaan Pembiakan Hewan Percobaan di Daerah Tropis*. Jakarta: UI Press.
- Sobbota. 2010. Sobotta Atlas Anatomi Manusia. Edisi 21. EEG Penerbit Buku Kedokteran. Jakarta.

- Soegondo S. 2013. *Penatalaksanaan Diabetes Mellitus Terpadu*. Jakarta: Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia.
- Soegondo S. Diagnosis dan Kalsifikasi Diabetes Mellitus Terkini. Dalam Soegondo S dkk (eds), *Penatalaksanaan Diabetes Mellitus Terpadu*. Penerbit FKUI. Jakarta. 2005
- Soewondo, Pradana. 2009. Ketoasidosis Diabetik. In: Sudoyo, Aru W., Bambang Setyohadi, Idrus Alwi, Marcellus Simadibrata, Siti Setiati. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid III Ed 5*. Jakarta: InternaPublishing. 1906-1911.
- Suarsana IN, Priosoeryanto BP, Bintang M, Wresdiyati T. 2010. Profil glukosa darah dan ultrastruktur sel beta pankreas tikus yang diinduksi senyawa aloksan. *JITV* 15: 118-123
- Subekti, I., 2009. Organisasi Diabetes di Indonesia. Dalam : Soegondo, S., Soewondo, P., Subekti, I., *Penatalaksanaan Diabetes Mellitus Terpadu*. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta : 231.
- Sudha, G., *et al.* 2011. *In vitro* free radical scavenging activity of raw pepino fruit (*Solanum muricatum* Aiton). *International Journal of Current Pharmaceutical Research*. 3: 34-42.
- Sugiyanto. 1995. *Petunjuk Praktikum Farmasi*. Ed ke-4. Yogyakarta: Laboratorium Farmakologi dan Taksonomi Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada.
- Sugiantoro, D. 2007. Buah Pepino Terbaru Kesehatan Organik.
- Suharmiati. 2003. Pengujian Bioaktivitas Anti Diabetes Mellitus Tumbuhan Obat. Surabaya: Balai Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Pusat Penelitian dan Pengembangan Pelayanan dan Teknologi Kesehatan. DEPKES RI
- Suherman, Suharti K. *Insulin dan antidiabetik oral*. Diacu dalam: Gunawan, SG, Setibudy R, Nafrialdi, Elysabeth. 2007. *Farmakologi dan Terapi*. Jakarta: Departemen Farmakologi
- Sujono TA, Sutrisna EM. 2010. Pengaruh lama perlakuan flavonoid rutin terhadap efek hipoglikemik tolbutamid pada tikus jantan yang diinduksi aloksan. *Jurnal penelitian sains dan teknologi*, 11(2):46-58.
- Sukandar EY, *et al.* 2008. *ISO Farmakoterapi Buku 1*. Jakarta: PT. ISFI Penerbitan. hlm 26.
- Syahrin, A.S., S.S. Amrah, K.L.Chan, B.Y.Lim, N. Hasenan, J. Hasnan & S.S.J. Mohsin. 2006. Effect of Spray-Dried Ethanolic Extract of *Andrographis*

paniculata (Burm. F.) Nees on Streptozotocin – Induced Diabetic Female Rats. *International Journal Diabetes Development Countries* 26: 163-168

Syamsuni H.A. 2013. *Ilmu Resep*. Editor ; Ella Elviana, Winny R. Syarief. – Jakarta : ECG,2006. Hlm.74-75, 242-249.

Szkudelski T. 2001. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in β cells of rat pancreas. *J Physiol Res* 50:537-546

Szkudelski, k. Szkudelska. 2002. Streptozotocin Induces Lipolysis in Rat Adipocytes in Vitro. Department of Animal Physiology and Biochemistry, University of Agriculture, Poznań, Poland. *Physiol. Res.*51: 255-259

Tjokroprawiro, A., 2006. Hidup Sehat dan Bahagia Bersama Diabetes Mellitus. Jakarta: PT Gramedia Pustaka Utama.

Voigt. R.,(1994). Buku Pelajaran Teknologi Farmasi. Penerjemah Dr. Soendani Noerono. Edisi Kelima. Gadjah Mada University Press, Yogyakarta. Halaman : 165, 179, 222.

WHO. 1999. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complication. World Health Organization Departement of Noncommunicable Disease Survelance. Geneva

Widowati W. 2008. Potensi antioksidan sebagai antidiabetes. *Jurnal Kedokteran Maranatha* 7(2).

Wijayakusuma, H. M. H., S. Dalimartha, dan A. S. Wirian. 1997. Tanaman Berkhasiat Obat di Indonesia. Pustaka Kartini, Jakarta.

Winarto W.P. 2003. Sambiloto: Budi Daya dan Pemanfaatan untuk Obat. 1St ed. Jakarta: Penebar Swadaya. P. 1-12

Yuriska AF. 2009. efek aloksan terhadap kadar glukosa darah tikus wistar [KTI]. Semarang: Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro.

L

a

m

p

i

r

a

n

Lampiran 1. Determinasi tanaman



KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI DAN PENDIDIKAN TINGGI
UNIVERSITAS SEBELAS MARET
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
LAB. PROGRAM STUDI BIOLOGI
Jl. Ir. Sutardi 36/A, Karanganyar Surakarta 57126 Telp. (0271) 683375 Fax (0271) 683375
http://www.biology.mipa.uns.ac.id, E-mail: biologi@mpa.uns.ac.id

Nomor : 195/UN27.9.6.4/Lab/2016
Hal : Hasil Determinasi Tumbuhan
Lampiran : -

Nama Pemesan : Lovie Nella Santika
NIM : 19133828A
Alamat : Program Studi S1 Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta

HASIL DETERMINASI TUMBUHAN

Nama Sampel : *Solanum muricatum* Aiton
Familia : Solanaceae

Hasil Determinasi menurut C.A. Backer & R.C. Bakhuizen van den Brink, Jr. (1963; 1965) dan A.R. Bean (2012) :
1b-2b-3b-4b-12b-13b-14b-17b-18b-19b-20b-21b-22b-23b-24b-25b-26b-27a-28b-29b-30b-31b-403b-404b-405b-414b-757b-758c-766b-767b-768b-771b-772a-773a-774b-775b-776a-777a-778a : 179, Solanaceae
1c-4b-6b-7b-8a-9b-10b : 7, Solanum
1 : *Solanum muricatum* Aiton

Deskripsi Tumbuhan :
Habitus : perdu, merahun, tumbuh tegak, tinggi 0.3-0.8 m. Akar : tunggang, bercabang, putih kotor atau putih kekuningan. Batang : bulat, berkayu, bercabang, permukaan sedikit berambut hingga gundul. Daun : tunggal, tersebar, bulat telur atau elips atau memanjang, pangkal daun berlekuk dangkal atau tumpul, tepi daun rata hingga berlekuk dangkal, ujung daun runcing atau tumpul, daging daun tipis seperti kertas, permukaan daun berambut halus hingga gundul, tulang daun menyirip, permukaan atas hijau tua, permukaan bawah hijau muda; tangkai daun bulat. Bunga : majemuk, berada dalam rangkaian kecil di ketiak daun dekat ujung cabang, berwarna putih hingga putih keunguan, harum, berdiameter kira-kira 1 cm, bagian-bagian bunga berbilangan lima; panjang tangkai bunga 5-7 cm; kelopak bunga bertaju 5, ujungnya runcing, hijau muda hingga hijau tua; mahkota bunga berbentuk bintang, bertaju 5, ujung tajuk mahkota runcing, warna putih atau putih keunguan hingga ungu; benangstari 5, berlepasan, kepala sari berbentuk jarum; kepala putik kecil. Buah : buni, bulat telur hingga bulat telur memanjang, panjang 5-12.5 cm, diameter 3-5 cm, ujungnya runcing atau berlekuk hingga tumpul membulat, masih muda hijau dan ketika masak berwarna hijau keunguan hingga kuning keunguan, permukaan kusam hingga licin dan mengkilat, kulit buah tipis, daging buah putih kehijauan atau kuning hingga oranye kekuningan. Biji : sedikit hingga banyak, agak tumpul, hulu dan kecil, diameter 1-2.5 mm, licin, putih hingga kuning ketika muda dan coklat muda sampai hitam ketika sudah masak.



Dr. Rania Setyaningsih, M.Si.
NIP. 19660714 199903 2 001

Surakarta, 23 Desember 2016

Penanggungjawab
Determinasi Tumbuhan



Sutarnan, S.Si., M.Si.
NIP. 19800705 200212 1 002

Lampiran 2. Surat etikal clirens



HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE
KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN
Dr. Moewardi General Hospital
 RSUD Dr. Moewardi

School of Medicine Sebelas Maret University
 Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret



ETHICAL CLEARANCE
KELAIKAN ETIK

Nomor : 253 / III / HREC /2017

The Health Research Ethics Committee Dr. Moewardi General Hospital / School of Medicine Sebelas Maret University Of Surakarta
 Komisi Etik Penelitian Kesehatan RSUD Dr. Moewardi / Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta

after reviewing the proposal design, herewith to certify
 setelah menilai rancangan penelitian yang diusulkan, dengan ini menyatakan

That the research proposal with topic :
 Bahwa usulan penelitian dengan judul

UJI AKTIVITAS ANTIHIPERGLIKEMIA EKSTRAK ETANOL BUAH PEPINO
 (Solanum Muricatum Alton) PADA TIKUS JANTAN YANG DIINDUKSI DENGAN ALOKSAN

Principal investigator : Lovie Nella Santika
 Peneliti Utama 19133828A

Location of research : PAU Lab Gizi Universitas Gajah Mada Yogyakarta
 Lokasi Tempat Penelitian

Is ethically approved
 Dinyatakan laik etik

Issued on : 27 Maret 2017

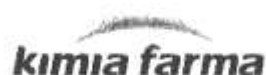
Chairman
 Ketua



Dr. Hari Wuloso, dr., Sp.F, MM
 NIP. 19621022 199503 1 001



Lampiran 3. Surat pemesanan senyawa kontrol



Jakarta, 06 Februari 2017

Nomor : 133 /KF- PJ/P3-TR/II/2017-044
Lampiran : Ada

Kepada Yth,
Dekan Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi
Jl. Let. Jend. Sutoyo
Solo

Up. Prof. Dr. R.A. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt.

Dengan hormat,

Perihal : Penelitian Tugas Akhir

Menunjuk surat no. 1930/A10-4/21.01.17 dan 1994/A10-4/31.01.17 tanggal 21 Januari 2017 dan tanggal 31 Januari 2017 perihal tersebut diatas, perihal tersebut diatas, bersama ini kami informasikan bahwa kami dapat memberikan bahan baku untuk penelitian mahasiswa atas nama Lovie Nella Santika (NIM: 19133828A) sebagai berikut :

- | | |
|--|-----------------|
| 1. Natrii Carboxymethylcell/natrii cmc fsh | Sebanyak 5 gram |
| 2. Glibenklamid | Sebanyak 2 gram |

Adapun biaya penggantian sebesar Rp. 60.000,- (Enam puluh ribu rupiah) sudah termasuk ongkos kirim mohon dapat ditransfer ke Bank Bukopin Cabang Pulogadung No. 1013459017 dan bukti transfer di fax ke 021 4603143.

Bahan baku baru dapat dikirim setelah bukti transfer pembayaran kami terima.

Demikian kami sampaikan, atas perhatian dan kerjasamanya kami ucapkan terima kasih.

Hormat kami,


Jelen Nurrahma, S.Si., MM., Apt.
Plant Manager

Terbuanan Yth :

1. Asman Pengendalian Proses Produksi
2. Asman SDM & Akuntansi
3. Arsip

Jl. Rawagelan V No. 1
Kawasan Industri Pulogadung
Jakarta Timur 13930
Telp. 4689354 (Hunting), 4683144
Fax. 4683143
email : dpt@cho.net.id
www.kimialarma.co.id

Lampiran 4. Foto buah pepino

Buah basah



Buah kering

Lampiran 5. Serbuk buah pepino

Lampiran 6. Ekstrak etanol buah pepino



Lampiran 7. Peralatan dan perlengkapan dalam penelitian



Botol gelap untuk maserasi



Rotary evaporator



Sterling-Bidwell

Lampiran 8. Identifikasi kandungan senyawa

A. Foto hasil identifikasi kandungan senyawa serbuk buah pepino



Uji alkaloid : reaksi Dragendorff

Kesimpulan: (+) terbentuk endapan coklat



Uji saponin : reaksi pengocokkan dengan air panas

Kesimpulan: (+) terbentuk busa yang stabil 1-10 cm



Uji flavonoid : reaksi dengan serbuk Mg dan amil alkohol

Kesimpulan: (+) terbentuk warna kuning pada lapisan amil alkohol



Uji steroid : reaksi dengan kloroform, As.asetat, H_2SO_4

Kesimpulan: (+) terbentuk warna campur antara hijau dan biru



Uji polifenol : reaksi dengan FeCl₃

Kesimpulan: (+) terbentuk warna hitam yang kuat



Uji As. askorbat : reaksi dengan KMnO₄

Kesimpulan: (+) terbentuk warna coklat

B. Foto hasil identifikasi kandungan senyawa ekstrak etanol buah pepino

Uji alkaloid : reaksi dragendorf

Kesimpulan: (+) terbentuk endapan coklat



Uji flavonoid : reaksi dengan serbuk Mg dan amil alkohol

Kesimpulan: (+) terbentuk warna kuning pada lapisan amil alkohol



Uji saponin : reaksi pengocokkan dengan air panas

Kesimpulan: (+) terbentuk busa yang stabil 1-10 cm



Uji As. askorbat : reaksi dengan KMnO_4

Kesimpulan: (+) terbentuk warna coklat



Uji polifenol : reaksi dengan FeCl_3

Kesimpulan: (+) terbentuk warna hitam yang kuat



Uji steroid : reaksi dengan kloroform, As.asetat,
 H_2SO_4

Kesimpulan: (+) terbentuk warna campur antara biru
dan hijau

Lampiran 8. Hewan uji

Lampiran 9. Perlakuan hewan uji



Perlakuan sonde sediaan uji



Pengambilan darah pada vena mata tikus

Lampiran 10. Perhitungan rendemen buah kering terhadap buah basah

No.	Berat basah (g)	Berat kering (g)	Rendemen (%) b/b
1.	18000	850	4,72 %

Perhitungan rendemen :

$$\text{Rendemen \%} = \frac{\text{berat kering}}{\text{berat basah}} \times 100\%$$

$$\text{Rendemen \%} = \frac{850 \text{ g}}{18000 \text{ g}} \times 100\% = 4,72 \%$$

Lampiran 11. Penetapan kadar air serbuk buah pepino

Replikasi	Berat serbuk	Volume air	Kadar air
1	20,00	1,8	9
2	20,00	1,8	9
3	20,00	1,8	9
Rata-rata kadar air			9

Volume terbaca rata-rata = 1,8 ml

Berat serbuk = 20 g

$$\% \text{ kadar air serbuk} = \frac{\text{volume terbaca}}{\text{berat serbuk}} \times 100\%$$

$$\% \text{ kadar air serbuk} = \frac{1,8}{20} \times 100\% = 9\%$$

Lampiran 12. Perhitungan persen rendemen ekstrak

Bobot serbuk (g)	Berat botol + ekstrak kental (g)	Berat botol kosong (g)	Berat ekstrak buah pepino (g)	Rendemen (% b/b)
400	525	200	325	81,25

$$\text{Rumus} = \frac{\text{Bobot ekstrak (g)}}{\text{bobot serbuk (g)}} \times 100\%$$

$$\text{Persentase rendemen ekstrak buah pepino} = \frac{325 \text{ g}}{400 \text{ g}} \times 100\% = 81,25\%$$

Lampiran 13. Penetapan kadar air ekstrak etanol buah pepino

Replikasi	Berat serbuk	Volume air	Kadar air
1	10,00	1,0	10
2	10,00	0,9	9
3	10,00	0,9	9
Rata-rata kadar air			9,3

Volume terbaca rata-rata = 0,93 ml

Berat ekstrak etanol buah pepino = 10,00 g

$$\% \text{ kadar air serbuk} = \frac{\text{volume terbaca}}{\text{berat ekstrak etanol}} \times 100\%$$

$$\% \text{ kadar air serbuk} = \frac{0,93}{10,00} \times 100\% = 9,3\%$$

Lampiran 14. Perhitungan pembuatan induksi aloksan

1. Induksi (aloksan)

1.1. Perhitungan dosis.

Dosis aloksan pada tikus 150 mg/kgBB

Pada tikus 200 g :

$$= (200 \text{ g}/1000 \text{ g}) \times 150 \text{ mg/kgBB}$$

$$= 30 \text{ mg/ tikus } 200 \text{ g}$$

Volume maksimal dosis intraperitoneal tikus : 3 ml

$$= 30 \text{ mg}/3 \text{ ml}$$

$$= 10 \text{ mg/ml}$$

1.2. Pembuatan larutan stok aloksan. Aloksan dibuat dengan cara 10 mg dilarutkan NaCl fisiologis sebanyak 1 ml, dosis yang digunakan pada tikus sebesar 3 ml/200g BB tikus.

1.3. Volume pemberian. Volume pemberian untuk masing-masing tikus dengan berat badan 200 gram adalah

$$\text{Tikus dengan BB } 200 \text{ gram} = \frac{30 \text{ mg}}{10 \text{ mg}} \times 1 \text{ ml} = 3 \text{ ml}$$

Lampiran 15. Perhitungan pembuatan sediaan uji

1. Kontrol Negatif (CMC 0,5%)

1.1. Pembuatan larutan CMC 0,5%. Larutan CMC 0,5% adalah :

$$\text{CMC Na } 0,5\% = 0,5 \text{ g}/100 \text{ ml}$$

CMC Na dibuat dengan cara menimbang serbuk CMC Na sebanyak 0,5 gram kemudian taburkan pada air hangat didalam mortir, tunggu sampai serbuk CMC mengembang. Setelah mengembang, digerus sampai homogen kemudian tambahkan aquadest hingga volume 100 ml.

1.2. Volume pemberian = 2 ml /200 g bb tikus

2. Kontrol positif (Glibenklamid)

2.1. Perhitungan dosis.

Dosis glibenklamid untuk manusia = 5 mg

Konversi dari manusia ke tikus 200 g = 0,018,

maka = 5 mg x 0,018 adalah 0,09 mg/200 g

Untuk dosis 1 kg BB tikus = $1000/200 \times 0,09\text{mg} = 0,45 \text{ mg/kgBB}$ tikus

Volume lambung tikus = 2 ml

$$= 0,09 \text{ mg} / 2 \text{ ml}$$

$$= 4,5 \text{ mg}/100 \text{ ml}$$

2.2. Pembuatan larutan stok glibenklamid

Suspensi glibenklamid dibuat dengan cara menimbang serbuk glibenklamid sebanyak 4,5 mg dan CMC Na 0,5 g, kemudian taburkan serbuk CMC di atas sedikit air panas tunggu sampai mengembang. Setelah mengembang, digerus sampai homogen kemudian ditambahkan serbuk glibenklamid gerus sampai homogen. Kemudian tambahkan sisa air hingga volume 100 ml.

2.3. Volume pemberian. Volume pemberian masing-masing tikus dengan berat rata-rata tikus 200 gram, maka :

$$\text{Tikus dengan BB } 200 \text{ g} = \frac{0,09 \text{ mg}}{4,5 \text{ mg}} \times 100 \text{ ml} = 2 \text{ ml}$$

3. Ekstrak Etanol Buah Pepino

3.1. Perhitungan dosis.

Dosis 1 : 16,2 mg/kgBB

Dosis 2 : 32,4 mg/kgBB

Dosis 3 : 64,8 mg/kgBB

Rata-rata BB tikus yang digunakan untuk penelitian = 200 g

Untuk EEBP dosis 1 (16,2 mg/kgBB) = $(200/1000) \times 16,2 \text{ mg} = 3,24 \text{ mg}/200 \text{ g}$

Untuk EEBP dosis 2 (32,4 mg/kgBB) = $2 \times \text{EEBP dosis 1} = 2 \times 3,24 \text{ mg} = 6,48 \text{ mg}/200 \text{ g}$

Untuk EEBP dosis 3 (64,8 mg/kgBB) = $2 \times \text{EEBP dosis 2} = 2 \times 6,48 \text{ mg} = 12,96 \text{ mg}/200 \text{ g}$

3.2. Pembuatan larutan stok ekstrak etanol buah pepino.

Larutan stok yang dibuat adalah 10 %.

3.3. Volume pemberian. Volume pemberian untuk masing-masing tikus dengan berat badan 200 gram adalah

$$\text{Dosis I} = \frac{3,24 \text{ mg}}{200 \text{ g BB tikus}}$$

$$\text{Tikus dengan BB 200 gram} = \frac{200 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 3,24 \text{ mg} = 3,24 \text{ mg}$$

$$\text{Oral} = \frac{3,24 \text{ mg}}{10000 \text{ mg}} \times 100 \text{ ml} = 0,0324 \text{ ml} = 0,03 \text{ ml}$$

$$\text{Dosis II} = \frac{6,48 \text{ mg}}{200 \text{ g BB tikus}}$$

$$\text{Tikus dengan BB 200 gram} = \frac{200 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 6,48 \text{ mg} = 6,48 \text{ mg}$$

$$\text{Oral} = \frac{6,48 \text{ mg}}{10000 \text{ mg}} \times 100 \text{ ml} = 0,0648 \text{ ml} = 0,06$$

$$\text{Dosis III} = \frac{12,96 \text{ mg}}{200 \text{ g BB tikus}}$$

$$\text{Tikus dengan BB 200 gram} = \frac{200 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 12,96 \text{ mg} = 12,96 \text{ mg}$$

$$\text{Oral} = \frac{12,96 \text{ mg}}{10000 \text{ mg}} \times 100 \text{ ml} = 0,1296 \text{ ml} = 0,13 \text{ ml}$$

Lampiran 16. Hasil pengukuran kadar gula darah tikus

Kel.perlakuan	T0	T1	T2	T3	T4
Normal	180	186	194	194	205
	188	195	201	201	220
	190	198	206	206	215
	184	190	199	199	215
	175	183	192	192	224
Negativ	165	161	158	158	150
	180	177	174	174	162
	174	179	175	175	167
	166	162	157	157	149
	176	173	167	167	160
Positif	180	176	182	182	191
	175	170	176	176	190
	164	161	166	166	182
	190	187	192	192	203
	193	190	198	198	205
16,2 mg/kg BB	197	194	197	197	209
	199	195	195	195	210
	194	190	193	193	201
	190	187	190	190	201
	188	185	187	187	199
32,4 mg/kg BB	183	180	184	184	207
	187	183	189	189	204
	193	191	196	196	210
	180	177	181	181	195
	175	172	178	178	191
64,8 mg/kg BB	176	175	183	183	202
	166	163	172	172	185
	181	175	184	184	195
	180	176	183	183	201
	189	185	191	191	210

Lampiran 17. Hasil pengukuran kadar gula darah tikus

Hasil pengukuran kadar gula darah tiap minggu

Kel.	Tikus	Hari ke-0		Hari ke-7		Hari ke-14		Hari ke-21		Hari ke-28	
		abs	glukosa	abs	glukosa	abs	glukosa	abs	glukosa	abs	glukosa
Normal	1	0,210	75,54	0,184	76,03	0,207	76,95	0,184	77,64	0,197	78,49
	2	0,205	73,74	0,180	74,38	0,201	74,72	0,178	75,11	0,189	75,30
	3	0,199	71,58	0,176	72,73	0,196	72,86	0,173	73,00	0,185	73,71
	4	0,194	69,78	0,173	71,49	0,193	71,75	0,171	72,15	0,184	73,31
	5	0,202	72,66	0,177	73,14	0,198	73,61	0,177	74,68	0,19	75,70
	Rata ²		72,66			73,55			73,98		75,30
Negatif	1	0,193	69,42	0,509	210,33	0,570	211,90	0,504	212,66	0,536	213,55
	2	0,198	71,22	0,521	215,29	0,581	215,99	0,513	216,46	0,547	217,93
	3	0,204	73,38	0,528	218,18	0,590	219,33	0,521	219,83	0,553	220,32
	4	0,209	75,18	0,530	219,01	0,598	222,30	0,529	223,21	0,561	223,51
	5	0,190	68,35	0,524	216,53	0,584	217,10	0,516	217,72	0,549	218,73
	Rata ²		71,51		215,87		217,32		217,97		218,80
Positif	1	0,187	67,27	0,533	220,25	0,438	162,83	0,343	144,73	0,221	88,05
	2	0,207	74,46	0,548	226,45	0,450	167,29	0,351	148,10	0,233	92,83
	3	0,204	73,38	0,550	227,27	0,455	169,14	0,353	148,95	0,238	94,82
	4	0,198	71,22	0,541	223,55	0,449	166,91	0,346	145,99	0,236	94,02
	5	0,193	69,42	0,549	226,86	0,452	168,03	0,352	148,52	0,239	95,22
	Rata ²		71,15		224,88		166,84		147,26		92,99
16,2mg	1	0,188	67,63	0,501	207,02	0,498	185,13	0,345	145,57	0,301	119,92
	2	0,190	68,35	0,502	207,44	0,503	186,99	0,347	146,41	0,303	120,72
	3	0,194	69,78	0,506	209,09	0,510	189,59	0,346	145,99	0,302	120,32
	4	0,198	71,22	0,503	207,85	0,502	186,62	0,341	143,88	0,297	118,33
	5	0,202	72,66	0,512	211,57	0,507	188,48	0,340	143,46	0,298	118,73
	Rata ²		69,93		208,60		187,36		145,06		119,60

Kel.	Tikus	Hari ke-0		Hari ke-7		Hari ke-14		Hari ke-21		Hari ke-28	
		abs	glukosa	abs	glukosa	abs	glukosa	abs	glukosa	abs	glukosa
32,4mg	1	0,205	73,74	0,533	220,25	0,498	185,13	0,360	151,90	0,305	121,51
	2	0,210	75,54	0,535	221,07	0,487	181,04	0,353	148,95	0,301	119,92
	3	0,199	71,58	0,521	215,29	0,485	180,30	0,349	147,26	0,298	118,73
	4	0,193	69,42	0,519	214,46	0,450	167,29	0,355	149,79	0,307	122,31
	5	0,196	70,50	0,523	216,12	0,481	178,81	0,343	144,73	0,293	116,73
	Rata ²		72,16		217,44		178,51		148,52		119,84
64,8mg	1	0,205	73,74	0,546	225,62	0,469	174,35	0,358	151,05	0,235	93,63
	2	0,210	75,54	0,548	226,45	0,470	174,72	0,355	149,79	0,24	95,62
	3	0,199	71,58	0,542	223,97	0,469	174,35	0,352	148,52	0,238	94,82
	4	0,193	69,42	0,550	227,27	0,470	174,72	0,365	154,01	0,245	97,61
	5	0,196	70,50	0,539	222,73	0,461	171,38	0,351	148,10	0,24	95,62
	Rata ²		68,49		225,21		173,90		150,30		95,46

Rumus perhitungan :

$$\text{Kadar glukosa darah} = \frac{\text{absorbansi}}{\text{larutan standart}} \times 100$$

Lampiran 18. Hasil selisih kadar gula darah

Kelompok perlakuan	Tikus	Selisih kadar gula darah		
		(T1-T2)	(T1-T3)	(T1-T4)
normal	1	-0,92	-1,6	-2,45
	2	-0,34	-0,73	-0,92
	3	-0,14	-0,27	-0,98
	4	-0,26	-0,66	-1,82
	5	-0,47	-1,54	-2,56
	Rata-rata	-0,42	-0,96	-1,75
negatif	1	-1,57	-2,33	-3,22
	2	-0,7	-1,17	-2,64
	3	-1,15	-1,65	-2,14
	4	-3,3	-4,2	-4,5
	5	-0,57	-1,19	-2,2
	Rata-rata	-1,46	-2,11	-2,94
positif	1	57,42	75,52	132,2
	2	59,16	78,35	133,62
	3	58,13	78,33	132,45
	4	56,64	77,56	129,53
	5	58,83	78,34	131,64
	Rata-rata	58,04	77,62	131,89
16,2 mg	1	21,89	61,46	132,30
	2	20,45	61,02	133,62
	3	19,5	63,10	132,45
	4	21,23	63,97	129,53
	5	23,09	68,11	131,64
	Rata-rata	21,23	63,53	131,89
32,4 mg	1	35,12	68,35	98,73
	2	40,03	72,13	101,15
	3	34,99	68,03	96,56
	4	47,18	64,67	92,15
	5	37,31	71,39	99,38
	Rata-rata	38,93	68,16	97,6
64,8 mg	1	51,27	74,56	131,99
	2	51,73	76,66	130,83
	3	49,62	75,44	129,15
	4	52,55	73,26	129,66
	5	51,35	74,63	127,11
	Rata-rata	51,3	74,91	129,75

Lampiran 19. Hasil persentase selisih penurunan kadar gula darah

Kelompok perlakuan	Tikus	% (T1-T2)	% (T1-T3)	% (T1-T4)
normal	1	-1,21	-2,12	-3,23
	2	-0,46	-0,98	-1,24
	3	-0,19	-0,38	-1,34
	4	-0,36	-0,95	-2,54
	5	-0,64	-2,12	-3,5
	Rata-rata	-0,57	-1,31	-2,37
	SD	0,39	0,78	1,05
Negatif	1	-0,74	-1,11	-1,53
	2	-0,32	-0,54	-1,23
	3	-0,53	-0,76	-0,98
	4	-1,51	-1,92	-2,05
	5	-0,26	-0,55	-1,01
	Rata-rata	-0,67	-0,97	-1,36
	SD	0,5	0,57	0,44
Positif	1	26,07	34,29	60,02
	2	26,13	34,60	59,01
	3	25,58	34,46	58,28
	4	25,34	34,70	57,94
	5	25,93	34,53	58,03
	Rata-rata	25,81	34,52	58,66
	SD	0,34	0,15	0,87
EEBP 16,2 mg	1	10,58	29,68	42,07
	2	9,86	29,42	41,81
	3	9,33	30,18	42,46
	4	10,22	30,78	43,07
	5	10,92	32,19	43,88
	Rata-rata	10,18	30,45	42,66
	SD	0,62	1,10	0,83
EEBP 32,4 mg	1	15,94	31,03	44,83
	2	18,11	32,63	45,76
	3	16,25	31,6	44,85
	4	22	30,16	42,97
	5	17,26	33,03	45,99
	Rata-rata	17,91	31,69	44,88
	SD	2,44	1,17	1,19
EEBP 64,8 mg	1	22,72	33,05	58,50
	2	22,84	33,85	57,77
	3	22,15	33,69	57,66
	4	23,12	32,24	57,05
	5	23,06	33,51	57,07
	Rata-rata	22,78	33,27	57,61
	SD	0,38	0,65	0,6

Lampiran 20. Hasil uji statistik kadar gula darah tikus pada T₀

Tests of Normality

	kelompok perlakuan	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	Df	Sig.
kadar gula darah T ₀	Normal	,110	5	,200 [*]	1,000	5	1,000
	Negatif	,172	5	,200 [*]	,962	5	,819
	Positif	,178	5	,200 [*]	,968	5	,861
	EEBP 16,2mg	,178	5	,200 [*]	,962	5	,824
	EEBP 32,4mg	,192	5	,200 [*]	,959	5	,802
	EEBP 64,8mg	,132	5	,200 [*]	,998	5	,998

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Test of Homogeneity of Variances

kadar gula darah T₀

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
,495	5	24	,776

ANOVA

kadar gula darah T₀

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	59,110	5	11,822	2,052	,107
Within Groups	138,284	24	5,762		
Total	197,393	29			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: kadar gula darah T0

Tukey HSD

(I) kelompok perlakuan	(J) kelompok perlakuan	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Normal	negatif	1,15000	1,51813	,972	-3,5440	5,8440
	Positif	1,51000	1,51813	,915	-3,1840	6,2040
	EEBP 16,2mg	2,73200	1,51813	,485	-1,9620	7,4260
	EEBP 32,4mg	,50400	1,51813	,999	-4,1900	5,1980
	EEBP 64,8mg	4,17000	1,51813	,102	-,5240	8,8640
	normal	-1,15000	1,51813	,972	-5,8440	3,5440
Negative	Positif	,36000	1,51813	1,000	-4,3340	5,0540
	EEBP 16,2mg	1,58200	1,51813	,899	-3,1120	6,2760
	EEBP 32,4mg	-,64600	1,51813	,998	-5,3400	4,0480
	EEBP 64,8mg	3,02000	1,51813	,377	-1,6740	7,7140
	normal	-1,51000	1,51813	,915	-6,2040	3,1840
	negatif	-,36000	1,51813	1,000	-5,0540	4,3340
Positif	EEBP 16,2mg	1,22200	1,51813	,964	-3,4720	5,9160
	EEBP 32,4mg	-1,00600	1,51813	,984	-5,7000	3,6880
	EEBP 64,8mg	2,66000	1,51813	,513	-2,0340	7,3540
	normal	-2,73200	1,51813	,485	-7,4260	1,9620
	negatif	-1,58200	1,51813	,899	-6,2760	3,1120
	positif	-1,22200	1,51813	,964	-5,9160	3,4720
EEBP 16,2mg	EEBP 32,4mg	-2,22800	1,51813	,687	-6,9220	2,4660
	EEBP 64,8mg	1,43800	1,51813	,930	-3,2560	6,1320
	normal	-,50400	1,51813	,999	-5,1980	4,1900
	negatif	,64600	1,51813	,998	-4,0480	5,3400
	positif	1,00600	1,51813	,984	-3,6880	5,7000
	EEBP 16,2mg	2,22800	1,51813	,687	-2,4660	6,9220
EEBP 32,4mg	EEBP 64,8mg	3,66600	1,51813	,191	-1,0280	8,3600
	normal	-4,17000	1,51813	,102	-8,8640	,5240
	negatif	-3,02000	1,51813	,377	-7,7140	1,6740
	Positif	-2,66000	1,51813	,513	-7,3540	2,0340
	EEBP 16,2mg	-1,43800	1,51813	,930	-6,1320	3,2560
	EEBP 32,4mg	-3,66600	1,51813	,191	-8,3600	1,0280

Lampiran 21. Hasil uji statistik kadar gula darah tikus pada T₁

Tests of Normality

	kelompok perlakuan	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
kadar gula darah T ₁	normal	,195	5	,200*	,979	5	,926
	negatif	,233	5	,200*	,896	5	,389
	positif	,302	5	,154	,846	5	,182
	EEBP 16,2mg	,257	5	,200*	,870	5	,266
	EEBP 32,4mg	,269	5	,200*	,861	5	,230
	EEBP 64,8mg	,188	5	,200*	,959	5	,800

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	Kelompoknormal	70,9823	30	2,60896	,47633
	Kelompoksakit	194,2563	30	55,25194	10,08758

Paired Samples Correlations

	N	Correlation	Sig.
Pair 1 kelompoknormal & kelompoksakit	30	-,272	,145

Paired Samples Test

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
				Lower	Upper			
Pair 1 kelompoknormal - kelompoksakit	-123,27400	56,01911	10,22764	-144,19188	-102,35612	-12,053	29	,000

Lampiran 22. Hasil uji statistik kadar gula darah tikus pada T₂

Tests of Normality							
	kelompok perlakuan	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
kadar gula darah T ₂	normal	,174	5	,200 [*]	,969	5	,871
	negatif	,165	5	,200 [*]	,992	5	,987
	positif	,312	5	,127	,867	5	,253
	EEBP 16,2mg	,185	5	,200 [*]	,980	5	,936
	EEBP 32,4mg	,318	5	,110	,856	5	,216
	EEBP 64,8mg	,423	5	,004	,658	5	,003

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Test of Homogeneity of Variances

kadar gula darah T₂

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1,710	5	24	,171

ANOVA

kadar gula darah T₂

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	58888,499	5	11777,700	948,053	,000
Within Groups	298,153	24	12,423		
Total	59186,652	29			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: kadar gula darah T2

Tukey HSD

(I) kelompok perlakuan	(J) kelompok perlakuan	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Normal	negatif	-143,34600*	2,22917	,000	-150,2385	-136,4535
	positif	-92,86200*	2,22917	,000	-99,7545	-85,9695
	EEBP 16,2mg	-113,38400*	2,22917	,000	-120,2765	-106,4915
	EEBP 32,4mg	-104,53600*	2,22917	,000	-111,4285	-97,6435
	EEBP 64,8mg	-99,92600*	2,22917	,000	-106,8185	-93,0335
Negatif	normal	143,34600*	2,22917	,000	136,4535	150,2385
	positif	50,48400*	2,22917	,000	43,5915	57,3765
	EEBP 16,2mg	29,96200*	2,22917	,000	23,0695	36,8545
	EEBP 32,4mg	38,81000*	2,22917	,000	31,9175	45,7025
	EEBP 64,8mg	43,42000*	2,22917	,000	36,5275	50,3125
Positif	normal	92,86200*	2,22917	,000	85,9695	99,7545
	negatif	-50,48400*	2,22917	,000	-57,3765	-43,5915
	EEBP 16,2mg	-20,52200*	2,22917	,000	-27,4145	-13,6295
	EEBP 32,4mg	-11,67400*	2,22917	,000	-18,5665	-4,7815
	EEBP 64,8mg	-7,06400*	2,22917	,042	-13,9565	-,1715
EEBP 16,2mg	normal	113,38400*	2,22917	,000	106,4915	120,2765
	negatif	-29,96200*	2,22917	,000	-36,8545	-23,0695
	positif	20,52200*	2,22917	,000	13,6295	27,4145
	EEBP 32,4mg	8,84800*	2,22917	,007	1,9555	15,7405
	EEBP 64,8mg	13,45800*	2,22917	,000	6,5655	20,3505
EEBP 32,4mg	normal	104,53600*	2,22917	,000	97,6435	111,4285
	negatif	-38,81000*	2,22917	,000	-45,7025	-31,9175
	positif	11,67400*	2,22917	,000	4,7815	18,5665
	EEBP 16,2mg	-8,84800*	2,22917	,007	-15,7405	-1,9555
	EEBP 64,8mg	4,61000	2,22917	,336	-2,2825	11,5025
EEBP 64,8mg	normal	99,92600*	2,22917	,000	93,0335	106,8185
	negatif	-43,42000*	2,22917	,000	-50,3125	-36,5275
	positif	7,06400*	2,22917	,042	,1715	13,9565
	EEBP 16,2mg	-13,45800*	2,22917	,000	-20,3505	-6,5655
	EEBP 32,4mg	-4,61000	2,22917	,336	-11,5025	2,2825

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

Homogeneous Subsets

kadar gula darah T2

Tukey HSD^a

kelompok perlakuan	N	Subset for alpha = 0.05				
		1	2	3	4	5
Normal	5	73,9780				
Positif	5		166,8400			
EEBP 64,8mg	5			173,9040		
EEBP 32,4mg	5			178,5140		
EEBP 16,2mg	5				187,3620	
Negative	5					217,3240
Sig.		1,000	1,000	,336	1,000	1,000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 5,000.

Lampiran 23. Hasil uji statistik kadar gula darah tikus pada T₃

Tests of Normality

	kelompok perlakuan	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statisti c	df	Sig.	Statisti c	df	Sig.
kadar gula darah T ₃	normal	,190	5	,200*	,959	5	,799
	negatif	,149	5	,200*	,996	5	,997
	positif	,279	5	,200*	,886	5	,338
	EEBP 16,2mg	,251	5	,200*	,884	5	,329
	EEBP 32,4mg	,162	5	,200*	,991	5	,982
	EEBP 64,8mg	,184	5	,200*	,912	5	,478

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Test of Homogeneity of Variances

kadar gula darah T₃

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2,003	5	24	,115

ANOVA

kadar gula darah T₃

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	51540,402	5	10308,080	1634,877	,000
Within Groups	151,323	24	6,305		
Total	51691,725	29			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: kadar gula darah T3

Tukey HSD

(I) kelompok perlakuan	(J) kelompok perlakuan	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Normal	Negatif	-143,46000*	1,58809	,000	-148,3703	-138,5497
	Positif	-72,74200*	1,58809	,000	-77,6523	-67,8317
	EEBP 16,2mg	-70,54600*	1,58809	,000	-75,4563	-65,6357
	EEBP 32,4mg	-74,01000*	1,58809	,000	-78,9203	-69,0997
	EEBP 64,8mg	-75,77800*	1,58809	,000	-80,6883	-70,8677
Negatif	Normal	143,46000*	1,58809	,000	138,5497	148,3703
	Positif	70,71800*	1,58809	,000	65,8077	75,6283
	EEBP 16,2mg	72,91400*	1,58809	,000	68,0037	77,8243
	EEBP 32,4mg	69,45000*	1,58809	,000	64,5397	74,3603
	EEBP 64,8mg	67,68200*	1,58809	,000	62,7717	72,5923
Positif	Normal	72,74200*	1,58809	,000	67,8317	77,6523
	Negatif	-70,71800*	1,58809	,000	-75,6283	-65,8077
	EEBP 16,2mg	2,19600	1,58809	,736	-2,7143	7,1063
	EEBP 32,4mg	-1,26800	1,58809	,965	-6,1783	3,6423
	EEBP 64,8mg	-3,03600	1,58809	,420	-7,9463	1,8743
EEBP 16,2mg	Normal	70,54600*	1,58809	,000	65,6357	75,4563
	Negatif	-72,91400*	1,58809	,000	-77,8243	-68,0037
	Positif	-2,19600	1,58809	,736	-7,1063	2,7143
	EEBP 32,4mg	-3,46400	1,58809	,283	-8,3743	1,4463
	EEBP 64,8mg	-5,23200*	1,58809	,032	-10,1423	-,3217
EEBP 32,4mg	Normal	74,01000*	1,58809	,000	69,0997	78,9203
	Negatif	-69,45000*	1,58809	,000	-74,3603	-64,5397
	Positif	1,26800	1,58809	,965	-3,6423	6,1783
	EEBP 16,2mg	3,46400	1,58809	,283	-1,4463	8,3743
	EEBP 64,8mg	-1,76800	1,58809	,871	-6,6783	3,1423
EEBP 64,8mg	Normal	75,77800*	1,58809	,000	70,8677	80,6883
	Negatif	-67,68200*	1,58809	,000	-72,5923	-62,7717
	Positif	3,03600	1,58809	,420	-1,8743	7,9463
	EEBP 16,2mg	5,23200*	1,58809	,032	,3217	10,1423
	EEBP 32,4mg	1,76800	1,58809	,871	-3,1423	6,6783

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

Homogeneous Subsets

kadar gula darah T3

Tukey HSD^a

kelompok perlakuan	N	Subset for alpha = 0.05			
		1	2	3	4
Normal	5	74,5160			
EEBP 16,2mg	5		145,0620		
Positif	5		147,2580	147,2580	
EEBP 32,4mg	5		148,5260	148,5260	
EEBP 64,8mg	5			150,2940	
Negatif	5				217,9760
Sig.		1,000	,283	,420	1,000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 5,000.

Lampiran 24. Hasil uji statistik kadar gula darah tikus pada T₄

Tests of Normality

	kelompok perlakuan	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
kadar gula darah T ₄	normal	,223	5	,200*	,915	5	,497
	negatif	,205	5	,200*	,981	5	,938
	positif	,278	5	,200*	,814	5	,105
	EEBP 16,2mg	,220	5	,200*	,916	5	,507
	EEBP 32,4mg	,174	5	,200*	,969	5	,867
	EEBP 64,8mg	,256	5	,200*	,955	5	,776

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Test of Homogeneity of Variances

kadar gula darah T₄

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
,578	5	24	,717

ANOVA

kadar gula darah T₄

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	65461,531	5	13092,306	2311,560	,000
Within Groups	135,932	24	5,664		
Total	65597,463	29			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: kadar gula darah T4

Tukey HSD

(I) kelompok perlakuan	(J) kelompok perlakuan	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Normal	negatif	-143,50600*	1,50517	,000	-148,1599	-138,8521
	positif	-17,68600*	1,50517	,000	-22,3399	-13,0321
	EEBP 16,2mg	-44,30200*	1,50517	,000	-48,9559	-39,6481
	EEBP 32,4mg	-44,53800*	1,50517	,000	-49,1919	-39,8841
	EEBP 64,8mg	-20,15800*	1,50517	,000	-24,8119	-15,5041
Negatif	normal	143,50600*	1,50517	,000	138,8521	148,1599
	positif	125,82000*	1,50517	,000	121,1661	130,4739
	EEBP 16,2mg	99,20400*	1,50517	,000	94,5501	103,8579
	EEBP 32,4mg	98,96800*	1,50517	,000	94,3141	103,6219
	EEBP 64,8mg	123,34800*	1,50517	,000	118,6941	128,0019
Positif	normal	17,68600*	1,50517	,000	13,0321	22,3399
	negatif	-125,82000*	1,50517	,000	-130,4739	-121,1661
	EEBP 16,2mg	-26,61600*	1,50517	,000	-31,2699	-21,9621
	EEBP 32,4mg	-26,85200*	1,50517	,000	-31,5059	-22,1981
	EEBP 64,8mg	-2,47200	1,50517	,580	-7,1259	2,1819
EEBP 16,2mg	normal	44,30200*	1,50517	,000	39,6481	48,9559
	negatif	-99,20400*	1,50517	,000	-103,8579	-94,5501
	positif	26,61600*	1,50517	,000	21,9621	31,2699
	EEBP 32,4mg	-,23600	1,50517	1,000	-4,8899	4,4179
	EEBP 64,8mg	24,14400*	1,50517	,000	19,4901	28,7979
EEBP 32,4mg	normal	44,53800*	1,50517	,000	39,8841	49,1919
	negatif	-98,96800*	1,50517	,000	-103,6219	-94,3141
	positif	26,85200*	1,50517	,000	22,1981	31,5059
	EEBP 16,2mg	,23600	1,50517	1,000	-4,4179	4,8899
	EEBP 64,8mg	24,38000*	1,50517	,000	19,7261	29,0339
EEBP 64,8mg	normal	20,15800*	1,50517	,000	15,5041	24,8119
	negatif	-123,34800*	1,50517	,000	-128,0019	-118,6941
	positif	2,47200	1,50517	,580	-2,1819	7,1259
	EEBP 16,2mg	-24,14400*	1,50517	,000	-28,7979	-19,4901
	EEBP 32,4mg	-24,38000*	1,50517	,000	-29,0339	-19,7261

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

Homogeneous Subsets**kadar gula darah T4**Tukey HSD^a

kelompok perlakuan	N	Subset for alpha = 0.05			
		1	2	3	4
Normal	5	75,3020			
Positif	5		92,9880		
EEBP 64,8mg	5		95,4600		
EEBP 16,2mg	5			119,6040	
EEBP 32,4mg	5			119,8400	
Negatif	5				218,8080
Sig.		1,000	,580	1,000	1,000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 5,000.

Lampiran 25. Hasil uji statistik persentase penurunan kadar gula darah tikus T₁ terhadap T₂

Tests of Normality

	kelompok perlakuan	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
% penurunan KGD	Normal	,231	5	,200 [*]	,904	5	,430
	Negatif	,246	5	,200 [*]	,851	5	,199
	positif	,239	5	,200 [*]	,903	5	,428
	EEBP 16,2mg	,140	5	,200 [*]	,987	5	,969
	EEBP 32,4mg	,268	5	,200 [*]	,841	5	,168
	EEBP 64,8mg	,240	5	,200 [*]	,883	5	,324

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Test of Homogeneity of Variances

% penurunan KGD

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
3,720	5	24	,012

ANOVA

% penurunan KGD

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	3309,015	5	661,803	566,184	,000
Within Groups	28,053	24	1,169		
Total	3337,068	29			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: % penurunan KGD

Tukey HSD

(I) kelompok perlakuan	(J) kelompok perlakuan	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Normal	negatif	,10000	,68378	1,000	-2,0142	2,2142
	positif	-26,38200*	,68378	,000	-28,4962	-24,2678
	EEBP 16,2mg	-10,75400*	,68378	,000	-12,8682	-8,6398
	EEBP 32,4mg	-18,48400*	,68378	,000	-20,5982	-16,3698
	EEBP 64,8mg	-23,35000*	,68378	,000	-25,4642	-21,2358
	normal	-,10000	,68378	1,000	-2,2142	2,0142
Negative	positif	-26,48200*	,68378	,000	-28,5962	-24,3678
	EEBP 16,2mg	-10,85400*	,68378	,000	-12,9682	-8,7398
	EEBP 32,4mg	-18,58400*	,68378	,000	-20,6982	-16,4698
	EEBP 64,8mg	-23,45000*	,68378	,000	-25,5642	-21,3358
	normal	26,38200*	,68378	,000	24,2678	28,4962
	negatif	26,48200*	,68378	,000	24,3678	28,5962
Positif	EEBP 16,2mg	15,62800*	,68378	,000	13,5138	17,7422
	EEBP 32,4mg	7,89800*	,68378	,000	5,7838	10,0122
	EEBP 64,8mg	3,03200*	,68378	,002	,9178	5,1462
	normal	10,75400*	,68378	,000	8,6398	12,8682
	negatif	10,85400*	,68378	,000	8,7398	12,9682
	positif	-15,62800*	,68378	,000	-17,7422	-13,5138
EEBP 16,2mg	EEBP 32,4mg	-7,73000*	,68378	,000	-9,8442	-5,6158
	EEBP 64,8mg	-12,59600*	,68378	,000	-14,7102	-10,4818
	normal	18,48400*	,68378	,000	16,3698	20,5982
	negatif	18,58400*	,68378	,000	16,4698	20,6982
	positif	-7,89800*	,68378	,000	-10,0122	-5,7838
	EEBP 16,2mg	7,73000*	,68378	,000	5,6158	9,8442
EEBP 32,4mg	EEBP 64,8mg	-4,86600*	,68378	,000	-6,9802	-2,7518
	normal	23,35000*	,68378	,000	21,2358	25,4642
	negatif	23,45000*	,68378	,000	21,3358	25,5642
	positif	-3,03200*	,68378	,002	-5,1462	-,9178
	EEBP 16,2mg	12,59600*	,68378	,000	10,4818	14,7102
	EEBP 32,4mg	4,86600*	,68378	,000	2,7518	6,9802

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

Homogeneous Subsets

% penurunan KGD

Tukey HSD^a

kelompok perlakuan	N	Subset for alpha = 0.05				
		1	2	3	4	5
Negative	5	-,6720				
Normal	5	-,5720				
EEBP 16,2mg	5		10,1820			
EEBP 32,4mg	5			17,9120		
EEBP 64,8mg	5				22,7780	
Positif	5					25,8100
Sig.		1,000	1,000	1,000	1,000	1,000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 5,000.

Lampiran 26. Hasil uji statistik persentase penurunan kadar gula darah tikus T_1 terhadap T_3

Tests of Normality

	kelompok perlakuan	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
% penurunan KGD	normal	,264	5	,200 [*]	,857	5	,218
	negatif	,246	5	,200 [*]	,834	5	,150
	positif	,158	5	,200 [*]	,984	5	,956
	EEBP 16,2mg	,197	5	,200 [*]	,912	5	,483
	EEBP 32,4mg	,189	5	,200 [*]	,963	5	,828
	EEBP 64,8mg	,246	5	,200 [*]	,893	5	,371

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Test of Homogeneity of Variances

% penurunan KGD

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2,588	5	24	,052

ANOVA

% penurunan KGD

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	7584,991	5	1516,998	2297,768	,000
Within Groups	15,845	24	,660		
Total	7600,836	29			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: % penurunan KGD

Tukey HSD

(I) kelompok perlakuan	(J) kelompok perlakuan	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Normal	negatif	-,33400	,51389	,986	-1,9229	1,2549
	positif	-35,82600*	,51389	,000	-37,4149	-34,2371
	EEBP 16,2mg	-31,76000*	,51389	,000	-33,3489	-30,1711
	EEBP 32,4mg	-33,00000*	,51389	,000	-34,5889	-31,4111
	EEBP 64,8mg	-34,57800*	,51389	,000	-36,1669	-32,9891
Negatif	normal	,33400	,51389	,986	-1,2549	1,9229
	positif	-35,49200*	,51389	,000	-37,0809	-33,9031
	EEBP 16,2mg	-31,42600*	,51389	,000	-33,0149	-29,8371
	EEBP 32,4mg	-32,66600*	,51389	,000	-34,2549	-31,0771
	EEBP 64,8mg	-34,24400*	,51389	,000	-35,8329	-32,6551
Positif	normal	35,82600*	,51389	,000	34,2371	37,4149
	negatif	35,49200*	,51389	,000	33,9031	37,0809
	EEBP 16,2mg	4,06600*	,51389	,000	2,4771	5,6549
	EEBP 32,4mg	2,82600*	,51389	,000	1,2371	4,4149
	EEBP 64,8mg	1,24800	,51389	,186	-,3409	2,8369
EEBP 16,2mg	normal	31,76000*	,51389	,000	30,1711	33,3489
	negatif	31,42600*	,51389	,000	29,8371	33,0149
	positif	-4,06600*	,51389	,000	-5,6549	-2,4771
	EEBP 32,4mg	-1,24000	,51389	,191	-2,8289	,3489
	EEBP 64,8mg	-2,81800*	,51389	,000	-4,4069	-1,2291
EEBP 32,4mg	normal	33,00000*	,51389	,000	31,4111	34,5889
	negatif	32,66600*	,51389	,000	31,0771	34,2549
	positif	-2,82600*	,51389	,000	-4,4149	-1,2371
	EEBP 16,2mg	1,24000	,51389	,191	-,3489	2,8289
	EEBP 64,8mg	-1,57800	,51389	,052	-3,1669	,0109
EEBP 64,8mg	normal	34,57800*	,51389	,000	32,9891	36,1669
	negatif	34,24400*	,51389	,000	32,6551	35,8329
	positif	-1,24800	,51389	,186	-2,8369	,3409
	EEBP 16,2mg	2,81800*	,51389	,000	1,2291	4,4069
	EEBP 32,4mg	1,57800	,51389	,052	-,0109	3,1669

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

Homogeneous Subsets

% penurunan KGD

Tukey HSD^a

kelompok perlakuan	N	Subset for alpha = 0.05			
		1	2	3	4
Normal	5	-1,3100			
Negatif	5	-,9760			
EEBP 16,2mg	5		30,4500		
EEBP 32,4mg	5		31,6900	31,6900	
EEBP 64,8mg	5			33,2680	33,2680
Positif	5				34,5160
Sig.		,986	,191	,052	,186

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 5,000.

Lampiran 27. Hasil uji statistik persentase penurunan kadar gula darah tikus T₁ terhadap T₄

Tests of Normality							
	kelompok perlakuan	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
% penurunan KGD	normal	,237	5	,200*	,875	5	,287
	negatif	,215	5	,200*	,887	5	,344
	positif	,267	5	,200*	,865	5	,245
	EEBP 16,2mg	,194	5	,200*	,945	5	,702
	EEBP 32,4mg	,283	5	,200*	,880	5	,310
	EEBP 64,8mg	,217	5	,200*	,900	5	,410

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Test of Homogeneity of Variances

% penurunan KGD

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
,961	5	24	,461

ANOVA

% penurunan KGD

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	19646,117	5	3929,223	5223,237	,000
Within Groups	18,054	24	,752		
Total	19664,171	29			

Post Hoc Tests**Multiple Comparisons**

Dependent Variable: % penurunan KGD

Tukey HSD

(I) kelompok perlakuan	(J) kelompok perlakuan	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Normal	Negatif	-1,01000	,54855	,460	-2,7061	,6861
	Positif	-61,02600*	,54855	,000	-62,7221	-59,3299
	EEBP 16,2mg	-45,02800*	,54855	,000	-46,7241	-43,3319
	EEBP 32,4mg	-47,25000*	,54855	,000	-48,9461	-45,5539
	EEBP 64,8mg	-59,98000*	,54855	,000	-61,6761	-58,2839
Negatif	Normal	1,01000	,54855	,460	-,6861	2,7061
	Positif	-60,01600*	,54855	,000	-61,7121	-58,3199
	EEBP 16,2mg	-44,01800*	,54855	,000	-45,7141	-42,3219
	EEBP 32,4mg	-46,24000*	,54855	,000	-47,9361	-44,5439
	EEBP 64,8mg	-58,97000*	,54855	,000	-60,6661	-57,2739
Positif	Normal	61,02600*	,54855	,000	59,3299	62,7221
	Negatif	60,01600*	,54855	,000	58,3199	61,7121
	EEBP 16,2mg	15,99800*	,54855	,000	14,3019	17,6941
	EEBP 32,4mg	13,77600*	,54855	,000	12,0799	15,4721
	EEBP 64,8mg	1,04600	,54855	,422	-,6501	2,7421
EEBP 16,2mg	Normal	45,02800*	,54855	,000	43,3319	46,7241
	Negatif	44,01800*	,54855	,000	42,3219	45,7141
	Positif	-15,99800*	,54855	,000	-17,6941	-14,3019
	EEBP 32,4mg	-2,22200*	,54855	,005	-3,9181	-,5259
	EEBP 64,8mg	-14,95200*	,54855	,000	-16,6481	-13,2559
EEBP 32,4mg	Normal	47,25000*	,54855	,000	45,5539	48,9461
	Negatif	46,24000*	,54855	,000	44,5439	47,9361
	Positif	-13,77600*	,54855	,000	-15,4721	-12,0799
	EEBP 16,2mg	2,22200*	,54855	,005	,5259	3,9181
	EEBP 64,8mg	-12,73000*	,54855	,000	-14,4261	-11,0339
EEBP 64,8mg	Normal	59,98000*	,54855	,000	58,2839	61,6761
	Negatif	58,97000*	,54855	,000	57,2739	60,6661
	Positif	-1,04600	,54855	,422	-2,7421	,6501
	EEBP 16,2mg	14,95200*	,54855	,000	13,2559	16,6481
	EEBP 32,4mg	12,73000*	,54855	,000	11,0339	14,4261

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

Homogeneous Subsets**% penurunan KGD**Tukey HSD^a

kelompok perlakuan	N	Subset for alpha = 0.05			
		1	2	3	4
Normal	5	-2,3700			
Negatif	5	-1,3600			
EEBP 16,2mg	5		42,6580		
EEBP 32,4mg	5			44,8800	
EEBP 64,8mg	5				57,6100
Positif	5				58,6560
Sig.		,460	1,000	1,000	,422

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 5,000.