

**EFEK EKSTRAK BATANG BROLOWALI (*Tinospora crispa* L. Miers)
PADA MODEL UJI TIKUS HIPERGLIKEMIA KOMORBID
HIPERLIPIDEMIA**

TESIS



Oleh :

**Hasty Martha Wijaya
SBF091510120**

**PROGRAM STUDI S2 ILMU FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2019**

**EFEK EKSTRAK BATANG BROLOWALI (*Tinospora crispa* L. Miers)
PADA MODEL UJI TIKUS HIPERGLIKEMIA KOMORBID
HIPERLIPIDEMIA**



TESIS
*Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai
derajat Sarjana Strata-2 Program Studi S-2 Farmasi
Minat Farmasi Sains*

Oleh :

**Hasty Martha Wijaya
SBF091510120**

**PROGRAM STUDI S2 ILMU FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2019**

PENGESAHAN TESIS

berjudul

EFEK EKSTRAK BATANG BROTOWALI (*Tinospora crispa* L. Miers) PADA MODEL UJI TIKUS HIPERGLIKEMIA KOMORBID HIPERLIPIDEMIA

Oleh:

Hasty Martha Wijaya
SBF 091510120

Dipertahankan dihadapan Dewan Penguji Tesis
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Pada Tanggal : 30 Agustus 2019

Mengetahui
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi
Dekan,



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

Pembimbing Utama

Dr. Gunawan Pamudji Widodo, M.Si., Apt.

Pembimbing Pendamping,

Dr. Rina Herowati, M.Si., Apt.

Dewan Penguji:

1. Dr. Titik Sunarni, M.Si., Apt.
2. Dr. Opstaria Saptarini, M.Si., Apt.
3. Dr. Rina Herowati, M.Si., Apt.
4. Dr. Gunawan Pamudji Widodo, M.Si., Apt.

HALAMAN PERSEMBAHAN

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh, kususun jari jemari ku diatas keyboard laptop ku sebagai pembuka kalimat persembahan ku. Diikuti dengan Bismillahirrahmanirrahim sebagai awal setiap memulai pekerjaanku.

Sembah sujud serta puji dan syukurku pada-Mu Allah SWT. Tuhan semesta alam yang menciptakanku dengan bekal yang begitu teramat sempurna. Taburan cinta, kasih sayang, rahmat dan hidayat-Mu telah memberikan ku kekuatan, kesehatan, semangat pantang menyerah dan memberkatiku dengan ilmu pengetahuan serta cinta yang pasti ada disetiap ummat-Mu. Atas karunia serta kemudahan yang Engkau berikan akhirnya tugas akhir ini dapat terselesaikan. Sholawat dan salam selalu ku limpahkan keharibaan Rasulullah Muhammad SAW.

Ku persembahkan tugas akhir ini untuk orang tercinta dan tersayang atas kasihnya yang berlimpah

Teristimewa untuk suamiku (Mas Fadli) dan anakku (Evano) tercinta, terkasih dan tersayang. Kedua orang tuaku Bapak Ibuku tercinta dan kedua mertuaku Papah Mamah dan keluarga besarku.

Kupersembahkan sebuah tulisan yang ku aplikasikan dengan ketikan hingga menjadi barisan tulisan dengan beribu kesatuan, berjuta makna kehidupan, tidak bermaksud yang lain hanya ucapan TERIMA KASIH yang setulusnya tersirat dihati yang ingin ku sampaikan atas segala usaha dan jerih payah pengorbanan selama ini. Hanya sebuah kado kecil yang dapat ku berikan dari bangku kuliahku yang memiliki sejuta makna, sejuta cerita, sejuta kenangan, pengorbanan, dan perjalanan untuk dapatkan masa depan yang ku inginkan atas restu dan dukungan yang kalian berikan. Tak Lupa permohonan maaf ananda yang sebesar-sebesarnya, sedalam-dalamnya atas segala tingkah laku yang tak selayaknya diperlihatkan yang membuat hati dan perasaan terluka.

PERNYATAAN

Saya menyatakan yang sebenarnya bahwa dalam tesis 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 tesis ini merupakan jiplakan dari penelitian/karya ilmiah/skripsi/tesis/disertasi orang lain, maka saya siap menerima sanksi, baik secara akademis maupun hukum.

Surakarta, 30 Agustus 2019



Hasty Martha Wijaya

KATA PENGANTAR

Puji syukur dan hormat kepada Allah SWT atas segala rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan tesis ini dengan judul “EFEK EKSTRAK BATANG BROTOWALI (*Tinospora crispa* L. Miers) PADA MODEL UJI TIKUS HIPERGLIKEMIA KOMORBID HIPERLIPIDEMIA”

Tesis ini disusun sebagai salah satu wujud dari tanggung jawab penulis untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Magister Sains pada Program Studi S-2 Ilmu Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.

Penulis menyadari sepenuhnya tanpa bantuan dari berbagai pihak maka tesis ini tidak dapat terselesaikan dengan baik, untuk itu atas segala bantuan serta bimbingan yang telah diberikan sampai tersusunnya tesis ini penulis mengucapkan terima kasih yang tidak terhingga kepada :

1. Dr. Djon Tarigan., MBA, selaku Rektor Universitas Setia Budi Surakarta.
2. Prof. Dr. RA. Oetari, SU, MM, M.Sc, Apt., selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.
3. Dr. Gunawan Pamudji Widodo, M.Si., Apt., selaku Ketua Program Pascasarjana Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta sekaligus selaku dosen Pembimbing Utama telah bersabar dan meluangkan waktunya untuk memberi bimbingan, arahan, nasehat dan motivasi yang mendorong penulis untuk menyelesaikan tesis ini.
4. Dr. Rina Herowati, M.Si., Apt selaku dosen Pembimbing Pendamping atas bimbingan, arahan, nasehat dan motivasi yang mendorong penulis untuk menyelesaikan tesis ini.
5. Dr. Titik Sunarni, M.Si., Apt. dan Dr. Opstaria Saptarini, M.Si., Apt. selaku Dewan Penguji yang telah menyediakan waktu untuk menguji dan memberi masukan kepada penulis dalam menyempurnakan tesis ini.
6. Seluruh dosen pascasarjana minat Manajemen Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi yang telah memberi bekal ilmu pengetahuan kepada penulis selama di bangku kuliah.

7. Seluruh Staf Pengajar di Program Studi S-2 Farmasi Sains, tahun akademik 2015/2016 yang telah memberikan ilmu pengetahuan baik berupa teknikal maupun praktikal selama masa perkuliahan, sehingga dapat membantu dalam penyelesaian Tesis ini.
8. Keluarga kecilku (papa dan vano) yang telah memberikan semangat dan dorongan spiritual, moril dan materil kepada penulis selama masa perkuliahan, tugas akhir hingga selesainya studi di S2 Farmasi Sains Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi.
9. Keluarga besarku (Bapak, ibu, kakak dan adikku) yang selalu memberikan doa, cinta kasih, dukungan dan semangat.
10. Rekan - rekan Mahasiswa Program S2 Farmasi Sains Universitas Setia Budi yang ikut memberikan dukungan, semangat dan kerjasamanya selama pembuatan Tesis ini.
11. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah memberikan bantuan dan dorongan baik secara materi maupun spiritual kepada penulis selama ini.

Penulis dengan tulus hati memohon semoga Allah SWT selalu memberikan berkah dan rahmat yang melimpah kepada pihak yang telah banyak membantu sehingga tesis ini dapat terselesaikan.

Penulis menyadari bahwa terdapat keterbatasan dan kekurangan dalam penulisan tesis ini. Oleh karena itu penulis sangat mengharapkan saran dan kritik dari pembaca sehingga tesis ini dapat lebih bermanfaat.

Akhir kata penulis berharap semoga tesis ini dapat berguna dan bermanfaat bagi pihak yang berkepentingan.

Surakarta, Agustus 2019

Penulis,

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
PENGESAHAN TESIS	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
PERNYATAAN	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xv
INTISARI.....	xvi
ABSTRACT	xvii
 BAB I PENDAHULUAN	 1
A. Latar Belakang Masalah.....	1
B. Perumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian	5
D. Keaslian Penelitian	5
E. Kegunaan Penelitian	6
 BAB II TINJAUAN PUSTAKA	 7
A. Deskripsi Tanaman Brotowali.....	7
1. Deskripsi Tanaman Brotowali	7
2. Nama Daerah	8
3. Morfologi Tanaman Brotowali	8
4. Khasiat Tanaman	8
5. Kandungan Kimia	9
4.1 Alkaloid.....	9
4.2 Flavonoid.....	9
4.3 Glikosida.	10
4.4 Lignan, nukleosid dan sterol.	11
4.5 Polifenol.	11
4.6 Saponin.....	11
6. Aktivitas Antidiabetes Tanaman Brotowali	12

6.1	Pengujian <i>in vivo</i> .	12
6.2	Pengujian <i>in vitro</i> .	12
B.	Simplisia	12
1.	Pengertian Simplisia	12
2.	Pengeringan	13
3.	Pembuatan Serbuk	13
C.	Penyarian	14
1.	Pengertian penyarian	14
2.	Cairan penyari	14
2.1.	Etanol	15
2.2.	<i>n</i> -heksan	15
2.3.	Etil Asetat	15
2.4.	Air	15
3.	Metode penyarian	15
3.1.	Maserasi	16
3.2.	Perlokasi	16
3.3.	Refluks	16
3.4.	Sokletasi	17
3.5.	Digesti	17
3.6.	Infus	17
4.	Ekstrak	17
D.	Diabetes Melitus (DM)	17
1.	Definisi DM	17
2.	Klasifikasi Diabetes Melitus	18
2.1.	DM Tipe I	18
2.2.	DM tipe II	19
2.3.	Diabetes gestasional	19
3.	Patofisiologi DM	20
4.	Terapi DM	20
3.1.	Golongan Sulfonilurea	21
3.2.	Golongan Biguanida	21
3.3.	Golongan Meglitinida	21
3.4.	Golongan Inhibitor α -glukosidase	21
3.5.	Golongan Agonis Reseptor γ	22
4.	Metode Uji Aktivitas Antidiabetes	22
4.1	Uji antidiabetes	22
4.2	Metode analisa kadar glukosa darah	24
E.	Dislipidemia	25
1.	Definisi Dislipidemia	25
2.	Klasifikasi Dislipidemia	26
2.1	Dislipidemia tipe I. Dislipidemia	27
2.2	Dislipidemia	27
2.3	Dislipidemia	27
3.	Metabolisme Lipoprotein	28
3.1	Jalur metabolisme eksogen	29
3.2	Jalur metabolisme endogen	30

3.3	Jalur balik kolesterol	30
4.	Terapi Dislipidemia.....	31
4.1	Penghambat HMG-CoA Reduktase (Statin). Sediaan.....	31
4.2	Sekuestran Asam Empedu (Bile Acid Resins).	32
4.3	Golongan asam nikotinat (Niacin).....	32
4.4	Asam fibrat.....	33
4.5	Ezetimibe.....	33
4.6	Suplemen Fish Oil.	34
5.	Metode pengukuran kolesterol total dan trigliserida	34
F.	Diabetik Dislipidemia	35
G.	Histologi Hati dan Pankreas	36
1.	Histologi Hati	37
2.	Histologi Pankreas	38
H.	Landasan Teori	39
I.	Hipotesis.....	43
BAB. III	METODOLOGI PENELITIAN	44
A.	Populasi dan Sampel	44
B.	Variabel Penelitian.....	44
1.	Identifikasi variabel utama	44
2.	Klarifikasi variabel utama	44
3.	Definisi operasional variabel	45
C.	Alat dan Bahan	46
1.	Alat.....	46
2.	Bahan.....	46
3.	Hewan Percobaan.....	46
D.	Prosedur Penelitian	46
1.	Determinasi tanaman brotowali	46
2.	Persiapan bahan	47
3.	Pembuatan serbuk batang brotowali	47
4.	Pembuatan ekstrak batang brotowali	47
5.	Pengujian kadar air ekstrak batang brotowali.....	48
6.	Identifikasi kualitatif kandungan kimia ekstrak batang brotowali.....	48
6.1	Identifikasi flavonoid.....	48
6.2	Identifikasi alkaloid.	48
6.3	Identifikasi polifenol.....	49
6.4	Identifikasi glikosida.....	49
6.5	Identifikasi saponin.....	49
6.6	Identifikasi tanin.	49
7.	Identifikasi kromatografi lapis tipis.	49
8.	Pembuatan larutan STZ-Na	49
9.	Pembuatan Suspensi Na-CMC 1%	50
10.	Pembuatan Larutan PTU 0,01%	50
11.	Pembuatan Pakan Tinggi Lemak	50

12.	Persiapan hewan uji	51
13.	Penetapan dosis sediaan	51
13.1	Penetapan dosis ekstrak batang brotowali.	51
13.2	Penetapan dosis metformin.	51
13.3	Penetapan dosis simvastatin.	51
14.	Perlakuan hewan uji	51
15.	Pengambilan darah.....	52
16.	Pengukuran kenaikan bobot badan	53
17.	Pengukuran kadar glukosa darah tikus.....	53
18.	Pengukuran parameter lipid.....	53
18.1	Pengukuran kadar kolesterol total.	53
18.2	Pengukuran kadar trigliserida.....	54
18.3	Pengukuran kadar HDL.	54
18.4	Pengukuran kadar LDL.....	54
19.	Uji Histopatologi.....	55
19.1	Prosedur uji histopatologi.	55
19.2	Fiksasi jaringan.....	55
19.3	Dehidrasi jaringan.....	55
19.4	Clearing jaringan.	55
19.5	Pembuatan blok paraffin.	55
19.6	Pengirisan jaringan.	55
19.7	Deparafinasi dan rehidasi.	55
19.8	Pewarnaan jaringan.....	56
19.9	Pengamatan jaringan dengan mikroskop.	56
E.	Teknik Analisis Data.....	56
F.	Skema Penelitian	57
BAB IV	HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	58
A.	Hasil Persiapan Simplisia dan Ekstrak	58
1.	Determinasi dan deskripsi tanaman brotowali.....	58
2.	Pembuatan serbuk batang brotowali	58
3.	Hasil pembuatan ekstrak batang brotowali	59
4.	Hasil kadar air ekstrak batang brotowali.....	59
5.	Hasil identifikasi kandungan kimia ekstrak batang brotowali.....	60
6.	Hasil identifikasi kromatografi lapis tipis	62
B.	Hasil pengukuran Kenaikan Berat Badan (BB) Tikus	63
C.	Hasil Perhitungan Rata-rata Kadar Glukosa Darah Tikus	65
D.	Hasil Pengukuran Profil Lipid.....	71
1.	Hasil penetapan kadar LDL.....	71
2.	Hasil penetapan kadar HDL	75
3.	Hasil penetapan kadar trigliserida.....	79
4.	Hasil penetapan kadar kolesterol total	84
E.	Hasil Uji Histopatologi	88
1.	Hasil histopatologi jaringan pankreas	89
2.	Hasil histopatologi jaringan hati	93

BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN	98
	A. Kesimpulan.....	98
	B. Saran	98
BAB VI	RINGKASAN	99
	DAFTAR PUSTAKA	103
	LAMPIRAN	114

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. (A) Tanaman Brotowali, (B) Daun, (C) Batang, (D) Bunga (Ahmad, 2016)	7
Gambar 2. Struktur kimia. (1) Apigenin, (2) Diosmetin, (3) Genkwanin, (4) Luteolin	11
Gambar 3. Lipoprotein.....	28
Gambar 4. Jalur Metabolisme Eksogen	29
Gambar 5. Jalur Metabolisme Endogen.....	30
Gambar 6. Jalur metabolisme balik kolesterol.....	31
Gambar 7 . Diabetik dislipidemia.....	36
Gambar 8. Kerangka Konsep penelitian	42
Gambar 9. Skema penelitian	57
Gambar 14. Grafik rata-rata berat badan tikus (gram)	63
Gambar 15. Grafik rata-rata kadar glukosa darah tikus pada H_i (mg/dl)	66
Gambar 16. Grafik rata-rata kadar LDL tikus pada H_{il} (mg/dl).....	71
Gambar 17. Grafik rata-rata kadar HDL tikus pada H_i (mg/dl).....	76
Gambar 18. Grafik rata-rata kadar trigliserida tikus pada H_i (mg/dl)	80
Gambar 19. Grafik rata-rata kadar kolesterol total tikus pada H_0 - H_I (mg/dl)	85
Gambar 20. Diameter pulau Langerhans menggunakan pewarnaan HE dengan perbesaran 100x	91
Gambar 21. Histopatologi Organ Hati.....	95

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Hasil identifikasi kandungan kimia ekstrak batang brotowali	60
Tabel 2. Rata-rata berat badan tikus.....	64
Tabel 3. Rata-rata kadar glukosa darah (mg/dL)	67
Tabel 4. Hasil analisa subsets perubahan kadar Glukosa Darah hari ke-7 pada kelompok perlakuan	67
Tabel 5. Hasil analisa subsets perubahan kadar Glukosa Darah hari ke-14 pada kelompok perlakuan	67
Tabel 6. Rata-rata kadar LDL darah tikus	72
Tabel 7. Hasil analisa subsets perubahan kadar LDL hari ke-7 pada kelompok perlakuan.....	73
Tabel 8. Hasil analisa subsets perubahan kadar LDL hari ke-14 pada kelompok perlakuan.....	73
Tabel 9. Rata-rata kadar HDL darah tikus.....	77
Tabel 10. Hasil analisa subsets perubahan kadar HDL hari ke-7 pada kelompok perlakuan.....	77
Tabel 11. Hasil analisa subsets perubahan kadar HDL hari ke-14 pada kelompok perlakuan.....	77
Tabel 12. Rata-rata kadar trigliserida darah tikus.....	82
Tabel 13. Hasil analisa subsets perubahan kadar Trigliserida hari ke-7 pada kelompok perlakuan	82
Tabel 14. Hasil analisa subsets perubahan kadar Trigliserida hari ke-14 pada kelompok perlakuan	82
Tabel 15. Rata-rata kadar kolesterol total darah tikus.....	87
Tabel 16. Hasil analisa subsets perubahan kadar Kolesterol Total hari ke-7 pada kelompok perlakuan	87
Tabel 17. Hasil analisa subsets perubahan kadar Kolesterol Total hari ke- 14 pada kelompok perlakuan.....	87
Tabel 18. Rata-rata diameter pulau Langerhans	89

Tabel 19. Hasil analisa tingkat kerusakan hepatosit pada uji histopatologi	93
--	----

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Surat keterangan <i>ETHICAL CLEREANCE</i>	115
Lampiran 2. Surat keterangan izin praktek	116
Lampiran 3. Surat keterangan determinasi tanaman brotowali	117
Lampiran 4. Foto batang brotowali.....	118
Lampiran 5. Hasil rendemen ekstrak batang brotowali	119
Lampiran 6. Foto hasil identifikasi kandungan kimia ekstrak batang brotowali.....	120
Lampiran 7. Kromatogram lapis tipis identifikasi ekstrak batang brotowali ...	122
Lampiran 8. Perhitungan dosis metformin dan simvastatin	124
Lampiran 9. Perhitungan variasi dosis ekstrak.....	126
Lampiran 10. Data hasil pengukuran berat badan tikus.....	129
Lampiran 11. Data hasil pengukuran kadar glukosa darah	130
Lampiran 12. Data hasil pengukuran kadar LDL	131
Lampiran 13. Data hasil pengukuran kadar HDL.....	132
Lampiran 14. Data hasil pengukuran kadar trigliserida	133
Lampiran 15. Data hasil pengukuran kadar kolesterol total.....	134
Lampiran 16. Hasil analisis statistik kadar glukosa darah menggunakan <i>One Way Anova</i>	135
Lampiran 17. Hasil analisis statistik kadar LDL menggunakan <i>One Way Anova</i>	139
Lampiran 18. Hasil analisis statistik kadar HDL menggunakan <i>One Way Anova</i>	145
Lampiran 19. Hasil analisis statistik kadar trigliserida menggunakan <i>One Way Anova</i>	151
Lampiran 20. Hasil analisis statistik kadar kolesterol total menggunakan <i>One Way Anova</i>	157

INTISARI

WIJAYA,H. M. 2019. EFEK EKSTRAK BATANG BROTOWALI (*Tinospora crispa* L. Miers) PADA MODEL UJI TIKUS HIPERGLIKEMIA KOMORBID HIPERLIPIDEMIA, TESIS, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA.

Hiperglikemia menyebabkan metabolisme karbohidrat dan lemak terganggu. Kelainan metabolisme lipid yang disebabkan hiperglikemia ditandai dengan perubahan pada profil lipid berupa kenaikan kadar LDL, trigliserida, kolesterol total dan penurunan kadar HDL. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek ekstrak batang brotowali terhadap penurunan kadar glukosa darah dan perbaikan profil lipid.

Penelitian ini menggunakan 7 kelompok tikus, dan masing-masing kelompok diinduksi *high fat diet* (HFD) dan propiltiourasil (PTU) selama 21 hari dilanjutkan dengan pemberian Streptozotocin-nikotinamid (45/110 mg/kgBB) selama 3 hari, kecuali pada kelompok 1 yaitu kelompok kontrol normal. Kelompok 2 sebagai kelompok negatif (HFD + DM), kelompok 3 dan 4 sebagai kontrol positif (Metfomin dan Simvastatin), kelompok 5, 6 dan 7 masing-masing diberikan variasi dosis ekstrak batang brotowali 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB dan 400 mg/kgBB. Bahan uji diberikan secara oral selama 14 hari, kemudian dilihat peningkatan berat badan tikus, penurunan kadar glukosa darah, dan perbaikan profil lipid, serta perbaikan profil histopatologi organ pankreas dan hati dengan pewarnaan Hemaktosilin-Eosin (HE).

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa variasi dosis ekstrak batang brotowali mampu menurunkan kadar glukosa darah. Pada perbaikan profil lipid semua variasi dosis ekstrak juga mampu memperbaiki profil lipid, akan tetapi dosis 400 mg ekstrak merupakan dosis yang paling efektif dalam menurunkan kadar LDL, meningkatkan kadar HDL dan menurunkan kadar trigliserida. Pada perbaikan profil histopatologi pankreas dan hati menunjukkan bahwa dengan pemberian variasi ekstrak mampu memperbaiki organ pankreas dan hati.

Kata kunci : *Tinospora crispa* L. Miers, hiperglikemik, hiperlipidemia, HFD, PTU, Streptozotocin-nikotinamid, metformin, simvastatin

ABSTRACT

WIJAYA, H. M. 2019. EFFECT OF BROTOWALI STEM EXTRACT (*Tinospora crispa* L. Miers) ON THE MODEL OF HYPERGLYCEMIA COMORBID HYPERLIPIDEMIA, THESIS, FACULTY OF PHARMACY, SETIA BUDI UNIVERSITY, SURAKARTA.

Hyperglycemia causes impaired carbohydrate and fat metabolism. Impaired insulin secretion occurs due to the presence of free radicals due to induction. Hyperglycemic causes lipid metabolism abnormalities characterized by changes in lipid profile in the form of increased levels of LDL, triglycerides, total cholesterol and decreased levels of HDL. This study aims to determine the effect of brotowali stem extracts on decreasing blood glucose levels and improving lipid profile.

This study used 7 groups of mice, and each group induced a high fat diet (HFD) and propylthiouracil (PTU) for 21 days followed by administration of Streptozotocin-nicotinamide (45/110 mg/kg) for 3 days, except in group 1 namely normal control group. Group 2 as negative group (HFD + DM), group 3 and 4 as positive control (Metfomin and Simvastatin), groups 5, 6 and 7 were each given a dose variation of brotowali stem extract 100 mg / kgBB, 200 mg / kgBB and 400 mg / kgBB. The test material was given orally for 14 days, then seen an increase in body weight of rats, a decrease in blood glucose levels, and improvement in lipid profile, as well as an improvement in the histopathological profile of the pancreas and liver with staining of Hemactocillin-Eosin (HE).

These results indicate that dose variation brotowali stem extract can lower blood glucose levels. In the improvement of lipid profiles all extracts dose variation also able to improve the lipid profile, but a dose of 400 mg of the extract is the most effective dose in lowering levels of LDL, raise HDL cholesterol levels and decreased the levels of triglycerides. In the improvement of the pancreas and liver histopathology profile showed that the administration of extracts variation is able to repair the pancreas and liver.

Keyword : *Tinospora crispa* L. Miers, hyperglycemic, hyperlipidemia, HFD, PTU, Streptozotocin-nikotinamid, metformin, simvastatin

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Diabetes Melitus (DM) tipe 2 merupakan penyakit degeneratif yang ditandai dengan adanya hiperglikemia dan gangguan metabolisme karbohidrat, protein dan lemak yang disebabkan insufisiensi fungsi insulin (Wu Yanling *et al.*, 2014). Kondisi hiperglikemik yang berkepanjangan akan memicu stres oksidatif yang menyebabkan kerusakan jaringan tubuh seperti resistensi insulin, kerusakan sel beta dan toleransi glukosa terganggu (TGT), sehingga pada pasien DM tipe 2 sering mengalami komplikasi baik makrovaskular seperti penyakit arteri koroner, penyakit arteri perifer dan stroke iskemik, serta komplikasi mikrovaskular seperti nefropati, neuropati dan retinopati (Pratley, 2013; Wright *et al.*, 2006).

Penyebab kadar glukosa yang tinggi diakibatkan karena defisiensi fungsional kerja insulin, yaitu sekresi insulin dikarenakan kerusakan sel β pankreas, resistensi insulin, atau peningkatan hormon *counter regulatory* yang melawan efek insulin (McPhee and William, 2010). Resistensi insulin merupakan pemicu utama terjadi dislipidemia diabetik. Di hati, insulin menghambat transkripsi protein transfer trigliserida mikrosomal, yang memediasi transfer trigliserida ke apolipoprotein B yang baru lahir (apoB). ApoB merupakan protein permukaan utama pada *very low density lipoprotein* (VLDL). Tingkat produksi apoB relatif konstan, sehingga jumlah apoB yang dilepaskan sangat ditentukan oleh laju degradasi, yang tergantung pada jumlah lipidasinya. Akibatnya, peningkatan ketersediaan hati asam lemak bebas dalam darah menyebabkan penurunan degradasi apoB, sehingga menyebabkan kelebihan produksi VLDL pada kondisi resistensi insulin (Wu Liya, 2014). Kelainan metabolik yang sangat umum terkait dengan diabetes adalah dislipidemia, yang ditandai oleh spektrum perubahan kuantitatif dan kualitatif dalam lipid dan lipoprotein (Wu Liya, 2014). Dalam diabetes melitus kelainan lipid lebih banyak terjadi karena enzim dan jalur metabolisme lipid yang terpengaruh akibat defisiensi produksi insulin dan sekresi (Sarfaz, 2016).

Pola umum dari ketidaknormalan lipid dikenal dengan dislipidemia diabetes termasuk hipertrigliseridemia, berkurangnya HDL dan meningkatnya *low density lipoprotein* (LDL). Kondisi ini akan meningkatkan risiko penyakit jantung koroner atau penyakit kardiovaskular (Wu Liya, 2014; Joshi *et al.*, 2014).

Badan kesehatan dunia (WHO) memprediksi adanya peningkatan jumlah penderita DM yang merupakan salah satu ancaman kesehatan global. Di Indonesia, WHO memperkirakan akan terjadi peningkatan penderita DM dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi 21,3 juta penderita pada tahun 2030. Sedangkan, *International Diabetes Federation* (IDF) memprediksi adanya kenaikan jumlah penderita DM di Indonesia 2-3 kali lipat yaitu dari 9,1 juta pada tahun 2014 menjadi 14,1 juta pada tahun 2035 (Perkeni, 2015). Dislipidemia juga merupakan salah satu penyakit yang menduduki urutan nomor 1 dan 2 sebagai penyakit penyebab kematian di dunia. Dimana, dislipidemia merupakan salah satu faktor resiko utama terjadinya penyakit jantung koroner (PJK) dan stroke di samping hipertensi. PJK dan stroke menyebabkan kematian 14,1 juta penderita di seluruh dunia pada tahun 2012, jumlah ini meningkat dibandingkan data pada tahun 2000 (Perkeni, 2015).

Terapi DM dapat dilakukan dengan pengobatan antidiabetes yaitu insulin dan obat hipoglikemik oral (OHO) yang terdiri dari golongan sulfonilurea, biguanida, meglitinida, tiazolidindion, dan inhibitor α glukosidase. Sedangkan, terapi untuk penderita hiperlipidemia kebanyakan menggunakan obat-obat sintetik seperti golongan klofibrat dan statin. Pengobatan ini akan memerlukan biaya yang cukup tinggi karena obat-obat yang beredar di pasaran memiliki harga yang relatif mahal, dimana obat-obat tersebut akan di gunakan dalam jangka waktu yang relatif lama akibatnya biaya pengobatan akan menjadi semakin mahal dan tidak terjangkau terutama untuk penderita di negara-negara berkembang seperti Indonesia.

Saat ini masyarakat lebih selektif dalam memilih pengobatan baik dari segi harga, efikasi maupun efek sampingnya. Terapi penyakit degeneratif seperti diabetes dan dislipidemia memerlukan masa terapi yang panjang sehingga penggunaan obat-obat tersebut berpotensi menimbulkan efek samping. Dengan

berkembangnya teknologi saat ini, banyak dilakukan penelitian untuk mencari obat alternatif khususnya dari tanaman, sehingga banyak masyarakat yang menggunakan tanaman tradisional sebagai pengobatan, karena mudah didapatkan, efektif dapat menyembuhkan penyakit dan harganya terjangkau.

Alternatif terapi yang digunakan untuk menurunkan kadar glukosa darah dan memperbaiki profil lipid adalah batang brotowali (*Tinospora crispa* L. Miers) (Talubmook dan Buddhakala, 2013). Batang brotowali banyak memiliki kandungan seperti alkaloid, flavonoid, flavon glikosida, triterpen, diterpen, diterpen glikosida, *cis clerodane-type furanoditerpenoid*, lakton, steroid, lignan, dan nukleosid yang mampu menghambat peningkatan kolesterol total darah dan menurunkan kadar glukosa darah (Ahmad, 2016; Zamree *et al*, 2015).

Terpenoid dan glikosida terpenoid merupakan komponen utama yang telah diidentifikasi secara aktif, senyawa glikosida terpenoid berupa borapetoside C dapat meningkatkan glikogen di otot rangka dan meningkatkan ekspresi transporter glukosa-2 sebagai fosforilasi reseptor insulin dan protein kinase B sehingga mampu menurunkan serum gula darah pada diabetes tipe 2 (Lokman *et al.*, 2013; Ruan, 2012). Kandungan flavonoid dan tanin pada ekstrak batang brotowali merupakan antioksidan yang mempunyai efek menurunkan oksidasi LDL dan mencegah oksidasi LDL khususnya dalam menangkap radikal bebas, dimana oksidasi LDL dapat memicu terjadinya aterosklerosis (Pabane, 2014). Hasil penelitian Amom, 2010 bahwa jenis flavonoid yang terkandung dalam ekstrak batang brotowali adalah katekin, luteolin, morin dan rutin yang mempunyai aktivitas antioksidan yang tinggi. Flavonoid dapat mencegah penyakit kardiovaskular dengan melindungi LDL dari kerusakan oksidatif melalui radikal bebas.

Selain itu, kandungan yang terdapat dalam brotowali yang mampu menurunkan kadar glukosa darah adalah alkaloid (tinospoline dan tinosporidine) serta flavonoid (apeginin) yang berfungsi sebagai antioksidan. Antioksidan ini yang kemudian memperbaiki kerusakan sel beta pankreas, sehingga diharapkan produksi insulin meningkat dan terjadi penurunan kadar glukosa darah (Finalia, 2008). Rabbani (2014) pada fraksi air ekstrak etanolik batang brotowali, senyawa

yang memiliki aktivitas penangkapan radikal adalah flavonoid bentuk glikosida dan aglikon. Flavonoid dalam pengobatan kolesterol telah dilaporkan bahwa senyawa quercetin glikosida rutin dapat menurunkan kadar lipid dalam plasma dan jaringan. Telah dilaporkan bahwa rutin dapat meningkatkan kolesterol HDL plasma dan menurunkan kolesterol LDL dan VLDL pada hewan uji yang diinduksi streptozotocin (Zeka *et al.*, 2017). Hasil penelitian Singh *et al.* (2003) pada dosis 400 mg/kgBB pemakaian oral ekstrak batang brotowali menunjukkan penurunan bermakna pada kadar gula darah. Hasil penelitian Amom *et al.* (2010) pada dosis 450 mg/kgBB ekstrak batang brotowali dapat menurunkan kadar lipid dan tidak ditemukan lesi aterosklerosis.

Komorbid merupakan suatu kondisi penyakit tambahan baik fisik maupun psikis selain dari kondisi utama penyakit yang dapat memperburuk kondisi pasien. Mengacu pada penelitian sebelumnya, peneliti akan mencoba menguji aktivitas ekstrak batang brotowali pada model uji tikus jantan putih galur wistar hiperglikemik komorbid hiperlipidemia. Pada penelitian ini untuk mendapatkan kondisi hiperglikemik komorbid hiperlipidemia tikus diinduksi dengan Streptozotocin (STZ)-Nikotinamid (Na) serta diet tinggi lemak dan propiltiourasil (PTU). Diharapkan dengan induksi tersebut dapat tercapai kondisi hiperglikemik komorbid hiperlipidemia, sehingga dengan terapi ekstrak batang brotowali dapat memberikan efek terhadap penurunan kadar glukosa darah dan memperbaiki profil lipid.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah yang telah dikemukakan, maka dapat dirumuskan permasalahan penelitian ini sebagai berikut:

1. Apakah pemberian ekstrak batang brotowali (*Tinospora crispa* L. Miers) dapat menurunkan kadar glukosa darah pada tikus hiperglikemia komorbid hiperlipidemia?
2. Apakah pemberian ekstrak batang brotowali (*Tinospora crispa* L. Miers) dapat memperbaiki profil lipid pada tikus hiperglikemia komorbid hiperlipidemia?

3. Bagaimanakah pengaruh pemberian ekstrak batang brotowali (*Tinospora crisper* L. Miers) terhadap gambaran histologi organ pankreas dan hati pada tikus hiperglikemia komorbid hiperlipidemia?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini disusun untuk mencapai beberapa tujuan yang disesuaikan dengan perumasan masalah yang telah dikemukakan. Adapun tujuan penelitian ini sebagai berikut:

1. Mengetahui pemberian ekstrak batang brotowali dalam menurunkan kadar glukosa darah pada tikus hiperglikemia komorbid hiperlipidemia.
2. Mengetahui pemberian ekstrak batang brotowali terhadap perbaikan profil lipid pada tikus hiperglikemia komorbid hiperlipidemia.
3. Mengetahui pemberian ekstrak batang brotowali terhadap gambaran histologi pankreas dan hati pada tikus hiperglikemia komorbid hiperlipidemia.

D. Keaslian Penelitian

Penelitian mengenai efektivitas ekstrak batang brotowali (*Tinospora crisper* (L.) Miers) telah banyak dilakukan seperti, penelitian Arundina *et al.*, (2017) tentang pengaruh ekstrak batang brotowali pada peningkatan limfosit dan penurunan kadar glukosa pada tikus, penelitian Pabane *et al.*, (2014), tentang uji aktivitas antihiperkolesterolemia ekstrak batang brotowali pada gambaran histologi aorta tikus jantan galur wistar hiperkolesterolemia. Uji efektivitas ekstrak batang brotowali (*Tinospora crisper* (L.) Miers) sebagai pengobatan diabetes melitus dengan menghambat aktivitas enzim α -Glucosidase juga telah dilakukan oleh Rosidah *et al.* (2015) dan Tambunan *et al.* (2013). Sedangkan pengaruh ekstrak brotowali (*Tinospora crisper* (L.) Miers) terhadap kadar kolesterol darah pada tikus telah dilakukan oleh Lazuardi (2015). Amom (2010), tentang efek ekstrak batang brotowali dapat mengurangi lesi aterosklerosis pada kondisi hiperkolesterol. Zamree (2015), batang brotowali juga dapat mencegah terjadinya hiperkolesterolemia, aterosklerosis dan mengurangi resiko penyakit arteri koroner.

Penelitian tentang efek ekstrak batang brotowali (*Tinospora crispa* L.) pada medel uji tikus hiperglikemia komorbid hiperlipidemia belum pernah dilakukan.

E. Kegunaan Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan tambahan informasi ilmiah yang lebih mendalam mengenai ada tidaknya pengaruh pemberian ekstrak batang brotowali (*Tinospora crispa* L.) pada model uji tikus hiperglikemia komorbid hiperlipidemia.

Penelitian ini juga dapat dijadikan acuan bagi tahap penelitian lebih lanjut untuk mengembangkan pemanfaatan ekstrak batang brotowali sebagai terapi sebagai antihiperglikemik dan antihiperlipidemia.