



**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL DAUN KLUWIH
(*Artocarpus camansi*) TERHADAP KADAR KOLESTEROL
TOTAL MENCIT JANTAN DIABETES YANG DIINDUKSI
ALOKSAN**

SKRIPSI

Oleh
Yuni Winarni
NIM 112210101083

**BAGIAN FARMASI KLINIK DAN KOMUNITAS
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER
2015**



**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL DAUN KLUWIH
(*Artocarpus camansi*) TERHADAP KADAR KOLESTEROL
TOTAL MENCIT JANTAN DIABETES YANG DIINDUKSI
ALOKSAN**

SKRIPSI

diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi syarat-syarat
untuk menyelesaikan Program Studi Farmasi (S1)
dan mencapai gelar Sarjana Farmasi

Oleh
Yuni Winarni
NIM 112210101083

**BAGIAN FARMASI KLINIK DAN KOMUNITAS
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER
2015**

PERSEMBAHAN

Alhamdulillah dengan sepenuh hati dan jiwa saya persembahkan skripsi ini untuk:

1. Kedua orang tua tercinta, Ibu Nurwasiatin dan Bapak Miarso
2. Kedua saudara penulis, Nuzul Romadiansyah dan Arfan Nabilla
3. Guru-guru penulis sejak TK Mambahul Hikam, SD Negeri 2 Ketowan, SMP Negeri 1 Panji, SMA Negeri 2 Situbondo dan Dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember
4. Almamater Fakultas Farmasi Universitas Jember.

MOTTO

“Barang siapa yang berjalan pada jalanya, maka dia akan sampai pada tujuannya”

(Q.S. Al- Ankabut : 6)

“Education is the most powerful weapon which you can use to change the world”

(Nelson Mandela)

“Di sekitar kita ada kawan yang selalu hadir sebagai pahlawan”

(Andrea Hirata)

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Yuni Winarni

NIM : 112210101083

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa karya ilmiah yang berjudul “ Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Kluwih (*Artocarpus camansi*) terhadap Kadar Kolesterol Total Mencit Jantan Diabetes yang Diinduksi Aloksan” adalah benar – benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang sudah saya sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada instansi manapun, serta bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan saya buat dengan sebenarnya, tanpa ada tekanan dan paksaan dari pihak mana pun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, 11 Agustus 2015

Yang menyatakan,



Yuni Winarni

NIM 112210101083

SKRIPSI

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL DAUN KLUWIH
(*Artocarpus camansi*) TERHADAP KADAR KOLESTEROL
TOTAL MENCIT JANTAN DIABETES YANG DIINDUKSI
ALOKSAN**

Oleh

Yuni Winarni

NIM 112210101083

Pembimbing:

Dosen Pembimbing Utama : Diana Holiday, S.F., M.Farm., Apt

Dosen Pembimbing Anggota : Fifteen Aprilia Fajrin, S.Farm.,M.Farm.,Apt

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “ Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Kluwih (*Artocarpus camansi*) terhadap Kadar Kolesterol Total Mencit Jantan Diabetes yang Diinduksi Aloksan” telah diuji dan disahkan pada:

Hari, tanggal : Selasa, 11 Agustus 2015

Tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

Tim Pembimbing

Pembimbing Utama,

Diana Holidah S.F., Apt., M.Farm
NIP 197812212005012002

Pembimbing Anggota,

Fifteen Aprila F., S.Farm., M.Farm., Apt
NIP 198204152006042002

Tim Penguji

Penguji I,

Afifah Machlaurin, S.Farm., M.Sc., Apt
NIP 198501262008012003

Penguji II,

Ema Rachmawati, S.Farm., M.Sc., Apt
NIP 198403082008012003

Mengesahkan

Dekan,

Lestyo Wulandari, S.Si., M.Farm., Apt.

NIP 197604142002122001

RINGKASAN

Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Kluwih (*Artocarpus camansi*) terhadap Kadar Kolesterol Total Mencit Jantan Diabetes yang Diinduksi
Aloksan; Yuni Winarni; 112210101083; 2015; 61 halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Prevalensi diabetes melitus (DM) yang terus meningkat baik di dunia maupun di Indonesia, menjadikan DM menjadi permasalahan kesehatan global yang perlu segera ditangani terutama mengenai komplikasi meningkatnya kolesterol dalam darah yang menyebabkan terjadinya penyakit jantung koroner yang merupakan pembunuh nomer satu di dunia. Kluwih (*Artocarpus camansi*) merupakan salah satu tumbuhan yang berpotensi untuk dikembangkan sebagai agen antidiabetes sekaligus antihiperlipid karena adanya kandungan flavonoid di dalamnya yang diduga memiliki aktivitas antidiabetes dengan meningkatkan antioksidan tubuh. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui aktivitas daun kluwih terhadap kadar kolesterol total mencit diabetes.

Penelitian ini merupakan *true experimental laboratories*, menggunakan mencit jantan galur Balb-C. Hewan uji diberi perlakuan ekstrak etanol daun kluwih selama 14 hari menggunakan 3 peringkat dosis yaitu 25, 50, dan 100 mg/kgBB dengan kontrol positif glibenklamid dosis 1,3 mg/kgBB. Data hasil penelitian dianalisis menggunakan uji statistika *one way anova* untuk pengujian lebih dari satu sampel.

Hasil penelitian ini adalah ekstrak etanol daun kluwih dosis 50 ml/kgBB menurunkan kadar kolesterol total mencit diabetes sebesar 34,03%, paling besar jika dibandingkan dengan dosis lainnya. Dosis 25 dan 100 ml/kgBB hanya mampu menurunkan kadar kolesterol total sebesar masing-masing 14,09% dan 19,49%.

Berdasarkan penelitian ini dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol daun kluwih yang diduga mengandung senyawa flavonoid mampu menurunkan kadar kolesterol total mencit jantan diabetes yang diinduksi aloksan.



PRAKATA

Bismillahirrohmanirohim

Puji syukur ke hadirat ALLAH SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “ Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Kluwih (*Artocarpus camansi*) terhadap Kadar Kolesterol Total Mencit Jantan Diabetes yang Diinduksi Aloksan”. Sholawat dan salam semoga tetap tercurahkan kepada Nabi Muhammad SAW beserta keluarga dan sahabatnya.

Dengan terselesaikannya skripsi ini, penulis menyadari dan mengakui bahwa upaya, doa, arahan, bimbingan, dan dukungan dari keluarga maupun dosen pembimbing serta pihak-pihak lainnya sangat membantu dalam terselesaikannya skripsi ini. Oleh karena itu, pada kesempatan ini, dengan sepuh hati penulis mengucapkan terima kasih yang tak terhingga dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada yang terhormat:

1. Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember, Ibu Lestyo Wulandari S.Si., M.Farm., Apt., atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menyelesaikan skripsi ini;
2. Ibu Diana Holidah, S.F., M. Farm., Apt selaku Dosen Pembimbing Utama dan. Ibu Fifteen Aprila Fajrin, S.Farm., M.Farm., Apt selaku Dosen Pembimbing Anggota yang telah meluangkan waktu, pikiran, tenaga dan perhatiannya dalam membantu penulisan skripsi ini;
3. Ibu Afifah Machlaurin, S.Farm., Apt., M.Sc. dan Ibu Ema Rachmawati, S.Farm., M. Sc., Apt. selaku dosen penguji yang telah memberikan waktu dan tenaga untuk menguji dan mengevaluasi skripsi ini;
5. Bapak dan Ibu dosen, pimpinan dan para karyawan Fakultas Farmasi Universitas Jember yang tanpa lelah telah mengamalkan ilmunya dan memperluas ilmu pengetahuan serta wawasan penulis selama menempuh masa kuliah;
6. Kedua orang tua penulis, Bapak Miarso dan Ibu Nurwasiatin, atas doa, semangat dan kasih sayang yang tiada henti. Semoga keberhasilanku ini dapat menjadi

kebanggaan dan kebahagiaan bapak dan ibu. Serta kedua saudara penulis Nuzul Roma Diansyah dan Arfan Nabilla atas doa dan semangat yang tiada henti kalian berikan;

8. Sahabat seperjuangan (YEK, Mely, Dio, Rere), dan Biomed Crew (Mbak Indri dan Mbak Dinik) atas semangat kerja keras, dan kekompakan selama pengerjaan skripsi dan penelitian ini;
9. Sahabat suka duka (Iik, Iim, Molly, Icha, Alela, Atul, Aphap) terima kasih untuk berbagi canda, tangis, semangat, inspirasi, dan kegilaan yang akan selalu terkenang serta sahabat-sahabat seangkatan Fakultas Farmasi Universitas Jember, “Farmasi 2011, ASMEF BISA !!!”;
10. Keluarga Kontrakan K.6 (Mbak Frida, Mbak Dewi, Mbak Ratna, Idut, Bening, Faiz dan Zahra) yang sudah jadi keluargaku di rantau;
12. Sahabat-sahabat KKN Desa Jumerto dan Bintoro Kec. Patrang, Jember: Tiyak, Triyas, Gendut Rhedy, Bang Erwin, Andri, Mas Ghofur, Kristina, Silvy, dan Mas Roni atas kebersamaan kalian selama 45 hari di posko KKN;
13. Spesial untuk Aldino Insan Kurniawan, karena telah dengan setia dan sabar menemani penulis dan bersama-sama belajar menjadi orang yang lebih baik;
14. Serta semua pihak yang tidak bisa saya sebutkan satu persatu atas bantuan dan perhatiannya baik langsung maupun tidak langsung serta inspirasi bagi penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.

Penulis juga menerima segala kritik dan saran yang membangun dari semua pihak demi kesempurnaan skripsi ini. Akhirnya penulis berharap, semoga skripsi ini dapat bermanfaat.

Jember, 5 Agustus 2015

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERSEMBAHAN	ii
HALAMAN MOTO	iii
HALAMAN PERNYATAAN	iv
HALAMAN BIMBINGAN	v
HALAMAN PENGESAHAN	vi
RINGKASAN	vii
PRAKATA	ix
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.4 Manfaat Penelitian	5
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Tinjauan Tanaman Kluwih	6
2.1.1 Klasifikasi Tanaman Kluwih	6
2.1.2 Deskripsi Morfologi Kluwih	6
2.1.3 Kandungan Kimia dan Khasiat Tanaman Kluwih	7
2.2 Tinjauan Tentang Diabetes Melitus	8
2.2.1 Definisi Diabetes Melitus (DM)	8
2.2.2 Penyebab Diabetes Melitus	8

2.2.3 Gejala Diabetes Melitus.....	10
2.2.4 Hormon Insulin.....	10
2.2.5 Klasifikasi Diabetes Melitus.....	13
2.2.6 Komplikasi Diabetes Melitus	15
2.3 Lipid	16
2.4 Hiperlipidemia	17
2.5 Tinjauan Tentang Obat Antidiabetes	18
2.6 Tinjauan Tentang Glibenklamid.....	19
2.7 Tinjauan Tentang Aloksan	20
2.8 Metode Pengukuran Kadar Glukosa darah dan Kolesterol Total..	22
2.9 Tinjauan Tentang Ekstraksi.....	22
BAB 3. METODE PENELITIAN.....	24
3.1 Jenis, Tempat dan Waktu Penelitian	24
3.1.1 Tempat dan Waktu Penelitian.....	24
3.1.2 Penentuan Populasi dan Sampel	24
3.2 Penentuan Populasi Sampel.....	24
3.3 Rancangan Penelitian.....	25
3.4 Variabel Penelitian	26
3.4.1 Variabel Bebas.....	26
3.4.2 Variabel Terikat.....	26
3.3.3 Variabel Kontrol	26
3.5 Definisi Operasional	27
3.6 Alat dan Bahan	27
3.6.1 Alat	27
3.6.2 Bahan	27
3.7 Prosedur Kerja.....	28
3.7.1 Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Kluwih	28
3.7.2 Pembuatan Larutan Aloksan 2,1%	28
3.7.3 Pembuatan Muchilago CMC Na 1%	28

3.7.4 Pembuatan Suspensi Glibenklamid	28
3.7.5 Pembuatan Suspensi Ekstrak Etanol Daun Kluwih Dosis 25 mg/kgBB	29
3.7.6 Pembuatan Suspensi Ekstrak Etanol Daun Kluwih Dosis 50 mg/kgBB	29
3.7.7 Pembuatan Suspensi Ekstrak Etanol Daun Kluwih Dosis 100 mg/kgBB	29
3.7.8 Perlakuan Terhadap Hewan Coba	29
3.8 Analisis Data	30
3.9 Skema Kerja.....	32
3.9.1 Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Kluwih.....	32
3.9.2 Skema Penelitian	33
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	34
4.1 Hasil dan Analisis Data	34
4.1.1 Hasil Ekstraksi.....	34
4.1.2 Hasil Pemeriksaan Kadar Glukosa Darah dan Kolesterol Total..	34
4.2 Pembahasan	36
BAB 5. KESIMPULAN dan SARAN	42
5.1 Kesimpulan.....	42
5.2 Saran	42
DAFTAR PUSTAKA	43
LAMPIRAN.....	49

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 Tanaman kluwih	7
2.2 Struktur kimia glibenklamid.....	20
2.3 Struktur kimia aloksan	20
3.1 Skema rancangan penelitian	24
3.2 Skema pembuatan ekstrak etanol daun kluwih	32
3.3 Skema penelitian	33

DAFTAR TABEL

	Halaman
2.1 Penentuan kriteria penderita DM	8
4.1 Rendemen ekstrak etanol daun kluwih.....	34
4.2 Hasil pemeriksaan kadar glukosa darah dan kolesterol total sebelum dan sesudah perlakuan	35
4.3 Persentase penurunan kadar glukosa darah dan kolesterol total	35

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
A. Perhitungan rendemen ekstrak.....	49
B. Perhitungan dosis aloksan 210 mg/kgBB	49
C. Perhitungan dosis dan volume sediaan uji	50
D. Data hasil uji pengaruh ekstrak etanol daun kluwih terhadap kadar glukosa darah dan kolesterol total dosis 25 mg/kgBB, 50 mg/kgBB, 100 mg/kgBB	53
E. Hasil uji <i>one way anova</i> kadar glukosa darah	55
F. Hasil uji <i>one way anova</i> kadar kolesterol total	57
G. Gambar penelitian	60

BAB I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kehidupan modern yang diikuti dengan perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi membentuk gaya hidup masyarakat menjadi tidak sehat. Mulai dari meningkatnya konsumsi makanan instan, penggunaan zat pengawet dan pewarna makanan berlebih, konsumsi multivitamin berlebihan, serta kurangnya aktivitas fisik (olahraga). Gaya hidup yang demikian dapat memperlemah daya kerja tubuh serta menurunkan tingkat metabolisme dan sistem kekebalan pada tubuh. Hal inilah yang menyebabkan terjadinya peningkatan kasus kematian akibat penyakit tidak menular (PTM) seperti penyakit jantung koroner dan diabetes melitus (Baraas, 2003).

Diabetes melitus (DM) adalah suatu penyakit gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein yang dikaitkan dengan menurunnya sekresi insulin atau penurunan sensitifitas jaringan terhadap insulin. Diabetes melitus atau yang biasa disebut kencing manis ditandai dengan meningkatnya kadar glukosa dalam darah melebihi batas normal. Ada tiga tipe diabetes, yaitu tipe 1 yang ditandai dengan sel β pankreas sangat sedikit atau sama sekali tidak menghasilkan insulin, tipe 2 ditandai dengan kurangnya produksi insulin dari sel β pankreas, serta diabetes gestational yang merupakan penyakit yang timbul pada ibu hamil (WHO, 1999).

Pada tahun 2000, *World Health Organization* (WHO) menyatakan bahwa dari data statistik kematian di dunia, 57 juta jiwa kematian terjadi setiap tahunnya disebabkan oleh PTM yang salah satunya yaitu diabetes melitus. Tingkat prevalensi diabetes melitus di Indonesia cukup tinggi. WHO memprediksi bahwa, Indonesia akan mengalami kenaikan dari 8,4 juta diabetisi pada tahun 2000, menjadi sekitar 21,3 juta diabetisi pada tahun 2030. Hal ini akan menjadikan Indonesia menduduki rangking ke-4 sebagai negara dengan penderita diabetes

melitus terbanyak dunia setelah Amerika Serikat, China, dan India (PERKENI, 2011).

Diabetes melitus dapat menimbulkan banyak komplikasi. Komplikasi diabetes melitus yang merupakan penyebab utama kematian pada DM ialah penyakit jantung koroner atau PJK (\pm 80%). Angka kematian akibat PJK pada penderita DM dapat meningkat 2 sampai 4 kali lebih banyak dibandingkan dengan yang non-diabetes karena lesi aterosklerosis akibat adanya dislipidemia (Karel, 2003). Bentuk dislipidemia biasanya berupa hiperlipidemia yaitu tingginya kadar kolesterol total dan trigliserida dalam darah melebihi batas normal. Peningkatan kadar kolesterol total terjadi karena pasien DM akan mengalami hiperglikemik yang merangsang produksi insulin. Insulin merupakan hormon yang berfungsi mengontrol kadar glukosa darah dengan menginduksi pembentukan glikogen. Defisiensi insulin menyebabkan penyerapan glukosa dalam sel terhambat. Hal ini menyebabkan metabolisme karbohidrat terhambat (Indrowati, 2012). Terganggunya metabolisme karbohidrat menyebabkan gangguan dalam proses produksi energi. Energi dipecah dari zat gizi lain seperti protein dan lemak, akibatnya kolesterol yang terbentuk dari pemecahan lemak akan tertimbun di pembuluh darah yang dapat menyebabkan aterosklerosis (Wijayanti *et al*, 2012). Dampak yang lebih buruk setelah terbentuknya aterosklerosis bisa menyebabkan penyakit jantung koroner yang merupakan salah satu penyebab utama kasus kematian (Chandrasoma, 2005).

Pengobatan diabetes melitus merupakan pengobatan menahun dan seumur hidup (Togubu, 2013). Salah satu pengendalian diabetes dapat dilakukan dengan pemberian OHO atau obat hipoglikemik oral sintetis. Pemberian OHO yang berasal dari bahan sintesis dalam jangka waktu lama mempunyai efek samping sehingga dicari alternatif lain yaitu pemanfaatan bahan alami yang mengandung zat hipoglikemik sekaligus hipokolesterol (Indrowati, 2012).

Dalam upaya untuk menyembuhkan penyakitnya, penderita diabetes melitus sering kali memanfaatkan pengobatan tradisional yang berasal dari tumbuh-tumbuhan. Jenis tumbuhan yang banyak dimanfaatkan dan berpotensi sebagai

antidiabetes berasal dari famili moraceae. Kluwih atau *Artocarpus camansi* merupakan tanaman yang termasuk dalam suku moraceae. Terdapat beberapa jenis tumbuhan yang termasuk dalam famili moraceae yaitu tumbuhan kluwih (*Artocarpus camansi*), sukun (*Artocarpus communis*), nangka (*Artocarpus nitidus*). Tanaman ini tersebar luas di daerah tropis termasuk Indonesia, tanaman ini telah banyak dibudidayakan oleh masyarakat Indonesia terutama sebagai bahan makanan. Digunakan daun untuk bahan ekstrak karena daun kluwih belum banyak dimanfaatkan, serta cara mendapatkannya juga lebih mudah dibandingkan bagian tanaman lainnya. (Indrowati, 2005).

Daun sukun varietas lain dari kluwih juga mampu menurunkan kolesterol total darah tikus hiperglikemik (Sulistyaningsih, 2003). Infusa sukun juga dapat menurunkan kadar glukosa darah dan kadar SGPT tikus putih hiperglikemik (Kristianti, 2003). Daun sukun juga digunakan sebagai teh untuk terapi diabetes di India (Leonard, 2004). Berdasarkan kekerabatannya dalam satu genus *Artocarpus*, peneliti berasumsi daun kluwih memiliki kandungan kimia yang relatif sama dengan daun sukun serta memiliki aktivitas yang mirip, selain itu penelitian tentang khasiat daun kluwih masih jarang dilakukan dibandingkan jenis tumbuhan yang berasal dari famili moraceae lainnya. Oleh karena itu perlu dilakukan kajian lebih lanjut untuk membuktikan aktivitas farmakologinya. Ekstrak etanol daun kluwih memiliki kemampuan untuk menurunkan kadar glukosa darah dengan dosis 50 dan 100 mg/kg bb (Marianne *et al.*, 2011). Ekstrak daun kluwih juga dapat menurunkan kadar kolesterol total dan trigliserida darah pada tikus putih yang dibebani glukosa (Indrowati, 2012). Perbedaan kedua penelitian tersebut dengan penelitian ini yaitu bahan yang digunakan sebagai agen diabetik. Dalam kedua penelitian tersebut digunakan glukosa, sedangkan dalam penelitian ini digunakan aloksan. Pemilihan aloksan sebagai agen diabetes dikarenakan kemampuannya untuk membuat hewan uji terkondisi sama seperti pasien DM tipe 2 yaitu dengan cara merusak sel β pankreas karena menimbulkan keadaan stres oksidatif. Selain itu aloksan juga dapat

menyebabkan kondisi hiperglikemik dalam jangka waktu yang cukup singkat yaitu 2-5 hari setelah induksi (Sergio *et al.*, 2000).

Daun kluwih mengandung artocarpin, papayotin dan *gamma aminobutyric acid* (GABA). Artocarpin merupakan senyawa golongan flavonoid yang memiliki efek hipoglikemik. Flavonoid merupakan senyawa metabolit sekunder yang memiliki aktivitas tinggi. Flavonoid berperan sebagai antioksidan karena dapat menangkap radikal bebas dengan melepaskan atom hidrogen dari gugus hidroksinya. Senyawa inilah yang berkaitan dengan aktifitas antidiabetes dan antihiperlipid (Indrowati, 2005).

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui manfaat dari ekstrak etanol daun kluwih yang diharapkan dapat memberikan aktivitas antikolesterol yang terkait diabetes pada hewan coba yang telah diinduksi aloksan sehingga kadar kolesterol total dalam darah kembali normal. Daun kluwih diharapkan dapat menjadi salah satu alternatif bahan obat alam untuk pengobatan DM dan pencegahan peningkatan faktor resiko penyakit jantung koroner pada penderita DM.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas maka masalah dalam penelitian ini dapat dirumuskan sebagai berikut :

- a. Apakah ekstrak etanol daun kluwih (*A. camansi*) dapat mempengaruhi kadar kolesterol total mencit diabetes?
- b. Apakah ada perbedaan aktivitas berbagai dosis (25 mg/kg BB, 50 mg/kg BB dan 100 mg/kg BB) ekstrak etanol daun kluwih (*A. camansi*), terhadap kadar kolesterol total pada mencit diabetes?

1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk:

- a. Mengetahui pengaruh ekstrak etanol daun kluwih (*A. camansi*) pada kadar kolesterol total mencit diabetes.
- b. Mengetahui perbedaan pengaruh ekstrak etanol daun kluwih (*A. camansi*) antar kelompok perlakuan yang telah diberikan pada berbagai dosis (25 mg/kg BB, 50 mg/kg BB dan 100 mg/kg BB) terhadap kadar kolesterol total mencit.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat yang diharapkan dari penelitian ini adalah:

- a. Memberikan informasi tentang pengaruh ekstrak etanol daun kluwih (*A. camansi*) terhadap kadar kolesterol total pada mencit diabetes.
- b. Melandasi untuk penelitian lebih lanjut mengenai aktivitas dari daun kluwih (*A. camansi*) meliputi kandungan senyawa aktif yang memiliki efek menurunkan kadar kolesterol total khususnya yang disebabkan oleh diabetes melitus.
- c. Tanaman daun (*A. camansi*) diharapkan menjadi salah satu alternatif dalam pengobatan penyakit diabetes.

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Tanaman Kluwih

2.1.1 Klasifikasi Tanaman Kluwih

Tanaman kluwih merupakan salah satu tanaman yang ada di Indonesia dan memiliki beberapa sebutan yang berbeda-beda pada berbagai daerah, antara lain: gomu (Melayu), kulu (Aceh), kulur (Batak), kalawi (Minangkabau), kaluwih (Lampung), kelewih (Sunda), dan lain- lain. Menurut (Somashkehar *et al*, 2013) klasifikasi tanaman kluwih adalah sebagai berikut:

Divisi	: Spermatophyta
Subdivisi	: Angiospermae
Kelas	: Dikotiledon
Bangsa	: Orticales
Suku	: Moraceae
Marga	: Artocarpus
Jenis	: <i>Artocarpus camansi</i>
Nama umum	: Kluwih

2.1.2 Deskripsi Morfologi Kluwih

Kluwih merupakan divisi dari magnoliophyta yang terbagi dalam anggota famili moraceae dan spesies *A. Camansi* (Park). Tanaman kluwih merupakan tanaman berkayu berwarna hijau, kulit bertekstur tidak keras, dan tidak beraroma spesifik. Tinggi tanaman dapat mencapai 10-20 m, lebar tajuk pohon lebih dari 5 m. Akar tanaman kluwih berkayu, berbentuk bulat, berwarna coklat kehitaman. Daun-daun kluwih terletak pada cabang atau ranting dengan teratur secara spiral, berjarak

antara 2-10 cm. Daun tebal seperti belulang, kaku, berwarna hijau tua, mengkilat di bagian atasnya dan berwarna hijau pucat serta kasar karena berbulu dibagian bawahnya. Bunga tanaman kluwih berumah satu. Tandan bunga jantan dan bunga betina masing- masing terletak pada ketiak daun, bunga jantan menyerupai busa, panjang mencapai 25 cm atau lebih, berwarna kuning, mirip ekor kucing, terkulai kebawah. Buah kluwih merupakan buah majemuk, berbentuk tandan, dengan garis tengah antara 10-20 cm, berduri pendek, dan berwarna hijau. Di dalam buah terdapat biji berbentuk ginjal, panjang 3-5 cm, berwarna coklat kehitaman, baik buah dan bijinya dapat dimanfaatkan sebagai bahan sayur (Ragone, 2006)



Gambar 2.1 Tumbuhan kluwih (*Artocarpus camansi*) (Sumber : Ragone, 2006)

2.1.3 Kandungan Kimia dan Khasiat Tanaman Kluwih

Studi fitokimia daun kluwih yang telah dilakukan membuktikan bahwa daun kluwih mengandung tanin, flavonoid (artocarpin) dan GABA (Indrowati dan Soegihardjo, 2005); (Indrowati dan Harlita, 2007). Flavonoid merupakan suatu metabolit sekunder yang memiliki aktifitas yang tinggi sebagai antioksidan (Indrowati, 2005). Flavonoid berperan sebagai antioksidan karena dapat menangkap radikal bebas dengan melepaskan atom hidrogen dari gugus hidroksilnya. Radikal bebas tersebut dapat distabilkan oleh resonansi dari gugus hidroksil yang membuat aktivitasnya berkurang. Aktivitas flavonoid yang demikian menjadi kekuatan ampuh untuk menghalangi reaksi oksidasi kolesterol, yang menyebabkan darah bisa

mengental dan selanjutnya dapat mencegah pengendapan lemak pada dinding pembuluh darah (Ide, 2008).

2.2 Tinjauan Tentang Diabetes Miletus

2.2.1 Definisi Diabetes Melitus

Menurut WHO (1999), DM adalah keadaan hiperglikemia kronik yang disertai berbagai kelainan metabolik akibat gangguan hormonal, yang menimbulkan berbagai komplikasi kronik pada mata, ginjal, dan pembuluh darah. Sedangkan menurut Depkes (2005), diabetes melitus (DM) adalah suatu gangguan metabolik menahun yang ditandai dengan hiperglikemik disertai dengan terganggunya metabolisme karbohidrat, lemak dan protein akibat dari terganggunya sekresi insulin atau fungsi dari insulin.

Seseorang dikatakan menderita penyakit DM apabila memiliki kadar glukosa darah puasa 126 mg/dL atau postprandial 200 mg/dL atau glukosa sewaktu 200 mg/dL. Keadaan normal jika memiliki kadar glukosa darah puasa 110 mg/dl (Gunawan *et al.*, 2007). Penentuan kriteria penderita DM dijelaskan pada Tabel 2.1 sebagai berikut :

Tabel 2.1 Penentuan kriteria penderita DM

	FPG (<i>Fasting Plasma Glucose</i>) (mg/dL)	OGTT (<i>Oral Glucose Tolerance Test</i>) setelah 2 jam(mg/dL)
Normal	<100	<140
<i>Impaired Fasting Glucose (IFG)</i>	100-125	-
<i>Impaired Glucose Tolerance (IGT)</i>	-	140-199
Diabetes Melitus	126	200

Sumber : Dipiro *et al.*, 2008

2.2.2 Penyebab Diabetes Melitus

Faktor utama penyebab DM yaitu aktivitas insulin yang tidak memadai karena sekresi insulin berkurang atau karena adanya resistensi insulin pada jaringan-jaringan yang peka terhadap insulin yang dapat terjadi karena kerusakan sel β pulau

Langerhans yang terdapat di kelenjar pankreas yang berfungsi menghasilkan insulin. Namun menurut beberapa ahli, beberapa faktor yang dapat menyebabkan DM yaitu:

a. Faktor genetika

Pada diabetes tipe 2 dapat disebabkan oleh faktor keturunan. Itu bukan berarti apabila ayah dan ibu terkena diabetes tipe 2 kemudian keturunannya dipastikan terkena diabetes serupa, akan tetapi keturunannya mempunyai risiko yang lebih besar terkena diabetes tipe 2. Faktor keturunan bisa mewarisi risiko diabetes akan tetapi sulit menentukan gen mana yang membawa risiko tersebut (Lisa *et al.*, 2014)

b. Infeksi virus dan bakteri

Virus yang diduga dapat menyebabkan diabetes melitus adalah *rubella*, *mumps*, dan *human coxsackievirus B4*. Virus-virus tersebut menyerang mekanisme infeksi sitolitik pada sel β yang mengakibatkan destruksi (perusakan sel) atau melalui reaksi autoimunitas yang menyebabkan hilangnya autoimun pada sel β (Greenspan dan Baxter 2007).

c. Bahan toksik dan obat-obatan

Bahan toksik yang mampu merusak sel β pankreas secara langsung adalah aloksan, pyrinuron (rodentisida), dan streptozotosin (produk dari sejenis jamur) dan glikosida sianogenik dari singkong yang dapat melepaskan sianida (Utami *et al.*, 2003). Beberapa obat juga diperkirakan dapat mengganggu pelepasan insulin dari sel β pankreas (fenitoin dan diuretika terutama tiazid) dan sebagian lagi dengan cara menginduksi resistensi insulin (golongan obat kortikosteroid dan beberapa kontrasepsi oral, misalnya estrogen dan progeteron) (Greenspan dan Baxter, 2007).

d. Nutrisi

DM dikenal sebagai penyakit yang berhubungan dengan nutrisi, baik sebagai faktor penyebab maupun pengobatan. Nutrisi yang berlebihan merupakan faktor risiko pertama yang diketahui menyebabkan diabetes. Semakin lama dan

berat obesitas akibatnya nutrisi berlebihan, semakin besar kemungkinan terjangkitnya DM (Utami *et al*, 2003). Obesitas dapat membuat penurunan jumlah reseptor insulin di dalam sel target insulin di seluruh tubuh, sehingga membuat jumlah insulin yang tersedia kurang efektif dalam meningkatkan efek metabolik insulin yang biasa (Guyton dan Hall, 2007).

2.2.3 Gejala Diabetes Melitus

Ada beberapa gejala yang harus diwaspadai sebagai isyarat kemungkinan diabetes. Gejala tipikal yang sering dirasakan penderita diabetes biasa dikenal dengan 3P, 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 (Depkes, 2005).

- a. 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) .
- b. 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 (Depkes, 2005).

2.2.4 Hormon Insulin

Insulin merupakan suatu protein berukuran kecil dengan berat molekul 5808 pada manusia. Insulin mengandung 51 asam amino yang tersusun dalam 2 rantai (A

dan B) yang dihubungkan dengan jembatan disulfida. Prekursor insulin yang disebut proinsulin dihasilkan oleh sel β pulau Langerhans. Proinsulin adalah suatu molekul protein rantai tunggal yang panjang. Proinsulin ditransfer ke kompleks Golgi dan dikemas kedalam granula, dan dihidrolisis sebagai insulin (Katzung, 2002). Sekresi insulin diatur dengan ketat untuk mendapatkan kadar glukosa darah yang stabil baik sesudah makan atau waktu puasa. Hal ini dapat dicapai karena adanya koordinasi peran berbagai nutrien, hormon saluran cerna, hormon pankreas dan neurotransmitter otonom. Glukosa, asam amino, asam lemak dan benda keton akan merangsang sekresi insulin. Sel-sel Langerhans dipersarafi saraf adrenergik dan kolinergik. Stimulasi reseptor α_2 adrenergik menghambat sekresi insulin, sedang β_2 adrenergik agonis dan stimulasi saraf vagus akan merangsang sekresi (Gunawan *et al.*, 2007).

a. Mekanisme sekresi insulin

Sekresi insulin terjadi ketika masuknya glukosa secara oral ke dalam tubuh, keadaan ini menyebabkan kondisi hiperglikemik. Masuknya glukosa ke sel β melalui *glucose transporter 2* (GLUT2), suatu transporter yang spesifik menyebabkan peningkatan kadar ATP intraselular, sehingga menutup kanal K^+ yang sensitif terhadap ATP. Penurunan arus keluar K^+ dari kanal tersebut menyebabkan depolarisasi sel β dan menyebabkan terbukanya kanal Ca^{2+} yang tergantung voltase. Sebagai kompensasi, terjadi aktivasi kanal Ca^{2+} dan ion ini akan masuk ke sel β . Hasil peningkatan Ca^{2+} intraselular memicu sekresi hormon insulin dari granulanya (Katzung, 2002).

b. Mekanisme kerja insulin

Mekanisme kerja insulin diawali oleh adanya ikatan antara insulin dengan reseptor insulin. Reseptor insulin terdiri dari empat subunit protein yang dihubungkan bersama oleh ikatan disulfida. Dua subunit α yang terletak di luar sel dan dua subunit β yang menembus membran. Insulin berikatan dengan reseptor subunit α menimbulkan autofosforilasi reseptor subunit β . Autofosforilasi ini menyebabkan pengaktifan tirosin kinase. Aktivasi tirosin kinase ini menyebabkan fosforilasi berbagai enzim intrasel termasuk kelompok

enzim substrat reseptor-insulin (IRS). Efek akhir perangsangan insulin meliputi transport glukosa, sintesis glukosa, protein dan lemak serta pertumbuhan dan ekspresi gen. Dalam transport glukosa, insulin dapat meningkatkan pengambilan glukosa oleh sel (Guyton dan Hall, 2007).

c. Mekanisme degradasi insulin

Hati dan ginjal adalah dua organ utama yang membersihkan insulin dari sirkulasi melalui hidrolisis pada jembatan *disulfide* antara rantai A dan B oleh hormon *glutathione insuline transhydrogenase (insulinase)*. Dilanjutkan dengan degradasi lebih lanjut secara proteolisis. Hati biasanya membersihkan darah kira-kira 60% dari insulin yang dirilis dari pankreas, dan ginjal membersihkan 35-45% hormon endogen. Namun pada pasien diabetes yang mendapatkan pengobatan dengan insulin rasio tersebut menjadi terbalik. Sebanyak 60% insulin eksogen yang dibersihkan oleh ginjal dan yang dieliminasi oleh hati tidak lebih dari 35-45%. Waktu paruh insulin dalam sirkulasi adalah 3-5 menit (Katzung, 2002).

d. Peranan insulin dalam penyimpanan glukosa dalam sel hati

Mekanisme yang dipakai oleh insulin untuk menyebabkan terjadinya ambilan glukosa dan penyimpanan di hati meliputi beberapa langkah yang hampir terjadi secara bersamaan:

- 1) Insulin menghambat *fosforilase* hati, yaitu enzim utama yang menyebabkan terpecahnya glikogen hati menjadi glukosa. Keadaan ini mencegah pemecahan glikogen yang sudah tersimpan di sel-sel hati.
- 2) Insulin meningkatkan pengambilan glukosa dari darah oleh sel-sel hati. keadaan ini terjadi dengan meningkatkan aktivitas enzim glukokinase, yang merupakan salah satu enzim yang menyebabkan fosforilasi awal dari glukosa setelah glukosa berdifusi ke dalam sel-sel hati. Begitu di fosforilasi, glukosa terperangkap sementara di dalam sel-sel hati. Glukosa yang sudah terfosforilasi tidak dapat berdifusi kembali melewati membran sel.

3) Insulin juga meningkatkan aktivitas enzim-enzim yang meningkatkan sintesis glikogen, termasuk enzim glikogen sintase, yang bertanggung jawab untuk polimerasi unit-unit monosakarida untuk membentuk molekul glikogen (Guyton dan Hall, 2007).

e. Peranan insulin dalam penyimpanan lemak di sel-sel adiposa

Insulin memiliki dua efek penting lain yang dibutuhkan untuk menyimpan lemak di sel-sel adiposa:

- 1) Insulin menghambat kerja lipase peka hormon. Enzim inilah yang menyebabkan hidrolisis trigliserida yang sudah disimpan dalam sel-sel lemak. Oleh karena itu pelepasan asam lemak dari jaringan adiposa ke dalam sirkulasi darah akan terhambat.
- 2) Insulin meningkatkan pengangkutan glukosa melalui membran sel ke dalam sel-sel lemak dengan cara yang sama seperti insulin meningkatkan pengangkutan glukosa ke dalam sel-sel otot. Sebagian glukosa ini akan digunakan untuk mensintesis sedikit asam lemak, namun yang lebih penting adalah glukosa ini dapat dipakai untuk membentuk sejumlah besar -gliserol fosfat. Zat ini menyediakan gliserol yang akan berikatan dengan asam lemak untuk membentuk trigliserida yang merupakan bentuk lemak yang disimpan dalam sel-sel adiposa (Guyton dan Hall, 2007).

2.2.5 Klasifikasi Diabetes Melitus

Klasifikasi diabetes melitus menurut WHO dibagi dalam 3 tipe, yaitu:

a. Diabetes melitus tipe 1, diabetes melitus tergantung insulin (DMTI)

Diabetes melitus tipe 1 adalah penyakit otoimun yang ditentukan secara genetik dengan gejala-gejala yang pada akhirnya menuju pada proses bertahap perusakan imunologik sel-sel β pankreas. Individu yang peka secara genetik memberikan respon terhadap kejadian-kejadian pemicu yang diduga berupa infeksi virus diantaranya virus Cocksakie, Rubella, CM Virus, dan Herpes

dengan memproduksi antibodi terhadap sel-sel β pankreas, yang akan mengakibatkan berkurangnya sekresi insulin yang dirangsang glukosa (Katzung, 2002). Hal tersebut mengakibatkan penurunan pemasukan glukosa dalam otot dan jaringan adiposa. Secara patofisiologi, penyakit ini terjadi lambat dan membutuhkan waktu yang bertahun-tahun, biasanya terjadi sejak anak-anak atau awal remaja (Nugroho, 2006).

b. Diabetes melitus tipe 2, diabetes melitus tidak tergantung insulin (DMTTI)

Diabetes tipe 2 merupakan tipe diabetes yang lebih umum, lebih banyak penderitanya dibandingkan dengan DM Tipe 1. Penderita DM Tipe 2 mencapai 90-95% dari keseluruhan populasi penderita diabetes, umumnya berusia di atas 45 tahun. Penyebab dari DM tipe 2 karena sel-sel sasaran insulin gagal atau tak mampu merespon insulin secara normal, keadaan ini disebut resistensi insulin. Disamping resistensi insulin, pada penderita DM tipe 2 dapat juga timbul gangguan-gangguan sekresi insulin dan produksi glukosa hepatic yang berlebihan. Namun demikian, tidak terjadi pengrusakan sel-sel langerhans secara autoimun sebagaimana terjadi pada DM tipe 1. Dengan demikian defisiensi fungsi insulin pada penderita DM tipe 2 hanya bersifat relatif, tidak absolut. Obesitas yang pada umumnya menyebabkan gangguan pada kerja insulin, merupakan faktor risiko yang biasa terjadi pada diabetes tipe ini, dan sebagian besar pasien dengan diabetes tipe 2 bertubuh gemuk. Selain terjadi penurunan kepekaan jaringan pada insulin, yang telah terbukti terjadi pada sebagian besar dengan pasien diabetes tipe 2 terlepas pada berat badan, terjadi pula suatu defisiensi jaringan terhadap insulin maupun kerusakan respon sel terhadap glukosa dapat lebih diperparah dengan meningkatnya hiperglikemia (Depkes, 2005).

c. Diabetes melitus gestasional, (*GDM=Gestational Diabetes Mellitus*)

Diabetes melitus gestasional (DMG) adalah keadaan diabetes atau toleransi glukosa yang timbul selama masa kehamilan, dan biasanya berlangsung

hanya sementara. Sekitar 4-5% wanita hamil diketahui menderita DMG, dan umumnya terdeteksi pada atau setelah trimester kedua.

Diabetes dalam masa kehamilan, walaupun dapat pulih beberapa saat setelah melahirkan, namun dapat berakibat buruk terhadap bayi yang dikandung. Akibat buruk yang dapat terjadi antara lain malformasi kongenital, peningkatan berat badan bayi ketika lahir dan meningkatnya resiko mortalitas perinatal. Disamping itu, wanita yang pernah menderita DMG akan lebih besar risikonya untuk menderita lagi diabetes di masa depan. Kontrol metabolisme yang ketat dapat mengurangi resiko-resiko tersebut (Depkes, 2005).

2.2.6 Komplikasi Diabetes Melitus

Diabetes yang tidak terkontrol dengan baik dapat menimbulkan komplikasi akut dan kronis. Berikut ini akan diuraikan beberapa komplikasi yang sering terjadi dan harus diwaspadai.

a. Hipoglikemia

Hipoglikemia merupakan komplikasi terapi insulin. Sindrom hipoglikemia ditandai dengan gejala klinis penderita merasa pusing, lemas, gemetar, pandangan berkunang-kunang, pitam (pandangan menjadi gelap), keluar keringat dingin, detak jantung meningkat, sampai hilang kesadaran akibat pelepasan epinefrin dan kurangnya asupan glukosa ke otak (Anderson *et al.*, 1995). Apabila tidak segera ditolong dapat terjadi kerusakan otak dan akhirnya kematian (Depkes, 2005).

b. Hiperglikemia

Hiperglikemia adalah keadaan dimana kadar gula darah melonjak secara tiba-tiba akibat kadar insulin sangat menurun. Keadaan ini dapat memperburuk kesehatan seperti gastroparesis, disfungsi ereksi, dan infeksi jamur pada vagina. Hiperglikemia yang berlangsung lama dapat berkembang dapat mempengaruhi proses metabolisme yang berbahaya, antara lain

ketoasidosis diabetik (*Diabetic Ketoacidosis* = DKA) yang dapat berakibat fatal dan membawa kematian. Hiperglikemia dapat dicegah dengan kontrol kadar gula darah yang ketat (Anderson *et al*, 1995).

c. Komplikasi makrovaskular

Komplikasi makrovaskular yang umum berkembang pada penderita diabetes adalah penyakit jantung koroner (*coronary heart disease* = CAD), penyakit pembuluh darah otak, dan penyakit pembuluh darah perifer (*peripheral vascular disease* = PVD). Komplikasi makrovaskular ini lebih sering dirasakan oleh penderita DM tipe 2 yang umumnya menderita hipertensi, dislipidemia dan kegemukan. Kombinasi dari penyakit-penyakit komplikasi makrovaskular dikenal dengan berbagai nama, antara lain *Syndrome X*, *Cardiac Dysmetabolic Syndrome*, *Hyperinsulinemic Syndrome*, atau *Insulin Resistance Syndrome* (Depkes, 2005).

d. Komplikasi mikrovaskular

Komplikasi mikrovaskular terutama terjadi pada penderita diabetes tipe 1. Hiperglikemia yang persisten dan pembentukan protein yang terglifikasi (termasuk HbA1c) menyebabkan dinding pembuluh darah menjadi makin lemah dan rapuh dan terjadi penyumbatan pada pembuluh-pembuluh darah kecil. Hal inilah yang mendorong timbulnya komplikasi-komplikasi mikrovaskuler, antara lain retinopati, nefropati, dan neuropati (Depkes, 2005).

2.3 Lipid

Lipid adalah suatu senyawa yang mengandung karbon dan hidrogen yang umumnya hidrofobik (Ronald, 2000). Total lipid atau kolesterol total yaitu kolesterol, trigliserida, fosfolipid dan asam lemak bebas tidak larut dalam cairan plasma. Agar lipid plasma dapat diangkut dalam sirkulasi maka harus dalam bentuk modifikasi dengan lipoprotein yang bersifat larut dalam air. Lipoprotein

bertugas untuk mengangkut lipid dari tempat sintesisnya menuju tempat penggunaannya. Lipoprotein dibagi dalam 5 golongan besar yaitu kilomikron, lipoprotein densitas sangat rendah (VLDL), lipoprotein densitas sedang (IDL), lipoprotein densitas rendah (LDL), lipoprotein densitas tinggi (HDL). Lipid darah diangkut dengan 2 jalur, yaitu:

a. Jalur eksogen

Trigliserida dan kolesterol yang berasal dari makan dalam usus akan diangkut oleh kilomikron ke dalam saluran limfe kemudian kedalam darah via duktus torasikus. Di dalam jaringan lemak, trigliserida dalam kilomikron mengalami hidrolisis oleh lipoprotein lipase yang terdapat pada permukaan sel endotel. Akibatnya akan terbentuk asam lemak dan kilomikron reman. Asam lemak bebas akan menembus endotel dan masuk ke dalam jaringan lemak atau sel otot untuk diubah menjadi trigliserida kembali (cadangan) atau dioksidasi (energi) (Gunawan *et al.*, 2007).

b. Jalur endogen

Trigliserida dan kolesterol yang disintesis oleh hati diangkut secara endogen dalam bentuk VLDL kaya trigliserida yang mengalami hidrolisis dalam sirkulasi oleh lipoprotein lipase yang juga menghidrolisis kilomikron menjadi lipoprotein yang lebih kecil yaitu IDL dan LDL. LDL merupakan lipoprotein yang mengandung kolesterol paling banyak (60-70%). LDL mengalami katabolisme melalui reseptor seperti di atas dan jalur non reseptor. Jalur katabolisme reseptor dapat ditekan oleh produksi kolesterol endogen (Gunawan *et al.*, 2007).

2.4 Hiperlipidemia

Hiperlipidemia adalah tingginya kadar lemak (kolesterol, trigliserida maupun keduanya) dalam darah. Semua pasien diabetes yang telah menderita penyakit ini lebih dari 10 tahun akan cenderung menderita hiperlipidemia yang memicu terjadinya

arterosklerosis signifikan. Kondisi hiperlipidemia terjadi pada penderita diabetes melitus disebabkan oleh gangguan metabolisme lipid atau dislipidemia mengikuti adanya gangguan metabolisme karbohidrat sebagai manifestasi utama penyakit diabetes (Chandrasoma, 2005).

Pada penderita diabetes yang mengalami defisiensi insulin, semua efek insulin yang mempengaruhi metabolisme lemak akan terganggu. Keadaan ini akan menyebabkan hidrolisis trigliserida yang tersimpan, yang akan melepaskan sejumlah besar asam lemak dan gliserol kedalam sirkulasi darah akibatnya konsentrasi asam lemak bebas dalam darah akan meningkat. Kelebihan asam lemak memacu perubahan asam lemak menjadi fosfolipid dan kolesterol dihati. Kedua zat ini bersama-sama dengan kelebihan trigliserida yang dibentuk dalam waktu yang sama di hati akan dilepaskan dalam sirkulasi darah dalam bentuk lipoprotein. Jumlah lipoprotein pada penderita diabetes bisa meningkat sebanyak tiga kali yang menyebabkan konsentrasi total lipid lebih tinggi 0,6 persen dari keadaan normal, khususnya konsentrasi kolesterol total yang menyebabkan terjadinya penyumbatan pada pembuluh darah (arterosklerosis). Pembuluh darah yang biasanya terkena adalah pembuluh darah sedang seperti pembuluh darah koroner. Hal ini menyebabkan terjadinya penyakit jantung koroner (Guyton dan Hall, 2007).

2.5 Tinjauan Tentang Obat Anti Diabetes

Terapi atau penanganan diabetes secara umum dibagi dalam dua jenis sediaan obat yaitu injeksi insulin dan obat per oral. Menurut Depkes (2005) berdasarkan mekanisme kerjanya, obat-obat hipoglikemik oral dapat dibagi menjadi 3 golongan, yaitu:

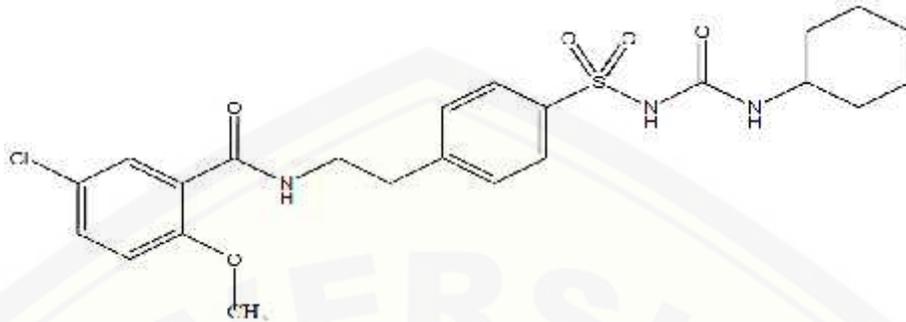
- a. Obat-obat yang meningkatkan sekresi insulin meliputi obat hipoglikemik oral golongan sulfonilurea dan glinida (meglitinida dan turunan fenilalanin).
- b. Obat-obat yang dapat meningkatkan sensitifitas sel terhadap insulin meliputi obat-obat hipoglikemik golongan biguanida dan tiazolidindion, yang

dapat membantu tubuh untuk memanfaatkan insulin secara lebih efektif.

- c. Inhibitor katabolisme karbohidrat, antara lain inhibitor α -glukosidase yang bekerja menghambat absorpsi glukosa dan umum digunakan untuk mengendalikan hiperglikemia post-prandial (*post-meal hyperglycemia*). Disebut juga “*starch-blocker*”.
- d. Inhibitor DPP-IV secara selektif menghambat aktivitas enzim DPP-IV yang mendegradasi hormon GLP-1 sehingga GLP-1 dapat bertahan lebih lama dalam tubuh. Berbeda dengan agonis reseptor GLP-1, inhibitor DPP-IV diberikan secara peroral dengan frekuensi pemberian satu hingga dua kali sehari. Contoh obat golongan ini adalah sitagliptin, vildagliptin, dan alogliptin (Neumiller, 2010).

2.6 Tinjauan Tentang Glibenklamid

Glibenklamid salah satu obat sulfonilurea golongan 2. Glibenklamid berfungsi untuk pilihan pengobatan awal pada diabetes mellitus tipe 2 dengan kondisi pasien hiperglikemia yang tidak dapat dikontrol hanya dengan makanan. Mekanisme kerja glibenklamid yaitu berikatan dengan reseptor sulfonilurea yang berdaya afinitas tinggi yang dihubungkan dengan kanal K yang sensitif ATP yang menyebabkan aliran kedalam sel β . Dengan meningkatnya kadar sulfonilurea maka akan menutup kanal K menyebabkan kondisi depolarisasi. Kondisi depolarisasi ini akan membuka kanal Ca maka ion Ca^{++} akan masuk sel β , merangsang granula yang berisi insulin dan akan terjadi sekresi insulin dengan jumlah yang ekuivalen (Katzung, 2002). Dapat disimpulkan glibenklamid menurunkan kadar glukosa darah dengan meningkatkan sekresi insulin (Siswandono, 2000).

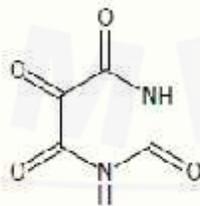


Gambar 2.2 Struktur Kimia Glibenklamid (Sumber : Siswandono, 2000)

Glibenklamid termasuk golongan obat yang bersifat durasi efeknya panjang sehingga obat ini bisa digunakan sehari sekali dengan dosis 12 mg. Metabolisme glibenklamid di hepar (BNF, 2008). Dari penelitian sebelumnya diketahui bahwa glibenklamid selain menurunkan kadar glukosa darah, juga memberikan aktivitas terhadap profil lipid (Punitha, 2007).

2.7 Tinjauan Tentang Aloksan

Aloksan merupakan salah satu senyawa toksin yang mampu mengkondisikan diabetes pada hewan coba karena akan mengakibatkan kerusakan sel β pankreas dan akan menimbulkan DM. Aloksan ini dapat larut dalam air maupun alkohol (Nugroho, 2006). Aloksan dengan nama lainnya 2,4,5,6- tetraoksipirimidin; 5,6-dioksiurasil merupakan senyawa hidrofilik dan tidak stabil. Sebagai diabetogenik, aloksan dapat digunakan secara intravena, intraperitoneal, maupun subkutan. Dosis intravena yang digunakan umumnya 65 mg/kg BB, sedangkan untuk dosis intraperitoneal dan subkutan adalah 2-3 kalinya (Szkudelski, 2001).



Gambar 2.3 Struktur Kimia Aloksan (Nugroho, 2006)

Mekanisme kerja aloksan dalam merusak sel β pankreas karena menimbulkan keadaan stres oksidatif. Aloksan akan masuk ke dalam sel β pankreas dan tereduksi, menjadi asam dialurat. Aloksan mempunyai aktivitas tinggi terhadap senyawa seluler yang mengandung gugus SH, *glutation* tereduksi (GSH), sistein dan senyawa sulfhidril terikat protein (misalnya *SH-containing enzyme*). Asam dialurat akan teroksidasi kembali menjadi aloksan. Proses ini menghasilkan siklus redoks yang menghasilkan senyawa radikal peroksida. Senyawa radikal peroksida ini dapat melepaskan ion Fe^{3+} dari senyawa ferritin dan mereduksinya menjadi ion Fe^{2+} . Adanya ion Fe^{2+} dan senyawa hidrogen peroksida ini akan membentuk senyawa radikal hidroksil (OH^\cdot) yang sangat reaktif. Radikal hidroksil ini mampu merusak susunan DNA sel yang pada akhirnya menimbulkan gangguan terhadap metabolisme sel. Peningkatan radikal hidroksil yang sangat reaktif ditambah dengan kerusakan membran sel inilah yang mengakibatkan kerusakan pada sel β pankreas (Szkudelski, 2001).

Faktor lain selain pembentukan oksigen reaktif adalah gangguan pada homeostatis kalsium intraseluler. Aloksan dapat meningkatkan konsentrasi ion kalsium bebas sitosolik pada sel Langerhans pankreas. Efek tersebut diikuti oleh beberapa kejadian : influks kalsium dari cairan ekstraseluler, mobilisasi kalsium dari simpanannya secara berlebihan, dan eliminasinya yang terbatas dari sitoplasma. Influks kalsium akibat aloksan tersebut mengakibatkan depolarisasi sel Langerhans, lebih lanjut membuka kanal kalsium tergantung voltase dan semakin menambah masuknya ion kalsium ke sel. Pada kondisi tersebut, konsentrasi insulin meningkat sangat cepat, dan secara signifikan mengakibatkan gangguan pada sensitivitas insulin perifer dalam waktu singkat. Selain kedua faktor tersebut di atas, aloksan juga diduga berperan dalam penghambatan glukokinase dalam proses metabolisme energi (Szkudelski, 2001; Walde *et al.*, 2002).

2.8 Metode Pengukuran Glukosa Darah dan Kolesterol Total

a. Pengukuran kadar glukosa darah

Kadar glukosa darah diperiksa dengan metode GOD-PAP (*glucose oxidase – phenol aminophenazone*) dengan dasar glukosa dioksidasi oleh oksigen dengan katalis enzim glukosa oksidase (GOD) akan membentuk asam glukonin dan hidrogen peroksida (H₂O). Hidrogen peroksida akan bereaksi dengan 4-aminoantipyrin dan fenol dengan katalis peroksidase (POD) membentuk quinoneimine dan air. Quinoneimine ini merupakan indikator yang menunjukkan kadar glukosa dalam darah.

$$\text{Glukosa} + \text{O}_2 \xrightarrow{\text{asam glukonat}} \text{asam glukonat} + \text{H}_2\text{O}_2 \longrightarrow 2 \text{H} + 4 \text{Aminoantipirin} + \text{Fenol} \\ \text{Quinonemine} + 4 \text{H}_2 \text{ (Biocon, 2015).}$$

b. Pengukuran kadar kolesterol total darah

Kadar kolesterol total dalam darah diperiksa dengan metode CHOD-PAP (*cholesterol oxidase - phenol aminophenazone*). Prinsip yang digunakan adalah determinasi kolesterol total darah setelah hidrolisis secara enzimatis dan oksidasi. Indikator kolorimetrik yang digunakan adalah quinoneimine yang terbentuk dari 4-Aminoantipirin dan fenol oleh hidrogen peroksida dibawah aksi katalitik dari peroksidase

$$\text{Ester Kolesterol} + \text{H}_2\text{O} \xrightarrow{\text{Kolesterol}} \text{Kolesterol} + \text{asam lemak} \longrightarrow \text{Kolesterol} + \text{O}_2 \text{ Kolesterol} \\ 3 \text{ One} + \text{H}_2\text{O}_2 \\ 2 \text{H}_2\text{O}_2 + 4 \text{Aminoantipirin} + \text{Fenol} \longrightarrow \text{uinonemine} + 4 \text{H}_2\text{O} \text{ (Biocon, 2015).}$$

2.9 Tinjauan Tentang Ekstraksi

Ekstrak adalah sediaan kental yang diperoleh dengan mengekstraksi senyawa aktif dari simplisia nabati atau simplisia hewani menggunakan pelarut yang sesuai, kemudian semua atau hampir semua pelarut diuapkan dan massa atau serbuk yang tersisa diperlakukan sedemikian rupa hingga memenuhi baku yang telah ditetapkan (Depkes RI, 2000).

Ekstraksi adalah kegiatan penarikan kandungan kimia yang dapat larut sehingga terpisah dari bahan yang tidak dapat larut dengan pelarut cair. Simplisia yang diekstrak mengandung senyawa aktif yang dapat larut dan senyawa yang tidak dapat larut seperti serat, karbohidrat, protein, dan lain-lain. Senyawa aktif yang terdapat dalam berbagai simplisia dapat digolongkan ke dalam golongan minyak atsiri, alkaloid, flavonoid, dan lain-lain (Depkes RI, 2000).

Metode ekstraksi dapat digolongkan menjadi tiga, yakni ekstraksi dengan menggunakan pelarut (cara dingin dan cara panas), destilasi uap, dan cara ekstraksi lainnya. Maserasi termasuk metode ekstraksi menggunakan pelarut dengan cara dingin (Depkes RI, 2000).

Maserasi adalah pengestrakan simplisia dengan menggunakan pelarut dengan beberapa kali pengocokan atau pengadukan pada tempat ruangan atau kamar. Secara teknologi termasuk ekstraksi dengan prinsip metode pencapaian konsentrasi pada kesetimbangan (Depkes RI, 2000). Maserasi merupakan metode yang mudah dilakukan untuk menarik komponen-komponen yang terkandung dalam sampel dengan pelarut. Perendaman sampel tumbuhan akan mengakibatkan pemecahan dinding dan membran sel akibat perbedaan tekanan antara didalam dan diluar sel sehingga metabolit sekunder yang berada di dalam sitoplasma akan terlarut dalam pelarut organik dan ekstraksi senyawa akan sempurna karena dapat diatur perendaman yang dilakukan (Darwis, 2000).

Maserasi yang lain adalah maserasi kinetik yang berarti dilakukan pengadukan yang terus-menerus. Sedangkan remaserasi berarti dilakukan pengulangan penambahan pelarut setelah dilakukan penyaringan maserat pertama dan seterusnya (Depkes RI, 2000).

Ekstraksi dapat dilakukan dengan satu tahap ekstraksi maupun bertingkat. Pada ekstraksi satu tahap hanya digunakan satu pelarut untuk ekstraksi, sedang pada ekstraksi bertingkat digunakan dua atau lebih jenis pelarut (Septiana *et al.*, 2012). Pada penelitian ini digunakan metode ekstraksi remaserasi.

BAB 3. METODE PENELITIAN

3.1 Jenis, Tempat dan Waktu Penelitian

3.1.1 Jenis Penelitian

Uji aktivitas antihiperlipid ekstrak etanol daun kluwih (*A. camansi*) pada mencit jantan diabetes merupakan penelitian *true experimental laboratories* yang bertujuan untuk mengetahui pengaruh yang timbul akibat pemberian ekstrak dengan dosis yang berbeda.

3.1.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di laboratorium Biologi Fakultas Farmasi dan Laboratorium Biomedik Fakultas Farmasi Universitas Jember. Dimulai dari bulan Mei 2015.

3.2 Penentuan Populasi Sampel

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini sebanyak 24 ekor mencit jantan dengan berat badan rata-rata 20-30 gram dan berumur 2-3 bulan. Penentuan jumlah sampel dalam tiap kelompok perlakuan dihitung dengan rumus Federer persamaan (1)

$$(n-1)(t-1) = 15 \quad \dots(1)$$

Keterangan :

n = Besar sampel tiap kelompok

t = banyaknya kelompok

Dengan rumus tersebut maka didapat jumlah sampel dalam tiap kelompok yaitu:

$$(n-1) \times (6-1) = 15$$

$$(n-1) \times 5 = 15$$

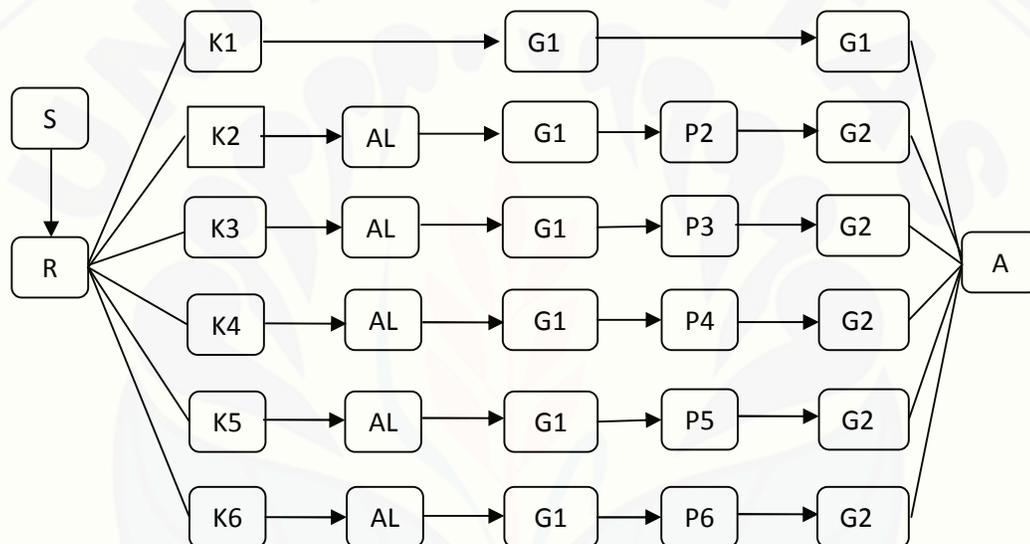
$$n - 1 = 3$$

$$n = 4$$

Dengan demikian, dalam setiap kelompok terdapat minimal 4 ekor mencit.

3.3 Rancangan Penelitian

Rancangan penelitian yang digunakan adalah *pretest* dan *posttest control grup design*. Hewan coba diukur kadar kolesterol total darahnya sebelum dan setelah diberi perlakuan. Rancangan penelitian ini terbagi atas kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Rancangan penelitian ditunjukkan pada Gambar 3.1 berikut.



Gambar 3.1 Skema rancangan penelitian

Keterangan :

- S : Populasi mencit
- R : Randomisasi mencit
- K1 : Kelompok kontrol normal (tanpa perlakuan)
- K2 : Kelompok kontrol negatif diberi CMC Na 1% dalam aquadest
- K3 : Kelompok kontrol positif diberi suspensi glibenklamid dosis 1,3 mg/kgBB
- K4 : Kelompok uji dosis 25 mg/kg BB
- K5 : Kelompok uji dosis 50 mg/kg BB

- K6 : Kelompok uji dosis 100 mg/kg BB
- AL : Pemberian aloksan dosis 210 mg/kgBB
- G1 : Pengukuran kadar glukosa dan kolesterol total darah (*pre test*)
- P2 : Pemberian CMC Na 1% dalam aquadest
- P3 : Pemberian suspensi glibenklamid dosis 1,3 mg/kgBB dalam CMC Na 1%
- P4 : Pemberian suspensi ekstrak etanol daun kluwih dosis 25 mg/kg BB dalam CMC Na 1%
- P5 : Pemberian suspensi ekstrak etanol daun kluwih dosis 50 mg/kg BB dalam CMC Na 1%
- P6 : Pemberian suspensi ekstrak etanol daun kluwih dosis 100 mg/kg BB dalam CMC Na 1%
- G2 : pengukuran kadar glukosa dan kolesterol total darah (*Post test*)
- A : Analisis data dengan uji statistik

3.4 Variabel Penelitian

3.4.1 Variabel Bebas

Variabel bebas pada penelitian ini adalah dosis ekstrak etanol daun kluwih (*Artocarpus camansi*) yaitu dosis 25 mg/kg BB, 50 mg/kg BB, 100 mg/kg BB (Mariane, 2011).

3.4.2 Variabel Terikat

Variabel terikat dalam penelitian adalah prosentase penurunan kadar glukosa darah dan kolesterol total pada mencit.

3.4.3 Variabel Kontrol

Variabel kontrol dalam penelitian ini adalah jenis kelamin mencit (jantan), jenis mencit (Balb-C), berat badan mencit (20-30 gram), umur mencit (2-3 bulan), pemeliharaan mencit, cara pemberian, suhu dan tekanan pada proses ekstraksi, waktu

dan dosis pemberian aloksan, waktu dan dosis pemberian ekstrak etanol daun kluwih dan lama pemberian.

3.5 Definisi Operasional Variabel

Definisi operasional dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

- a. Daun Kluwih (*Artocarpus camansi*) diperoleh di daerah Jember tepatnya kecamatan Kranjingan, Jember, Indonesia. Daun diambil pada baris ke 4-6 dari pucuk karena pada bagian tersebut memiliki kadar flavonoid terbesar (Alamtani, 2015).
- b. Darah pada mencit diambil dari mata menggunakan pipa kapiler (*pre test*) dan jantung menggunakan spuit injeksi (*post test*). Hewan coba dikatakan diabetes jika kadar glukosa darahnya lebih dari kadar glukosa normal pada mencit yaitu > 200 mg/dL (Nurulita, 2008). Dan hewan coba dikatakan mengalami hiperkolesterolemia jika kadar kolesterol darahnya > 83 mg/kgBB (Kusumawati, 2004).
- c. Bahan uji dikatakan memiliki aktivitas antikolesterolemia jika dapat menurunkan kadar kolesterol total dalam darah dibandingkan kontrol negatif secara bermakna.

3.6 Alat dan Bahan

3.6.1 Alat

Alat uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah neraca analitik digital, alat-alat gelas, sonde, spuit injeksi, pipa kapiler, fotometer (*Biolyzer 100*), endorf, gluco-Dr, papan fiksasi dan alat bedah, *rotary evaporator*, maserator, dan timbangan hewan coba.

3.6.2 Bahan

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah daun kluwih (*Artocarpus camansi*), etanol 96%, glibenklamid, reagen kolesterol total, CMC Na 1%, aloksan monohidrat, NaCl 0,9%, tween 80 dan aquabidest.

3.7 Prosedur Kerja

3.7.1 Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Kluwih (*A. camansi*)

Daun kluwih (*A. camansi*) sebanyak 3 kg disortasi basah kemudian dirajang dan dikeringkan dengan cara diangin-anginkan di tempat terbuka dan dioven pada suhu 50°C selama 2 jam. Daun yang sudah kering kemudian diblender. Sebanyak 500 g serbuk halus daun kluwih yang didapat diekstraksi dengan etanol menggunakan metode maserasi. Pelarut yang digunakan sebanyak 5 L. Serbuk yang diekstraksi dalam maserator diaduk 2 jam sekali selama 5 menit hingga jam ke-6, kemudian maserator ditutup dan dibiarkan selama 24 jam. Ekstrak yang dihasilkan disaring dengan corong untuk diperoleh filtratnya. Residu dimaserasi ulang dengan pelarut yang sama sebanyak 2 kali. Ekstrak cair yang dihasilkan kemudian dipekatkan dengan *rotary evaporator*, pengeringan sisa pelarut menggunakan oven pada suhu 40°C hingga bobot ekstrak kental daun kluwih konstan.

3.7.2 Pembuatan Larutan Aloksan 2,1%

Aloksan monohidrat sebanyak 84 mg dilarutkan dalam larutan fisiologis NaCl 0,9% hingga volume 4 ml. Larutan aloksan diinjeksikan pada mencit secara intraperitoneal dengan dosis 210 mg/kg BB mencit.

3.7.3 Pembuatan Mucilago CMC Na 1%

CMC Na sebanyak 1 gram, ditaburkan di atas air panas 20 ml (20 kali berat CMC Na) sampai mengembang. Kemudian diaduk kuat sampai terbentuk masa yang kental dan ditambah air hingga volume 100 ml.

3.7.4 Pembuatan Suspensi Glibenklamid

Glibenklamid sebanyak 1,3 mg disuspensikan ke dalam larutan CMC Na 1% sampai 10 ml. Suspensi glibenklamid diberikan pada mencit uji kelompok kontrol positif dengan dosis 1,3 mg/kg BB secara peroral.

3.7.5 Pembuatan Suspensi Ekstrak Etanol Daun Kluwih Dosis 25 mg/kg BB

Sebanyak 25 mg ekstrak etanol daun kluwih ditambah 3-5 tetes tween 80 hingga homogen kemudian ditambahkan CMC Na 1% hingga 10 ml.

3.7.6 Pembuatan Suspensi Ekstrak Etanol Daun Kluwih Dosis 50 mg/kg BB

Sebanyak 50 mg ekstrak etanol daun kluwih ditambah 3-5 tetes tween 80 hingga homogen kemudian ditambahkan CMC Na 1% hingga 10 ml.

3.7.7 Pembuatan Suspensi Ekstrak Etanol Daun Kluwih Dosis 100 mg/kg BB

Sebanyak 100 mg ekstrak etanol daun kluwih ditambah 3-5 tetes tween 80 hingga homogen kemudian ditambahkan CMC Na 1% hingga 10 ml.

3.7.8 Perlakuan Terhadap Hewan Coba

Hewan coba diadaptasikan terlebih dahulu selama 7 hari, diberi makan dan minum. Pada hari ke 8 dipuaskan selama $\pm 16-18$ jam dan tetap diberi minum untuk diukur kadar glukosa, kemudian ditimbang, masing-masing diberi tanda pengenal di bagian ekornya dan dibagi ke dalam 6 kelompok secara acak. Selanjutnya tiap kelompok kecuali kelompok kontrol normal dibuat dalam keadaan diabetes dengan diinduksi aloksan dosis 210 mg/kg BB secara intraperitoneal dan dipelihara selama 5 hari dengan tetap diberikan makan dan minum. Setelah 5 hari hewan coba diukur kadar glukosa darahnya. Setelah positif diabetes dengan kadar glukosa darah lebih dari 200 mg/dL, dan juga kadar kolesterol total darahnya diukur menggunakan alat fotometer. Hewan coba yang telah dinyatakan diabetes dapat digunakan dalam percobaan.

Hewan coba yang terbagi dalam 6 kelompok dimana tiap kelompok terdiri dari 4 ekor mencit, kelompok perlakuan diberi ekstrak kluwih (*A. camansi*) dengan dosis masing-masing 25 mg/kg BB, 50 ml/kg BB, 100 ml/kg BB. Kelompok kontrol negatif hanya diberi suspensi CMC Na 1%, kontrol positif diberi suspensi glibenklamid 1,3 mg/kg BB secara per-oral dan kelompok kontrol normal hanya diberi perlakuan makan dan minum. Setiap hari selama masa perlakuan, berat mencit

ditimbang kemudian diberi perlakuan untuk menentukan banyaknya (volume) sediaan uji yang akan diberikan pada mencit.

Masing-masing kelompok diberi perlakuan sekali sehari selama 14 hari dan selanjutnya kadar glukosa dan kolesterol total dalam darah ditentukan pada hari ke-15. Pengukuran kadar glukosa dan kolesterol total darah dilakukan pada hari ke-1 melalui mata (*pre test*) dan pada hari ke-15 melalui jantung (*post test*). Selanjutnya pengukuran kadar glukosa dan kolesterol total serum darah diukur secara enzimatik (GOD-PAP dan CHOD-PAP) menggunakan alat tes elektronik fotometer .

3.8 Analisis Data

Data yang digunakan dalam penelitian ini adalah kadar glukosa dan kolesterol total darah mencit. Penurunan atau kenaikan kadar profil lipid darah pada kelompok uji dapat diketahui setelah membandingkan kadar kolesterol total darah mencit pada hari ke-1 dan hari ke-15 setelah perlakuan.

Perhitungan Penurunan Kadar Glukosa Darah :

% penurunan kadar Glukosa darah =

$$\frac{(\text{kadar glukosa darah hari ke-1}) - (\text{kadar glukosa darah hari ke-15})}{(\text{kadar glukosa darah hari ke-1})} \times 100\%$$

Perhitungan Penurunan Kadar Kolesterol Darah :

% penurunan kadar kolesterol total darah =

$$\frac{(\text{kadar kolesterol darah hari ke-1}) - (\text{kadar kolesterol darah hari ke-15})}{(\text{kadar kolesterol darah hari ke-1})} \times 100\%$$

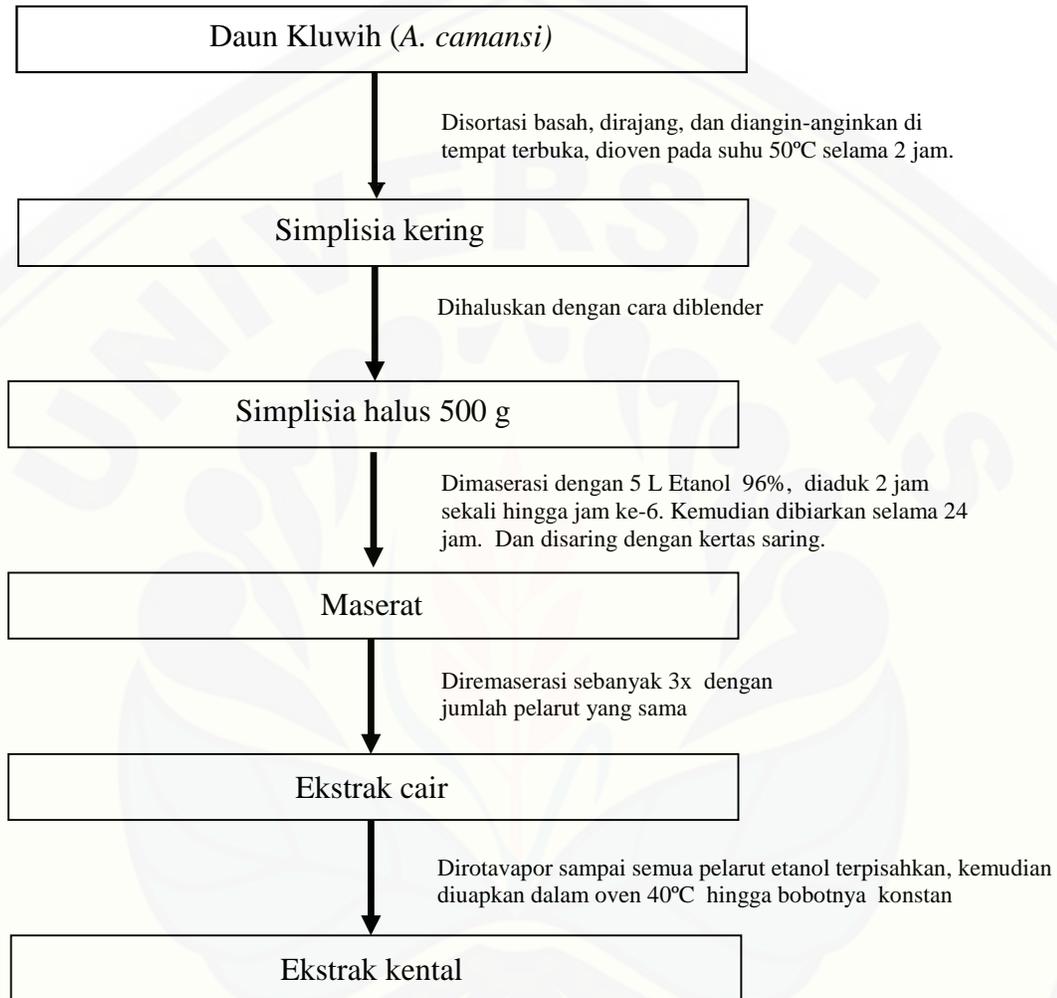
Hasil yang diperoleh dibandingkan dengan hasil dari kelompok normal, kelompok kontrol positif dan kontrol negatif. Semua data yang diperoleh, selanjutnya dianalisis menggunakan *one way* anova pada taraf kepercayaan 95%. Apabila hasil

uji anova memberikan hasil adanya perbedaan yang bermakna, maka bisa dilanjutkan dengan uji LSD (*Least Significant Different*) untuk mengetahui kelompok mana saja yang mempunyai perbedaan bermakna. Hasil uji anova satu arah dan LSD signifikan bila didapatkan harga $p < 0,05$ dengan tingkat kepercayaan 95% ($\alpha = 0,05$) (Santoso *et al.*, 2008).



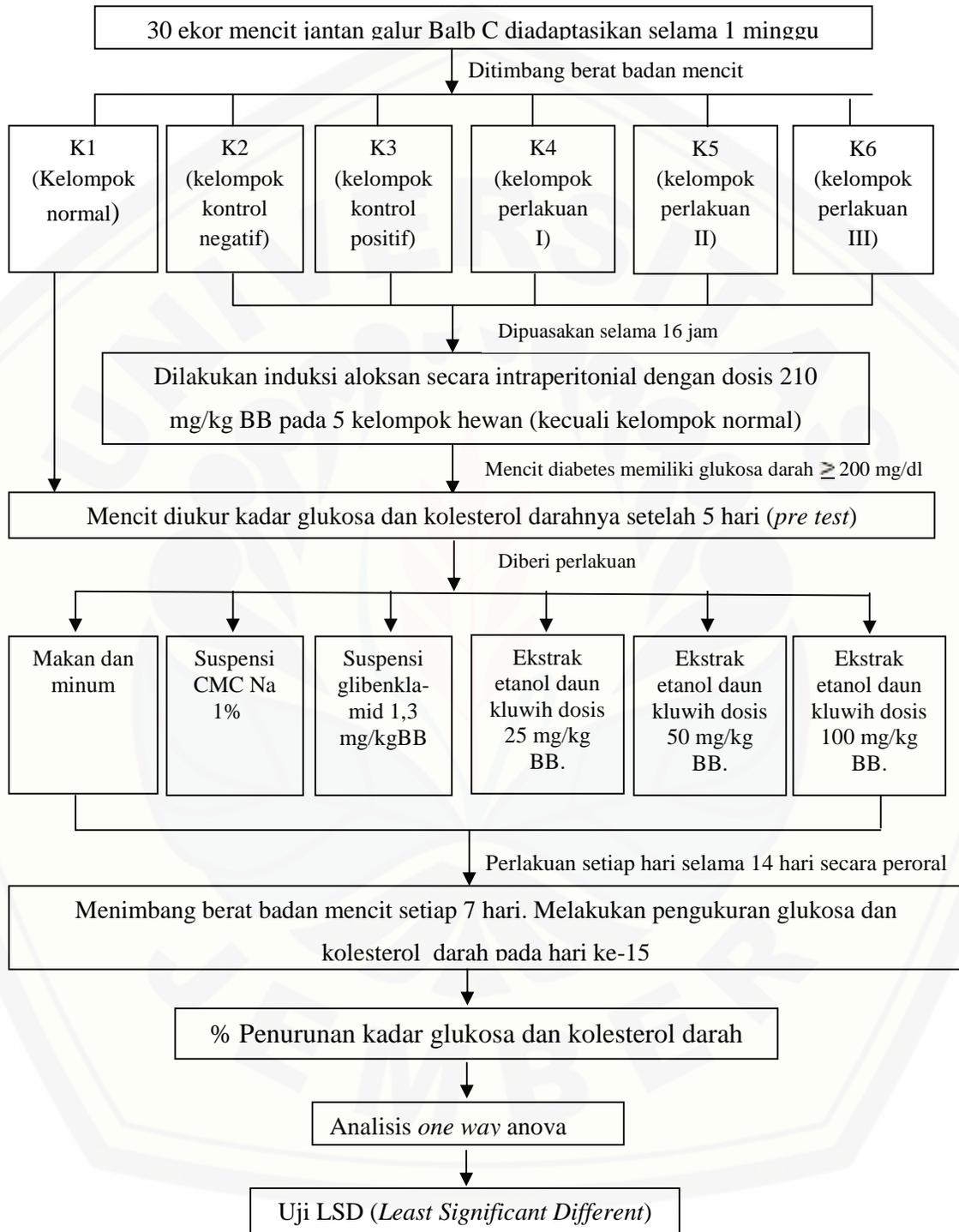
3.9 Skema Kerja

3.9.1 Pembuatan Ekstarak Etanol Daun Kluwih (*A. camansi*)



Gambar 3.2 Skema Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Kluwih

3.9.2 Skema Penelitian



Gambar 3.3 Skema Penelitian

BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil dan Analisis Data

4.1.1 Hasil Ekstraksi

Daun kluwih (*Artocarpus camansi*) sebanyak 3 kg disortasi basah, dirajang, dan diangin-anginkan hingga kering, kemudian diblender hingga didapat simplisia halus. Simplisia halus daun kluwih ditimbang sebanyak 500 g, diremaserasi sebanyak 2x dalam pelarut etanol 96%. Serbuk yang diekstraksi dalam maserator diaduk tiap 2 jam sekali selama 5 menit hingga jam ke-6, kemudian maserator ditutup dan dibiarkan selama 24 jam (Depkes, 2008). Filtrat disaring dengan menggunakan corong, kemudian dipekatkan dengan *rotary evaporator* hingga diperoleh ekstrak kental sebanyak 66,33 g. Rendemen ekstrak dapat dilihat pada Tabel 4.1.

Tabel 4.1 Rendemen ekstrak etanol daun kluwih

Bobot simplisia (g)	Bobot ekstrak (g)	Rendemen ekstrak (%)
500	66,33	13,27

4.1.2 Hasil Pemeriksaan Kadar Glukosa Darah dan Kolesterol Total

Parameter yang diukur dalam percobaan pengaruh ekstrak etanol daun kluwih terhadap kadar kolesterol total mencit DM akibat diinduksi aloksan adalah kadar glukosa darah dan kolesterol total setelah diberi perlakuan selama 14 hari dengan dosis 25 mg/kgBB, 50 mg/kgBB, dan 100 mg/kgBB yang diukur menggunakan metode CHOD-POD. Rata-rata hasil pemeriksaan kadar glukosa darah dan kolesterol total dari masing-masing kelompok sebelum dan sesudah perlakuan dapat dilihat pada Tabel 4.2

Tabel 4.2 Hasil pemeriksaan kadar glukosa darah dan kolesterol total sebelum dan sesudah perlakuan

Perlakuan	Rata-rata kadar Glukosa \pm SD (mg/dL)		Rata-rata kadar Kolesterol total \pm SD (mg/dL)	
	Hari ke-0	Hari ke-15	Hari ke-0	Hari ke-15
	Normal	137,45 \pm 22,18	110,78 \pm 9,85	72,05 \pm 4,11
Kontrol (-) CMC Na 1%	643,56 \pm 31,38	602,80 \pm 41,57	94,99 \pm 6,96	105,95 \pm 7,38
Kontrol (+) Glibenklamid 1,3 mg	495,30 \pm 84,81	289,10 \pm 94,87	91,33 \pm 15,18	67,42 \pm 15,39
Dosis 25 mg/kgBB	538,47 \pm 86,72	405,405 \pm 65,15	124,23 \pm 9,00	107,32 \pm 4,20
Dosis 50 mg/kgBB	477,27 \pm 29,81	145,68 \pm 43,68	98,80 \pm 17,89	69,41 \pm 11,10
Dosis 100 mg/kgBB	273,40 \pm 50,01	133,23 \pm 50,74	117,90 \pm 20,35	94,23 \pm 13,03

Berdasarkan data tersebut dapat dihitung besarnya penurunan kadar glukosa darah dan kolesterol total masing-masing kelompok. Persentase penurunan glukosa darah dan kolesterol total kelompok uji dapat dilihat pada Tabel 4.3. Berdasarkan hasil tersebut, dapat diketahui bahwa persentase penurunan glukosa darah dan kolesterol total tertinggi pada kelompok dosis 50 mg/kgBB, dan hasil terendah ditunjukkan oleh kelompok dosis 25 mg/kgBB.

Tabel 4.3 Persentase penurunan kadar glukosa darah dan kolesterol total

Kelompok perlakuan	Rata-rata % penurunan	Rata-rata % penurunan
	kadar glukosa \pm SD	kadar kolesterol total \pm SD
Normal	18,62 \pm 6,75 ^a	-3,98 \pm 5,23 ^a
Kontrol (-) CMC Na 1%	6,34 \pm 4,19	-11,60 \pm 3,680 ^a
Kontrol (+) Gliben 0,65mg	42,33 \pm 12,62 ^b	26,46 \pm 7,431 ^b
Dosis 25 mg/kg BB	23,99 \pm 13,04 ^a	14,09 \pm 4,23 ^c
Dosis 50 mg/kg BB	68,99 \pm 11,13 ^c	34,03 \pm 14,23 ^b
Dosis 100 mg/kg BB	49,71 \pm 22,07 ^{bc}	18,74 \pm 11,62 ^{bc}

Keterangan : Huruf yang sama, menunjukkan perbedaan yang tidak signifikan

Persentase penurunan glukosa darah dan kolesterol total menggunakan uji statistika *one way anova* dengan taraf kepercayaan 95% dan nilai signifikansi 0,000 ($p > 0,05$). Dari hasil analisis LSD glukosa darah dan kolesterol total menunjukkan adanya perbedaan bermakna antara kontrol positif dan semua kelompok dosis yaitu dosis 25 mg/kgBB, 50 mg/kgBB, 100 mg/kgBB terhadap kontrol negatif. Data analisis LSD glukosa darah juga menunjukkan adanya perbedaan bermakna tiap kelompok perlakuan dosis ekstrak daun kluwih. Sedangkan pada data analisis LSD kolesterol total menunjukkan adanya perbedaan yang tidak bermakna antara dosis 50 mg/kgBB dan 100 mg/kgBB. Persentase penurunan terbesar hingga terkecil yaitu dari dosis 50 mg/kgBB, 100 mg/kgBB dan 25 mg/kgBB.

4.2 Pembahasan

Pada penelitian ini ekstraksi daun kluwih menggunakan pelarut yang bersifat polar yaitu etanol. Pemilihan pelarut yang akan digunakan dalam proses ekstraksi didasarkan atas kepolaran kandungan senyawa yang akan diisolasi. Pada prinsipnya suatu bahan akan mudah larut dalam pelarut yang sama polaritasnya (Sudarmadji *et al.*, 1989). Etanol dipilih sebagai pelarut atau cairan penyari karena etanol merupakan pelarut universal yang dapat menarik senyawa-senyawa yang larut dalam pelarut non polar hingga polar (Snyder, 1997). Pelarut etanol dapat menarik senyawa kimia dari golongan alkaloid, flavonoid, glikosida, minyak atsiri, tanin dan saponin yang juga terdapat pada kluwih (Padmasari, 2013).

Pada penelitian ini digunakan mencit sebagai hewan uji karena mencit memiliki karakteristik fisiologis relatif sama dengan manusia, oleh karena itu sangat cocok jika digunakan sebagai model penyakit manusia. Mencit juga merupakan hewan mamalia yang mudah didapat, ekonomis, dan mudah pemeliharaannya. Pemilihan jenis kelamin jantan karena memiliki sistem hormonal yang lebih stabil daripada jenis kelamin betina. Siklus hormon jenis kelamin betina dikhawatirkan dapat mempengaruhi kadar glukosa yang akan diukur karena keberadaan hormon esterogen dan progesterin diketahui bersifat antagonis terhadap keberadaan insulin

(Suherman, 2007). Apabila dipakai mencit jantan dan betina maka ada kemungkinan pengaruh perbedaan kecepatan metabolisme sediaan uji antara kedua jenis kelamin mencit tersebut, sehingga menimbulkan bias (Sugiarso, 1993).

Dalam penelitian hewan coba dibagi kedalam 6 kelompok yaitu kelompok normal, kontrol positif, kontrol negatif, dan 3 kelompok perlakuan dosis yaitu 25 ml/kgBB, 50 ml/kgBB, dan 100 ml/kgBB. Kontrol positif yang digunakan adalah glibenklamid. Pemilihan glibenklamid sebagai kontrol positif didasarkan atas kesamaan mekanisme kerjanya dengan ekstrak etanol daun kluwih sebagai antidiabetes, salah satu mekanismenya yaitu meningkatkan sensitivitas reseptor insulin dan menstimulasi sel beta pankreas untuk meningkatkan sekresi insulin (Sharma *et al.*, 2007). Potensi glibenklamid juga lebih besar dibandingkan dengan obat antidiabetes lain seperti metformin yaitu glibenklamid 5 mg setara dengan 500 mg metformin untuk mempengaruhi kadar lipid secara signifikan (Al-neaimy, 2011). Dalam penelitian ini digunakan dosis glibenklamid sebesar 10 mg sekali dalam sehari, karena berdasarkan penelitian sebelumnya dosis 5 mg/kgBB kurang memberikan efek terhadap kadar kolesterol total. Kontrol negatif yang digunakan dalam penelitian ini adalah *Carboxy Methyl Celulose* (CMC). Alasan pemilihan CMC dikarenakan sistem pencernaan hewan coba tidak memiliki enzim selulose, maka penggunaan CMC tidak akan mempengaruhi hasil pengukuran kadar glukosa dan kolesterol total darah (Akhtar *et al.*, 1981).

Setelah dilakukan pengelompokan hewan uji, terlebih dahulu dibuat model mencit DM dengan induksi aloksan secara intraperitoneal dosis 210 mg/kgBB. Sebelum diinjeksi aloksan, mencit dipuasakan selama \pm 16-18 jam karena dengan perlakuan tersebut akan membuat mencit lebih sensitif terhadap aloksan. Hari ke-5 setelah diinduksi aloksan, kadar glukosa darah mencit meningkat hingga 200 mg/dL. Meningkatnya kadar glukosa darah pada pemberian aloksan dapat disebabkan oleh dua proses yaitu terbentuknya radikal bebas dan kerusakan permeabilitas membran sel sehingga terjadi kerusakan sel beta pankreas yang berfungsi menghasilkan insulin. Aksi toksik aloksan pada sel beta dibentuk oleh reaksi redoks.

Aloksan dan produk reduksinya yaitu asam dialurik, membentuk siklus redoks dengan formasi radikal superoksida. Radikal ini mengalami dismutasi menjadi hidrogen peroksida. Aksi radikal bebas dengan rangsangan tinggi meningkatkan konsentrasi kalsium sitosol yang menyebabkan dekstruksi cepat sel beta pankreas. Meningkatnya konsentrasi kalsium sitosol juga disebabkan karena aloksan menginduksi pengeluaran kalsium dari mitokondria yang kemudian menyebabkan terganggunya proses oksidasi sel beta pankreas. Rusaknya sel beta pankreas maka produksi insulin menurun sehingga kadar glukosa darah meningkat. Aloksan juga menyebabkan kerusakan membran sel beta dengan meningkatkan permeabilitas. Kerusakan membran akan mempermudah terjadinya kerusakan sel beta pankreas sehingga produksi insulin menurun. Selain itu dalam penelitian lain disebutkan bahwa aloksan bereaksi dengan merusak substansi esensial di dalam sel beta pankreas sehingga menyebabkan berkurangnya granula-granula pembawa insulin di dalam sel beta pankreas. Berkurangnya granula-granula pembawa insulin menyebabkan metabolisme glukosa terganggu sehingga kadar glukosa darah akan meningkat (Szkudelski, 2001; Nugroho, 2006).

Setelah dibuat model mencit dengan induksi aloksan, pada hari ke-5 kadar glukosa darah hewan coba meningkat 200 mg/dL diikuti dengan meningkatnya kadar kolesterol total 83 mg/Dl (Kusumawati, 2004). Pada kelompok normal kadar kolesterol total hanya 72,05 mg/dL. Korelasi terjadinya hiperglikemik dan hiperkolesterolemia secara bersamaan disebabkan terjadinya penurunan produksi insulin yang mengakibatkan kerja beberapa enzim untuk melakukan metabolisme lemak terganggu. Penurunan produkdi insulin menyebabkan jumlah enzim lipase peka hormon meningkat dan jumlah lipoprotein lipase menurun. Enzim lipoprotein lipase yang menghidrolisis trigliserida dalam sirkulasi darah tidak terinduksi, akibatnya trigliserida dalam sirkulasi darah tidak dapat dipecah menjadi asam lemak yang menjadi suatu keharusan agar asam lemak dapat diabsorpsi ke dalam jaringan adiposa. Sedangkan enzim lipase peka hormon yang menghidrolisis trigliserida dalam jaringan adiposa tidak terhambat. Keadaan ini akan menyebabkan hidrolisis

trigliserida yang tersimpan, yang akan melepaskan sejumlah besar asam lemak dan gliserol kedalam sirkulasi darah akibatnya konsentrasi asam lemak bebas dalam darah akan meningkat. Kelebihan asam lemak memacu perubahan asam lemak menjadi fosfolipid dan kolesterol dihati. Kedua zat ini bersama-sama dengan kelebihan trigliserida yang dibentuk dalam waktu yang sama di hati akan dilepaskan dalam sirkulasi darah dalam bentuk lipoprotein. Jumlah lipoprotein pada penderita diabetes dapat meningkat sebanyak tiga kali sehingga konsentrasi kolesterol total lebih tinggi (Guyton and Hall, 2007).

Setelah terjadi peningkatan kadar glukosa darah diatas kadar normal yaitu 200 mg/dl dan pengukuran kadar kolesterol total awal sebagai data *pretest*, dilanjutkan dengan pemberian bahan uji sesuai perlakuan masing-masing kelompok selama 14 hari. Pada hari ke-15 dilakukan pengujian ulang sebagai data *posttest*. Hasil uji hari ke 15 menunjukkan adanya penurunan kadar glukosa darah yang diikuti dengan penurunan kadar kolesterol total darah pada semua kelompok perlakuan dosis. Kelompok kontrol negatif glukosa mengalami penurunan sebesar 6,34%, hal tersebut menunjukkan bahwa aloksan dosis rendah hanya akan menyebabkan kerusakan parsial massa sel beta pankreas, sehingga hewan uji akan mengalami penurunan kadar glukosa darah karena sebagian massa sel beta pankreasnya masih dapat berfungsi dengan baik untuk mensekresikan insulin. Kontrol negatif kolesterol mengalami kenaikan kadar sebesar 11,60 % hal ini terjadi karena kelompok kontrol negatif hanya mendapatkan perlakuan CMC yang tidak memiliki aktivitas apapun. Kelompok kontrol positif glukosa mengalami penurunan sebesar 42,33% dan penurunan kadar kolesterol sebesar 26,46%. Hal ini menunjukkan bahwa glibenklamid dapat meningkatkan kadar insulin dalam darah sesuai dengan mekanisme kerjanya yang diikuti dengan penurunan kadar kolesterol total. Kelompok perlakuan dosis 25 ml/kgBB, 50 ml/kgBB, dan 100 ml/kgBB juga dapat menurunkan kadar glukosa dan kolesterol total darah yaitu berturut-turut 23,99%; 68,99%; 49,71% dan 14,09%; 34,03%; 18,74% artinya ekstrak etanol daun kluwih memiliki aktivitas antidiabetes dan antikolesterol.

Setelah diketahui persentase penurunan dari masing-masing kelompok, data persentase penurunan kemudian diolah menggunakan uji analisis *one way anova* untuk mengetahui perbedaan yang signifikan antara rata-rata hitung kelompok data dan mengetahui variabel mana saja yang berbeda dengan lainnya. Hasil analisis LSD glukosa darah menunjukkan terjadi perbedaan bermakna antara kelompok kontrol positif dan semua kelompok perlakuan dosis terhadap kontrol negatif. Kelompok kontrol positif lebih besar (42,33%) dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif (7,46%). Hasil analisis LSD kolesterol total juga demikian, kontrol positif dan semua kelompok perlakuan dosis berbeda bermakna terhadap kontrol negatif. Hal ini membuktikan bahwa selain dapat menurunkan kadar glukosa darah ekstrak juga dapat menurunkan kadar kolesterol total. Dari ketiga kelompok dosis perlakuan terdapat perbedaan yang bermakna antara dosis 25 ml/kgBB dan 50, sedangkan dosis 50 dan 100 tidak memiliki perbedaan yang bermakna. Dari ketiga dosis perlakuan dosis 25 mg/kgBB memiliki persen penurunan yang terkecil dibandingkan dosis 50 mg/kgBB, dan 100 mg/kgBB yaitu 14,09%, 34,03% dan 18,74%, hal ini dapat disebabkan karena dosis yang diberikan terlalu kecil sehingga jumlah zat aktif yang terkandung didalam ekstrak juga sedikit dan penurunannya pun semakin sedikit. Sedangkan dosis 50 mg/kgBB memberikan penurunan yang paling besar diantara dosis lainnya. Dosis 100 mg/kgBB memiliki penurunan kadar glukosa darah lebih kecil dibandingkan dengan dosis 50 mg/kgBB, dimungkinkan dosis 100 mg/kgBB sudah muncul efek antagonis dari senyawa yang dikandung dalam ekstrak (Marianne *et al.*, 2011).

Dari data hasil penelitian dapat diketahui bahwa ekstrak etanol daun kluwih dapat menurunkan kadar glukosa darah maupun kolesterol total. Berdasarkan penelitian sebelumnya ekstrak etanol daun kluwih mengandung senyawa flavonoid, alkaloid, tannin, glikosida, glikosida antrakuinon dan terpenoid. Senyawa flavonoid diduga memiliki efek antidiabetes (Marianne *et al.*, 2011). Pada keadaan glukosa darah meningkat secara terus menerus dapat memicu terjadinya stres oksidatif akibat peningkatan produksi ROS dan menurunkan pertahanan antioksidan intraseluler sehingga dapat mengganggu sekresi insulin dan dapat mengganggu jalur sinyal insulin

yang dapat menyebabkan resistensi insulin (Arifin *et al.*, 2007). Mekanisme penurunan glukosa darah oleh flavonoid diantaranya dengan mencegah kerusakan sel beta pankreas karena memiliki aktivitas antioksidan dengan cara menangkap atau menetralkan radikal bebas terkait dengan gugus OH fenolik sehingga dapat memperbaiki keadaan yang rusak (Botutihe, 2010). Senyawa fenolik juga memiliki aktivitas antioksidan yang mampu mengurangi stres oksidatif dengan cara mencegah terjadinya reaksi berantai perubahan superoksida menjadi hidrogen superoksida yang sangat reaktif dengan cara mendonorkan atom hidrogen dari kelompok aromatik hidroksil (OH) untuk menangkap radikal bebas (Andrie *et al.*, 2014). Antioksidan dari senyawa flavonoid juga dapat menghambat enzim *inducible Nitric Oxide Synthase* (iNOS) yang mengkatalis pembentukan radikal *Nitric Oxide* (NO) yang timbul akibat rangsangan inflamasi (Ariyanti, 2014). Dengan adanya mekanisme antioksidan tersebut kerusakan sel beta pankreas akibat stres oksidatif dari senyawa radikal akan menurun. Sel-sel beta pankreas akan mengalami regenerasi sehingga dapat memproduksi insulin dan dapat menurunkan kadar glukosa darah. Peningkatan jumlah insulin selain menurunkan kadar glukosa darah juga dapat menurunkan kadar kolesterol total karena saat jumlah insulin mencukupi maka kerja enzim pemetabolisme lemak yaitu lipoprotein lipase dan lipase peka hormon akan kembali normal. Induksi lipoprotein lipase meningkat sehingga trigliserida yang ada dalam sirkulasi darah akan dihidrolisis menjadi asam lemak yang kemudian akan diangkut oleh lipoprotein ke dalam sel adiposa. Sedangkan enzim lipase peka hormon yang menghidrolisis trigliserida dalam sel adiposa akan terhambat, keadaan ini akan menghambat hidrolisis trigliserida yang tersimpan. Peningkatan jumlah lipoprotein lipase dan penurunan jumlah lipase peka hormon meningkatkan penyimpanan lemak dalam sel adiposa sehingga konsentrasi kolesterol total dalam darah akan menurun (Guyton and Hall, 2007).

BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian, maka dapat disimpulkan beberapa hal yaitu:

1. Ekstrak etanol daun kluwih mampu menurunkan kadar kolesterol total mencit diabetes karena diinduksi aloksan.
2. Aktivitas terbesar yakni pada dosis 50 mg/kg BB dengan rata-rata penurunan kolesterol total sebesar 34,03%, namun tidak berbeda signifikan dengan aktivitas dosis 100 mg/kgBB.

5.2 Saran

1. Dari hasil penelitian yang diperoleh, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai senyawa aktif daun kluwih yang berperan dalam penurunan kadar kolesterol total darah mencit dengan menggunakan metode KLT densitometri beserta mekanisme kerja senyawa aktif tersebut.
2. Penelitian lanjutan juga dapat dilakukan dengan memvariasi perlakuan dengan salah satu kelompok perlakuan diberi obat antikolesterol untuk dibandingkan efektifitasnya antar kelompok.

DAFTAR PUSTAKA

- Abderson, S., Wilson, I. 1995. *Patofisiologi: Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit*. Jakarta: EGC [alih bahasa : Peter anugerah].
- Adele, C., Geoffrey, K., Maiyoh, Brent, K., Rubio, Rachel, W., Li, Khosrow A., dan Andre, G., T. 2004. The Chalcone Xanthohumol Inhibits Triglyceride and Apolipoprotein B Secretion in HepG2 Cells. *JN The Journal Of Nutrition*. Volume 134: 1340–1346.
- Akhtar, M. S., Athar, Muhammad, A., dan Yaquib, M. 1981. Effect of *Momordica charantia* on Blood Glucose Level of Normal and Alloxan-Diabetic Rabbits. *Planta Medica*, Vol. 42, hal 205-212.
- Alamtani. 2015. Memilih Daun Sirsak untuk Herbal. (online) www.helaidaunsirsat.html. (diakses tanggal 2 Juni 2015).
- Al-neaimy, K. S. A. 2011. Comparative effect of Metformin and Glibenclamide on Lipid profile in Type 2 Diabetic Patients. *Tikrit Journal of Pharmaceutical Sciences*. 7(1) : 46-50.
- Andrie, M., Taurina, W., dan Ayunda, R. 2014. Uji Aktivitas Jamu Gendong Kunyit Asam (*Curcuma domestica* Val.; *Tamarindus indica* L.) sebagai Antidiabetes pada Tikus yang Diinduksi Streptozotocin. *Trad. Med.j*. Vol 19 (2):97
- Arifin, H., Vivi, D dan Almahdy, A. 2007. Pengaruh Pemberian Vitamin C terhadap Fetus pada Mencit Diabetes. *Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi*. 12: 32-40.
- Ariyanti, R. 2014. Uji Aktivitas Jamu Gendong Kunci Suruh (*Boesenbergia pandurata* (Roxb) Schlect.; *Piper betle* L.) sebagai Antidiabetes pada Tikus yang Diinduksi Streptozotocin. Naskah Publikasi. Skripsi. Pontianak: Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura Pontianak.
- Baker, J.H., Lindsey, J.R., dan Weisbroth, S.H. 1980. *The Laboratory Rat*. Vo. 2. New York: Academic Press.

- Baraas, F. 2003. *Mencegah Serangan Jantung dengan Menekan Kolesterol*. Jakarta: Yayasan Kardia Iqratama.
- Berkowitz, A. 2013. *Lecture Notes Patofisiologi Klinik*. Tangerang : Binapura Angkasa [Alih Bahasa : Dr. Andry Hartono, Sp.GK.].
- Biocon. 2015. *Pedoman Kerja Edisi Indonesia: Biocon® Diagnostik*. Jakarta: PT. Biocon Indonesia.
- BNF. 2009. *British National Formulary*. Edition 58.UK: BMJ Group.
- Chandarsoma, P., dan Taylor C. R. 2005. *Ringkasan Patologi Anatomi*. Jakarta: EGC [Alih Bahasa: Roem Soedoko *et al* ; Editor Bahasa Indonesia: Dewi Asih *et al*].
- Darwis, D. 2000. *Uji Kandungan Fitokimia Metabolit Sekunder. Metode Lapangan dan Laboratorium. Workshop Pengembangan Sumberdaya Manusia dalam Bidang Kimia Organik Bahan Alam Hayati*. Dirjen Dikti Depdiknas.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2000. *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*. Jakarta : Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2005. *Pharmaceutical Care untuk Penyakit Diabetes Mellitus*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2008. *Pedoman Pengendalian Diabetes Mellitus dan Penyakit Metabolik*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Dipiro, J. T., Talbert R. L., Yee, G. C., Matzke, G.R., Wells, B.G., Possey, L. M. 2008. *Pharmacotherapy : A Pathophysiologic Approach Seventh Edition*. United States : The McGraw-Hill Companies.
- Greenspan, F.S dan Baxter, J.D. 2007. *Endokrinologi Dasar dan Klinik Ed. 4*. Jakarta: EGC.
- Gunawan, S., Setiabudy, R., Nafrialdi dan Elysabeth. 2007. *Farmakologi dan Terapi*. Jakarta: Gaya Baru.
- Guyton, A. C. dan Hall, J. E. 2007. *Fisiologi Manusia dan Mekanisme Penyakit*. Jakarta: EGC
- Ide, P. 2008. *Dark Chocolate Healing*. Jakarta: Elex Media Komputindo.

- Indrowati, M. 2005. Deteksi Flavonoid Ekstrak Daun Kluwih (*Artocarpus altilis Park*). *Jurnal Bioedukasi* 2.
- Indrowati, M., dan Ariyanto, J. 2012. Kadar Kolesterol Dan Trigliserida Darah Pada Diabetes Melalui Perlakuan Ekstrak Daun Kluwih *Artocarpus altilis park*. *Seminar Nasional Pendidikan Biologi FKIP UNS*.
- Indrowati, M., dan Harlita. 2007. Deteksi GABA pada Ekstrak Daun Kluwih sebagai Alternatif Pengendalian Diabetes. *Penelitian DIPA kompetitif*.
- Irianto, A. 2004. *Statistik: Konsep Dasar, Aplikasi, dan pengembangannya*, Jakarta: Kharisma Putra Utama.
- Karel, Pandelaki. 2006. *Diabetic Dyslipidemia Management*. The First East Indonesia Endo-Metabolic Update. Makassar: Perkeni Cabang.
- Katzung, B.G. 2002. *Farmakologi Dasar dan Klinik*. Jakarta: Buku Kedokteran EGC.
- Kristianti, L. M. 2003. Pengaruh Infusa Daun Sukun *Artocarpus communis* terhadap Kadar SGTP dan Glukosa Darah Tikus Putih (*rattus norvegicus L.*) Hiperglikemia. Yogyakarta: *Journal UGM*.
- Leonard, D.B. 2004. *Medicine at Your Feet and Food*. (online) www.medicineatyourfeetandfood.co.artocarpuscommunis.html. [14 April 2014].
- Lisa, M., Leontis, N., dan Kamiah, A. 2014. *Type 2 Diabetes Causes Genetics and Lifestyle Choices Play a Role*. <http://www.endocrineweb.com/conditions/type-2-diabetes/type-2-diabetes-causes>. [5 Juni 2014].
- Marianne, Yuandani, dan Rosnani. 2011. Antidiabetic Activity from Ethanol Extract Of Kluwih's Leaf (*Artocarpus camansi*). *Jurnal Natural*. Vol. 11(2) Hal: 207-212.
- Munawaroh, S., dan Handayani, P.,A. 2010. Ekstraksi Minyak Daun Jeruk Purut (*Citrus hystrix D.C.*) dengan Pelarut Etanol dan N-Heksana. *Jurnal Kompetensi Teknik*. Vol. 2(1) Halaman:73-78.
- Murray, R.K., Daryl K.G., dan Victor W.R. 2009. *Biokimia Harper*. Edisi 27. Jakarta: EGC.
- Neumiller. 2010. *Pharmacotherapy (Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor for The Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus)*. Netherlands: IOS Press.

- Nugroho, A. E. 2006. Patologi dan Mekanisme Aksi Diabetogenik. *Boidiversitas*. 7(4): 378-382.
- Padmasari, P. D., Astuti, K. W., dan Warditiani, N. K. 2013. Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol 70% Rimpang Bangle (*Zingiber purpureum Roxb.*). *Jurnal Farmasi Udayana*.
- PERKENI. 2011. Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia.
- Punitha, D., Angamuthu, T., Karuppanan, A., Sreenivasapuram, N., Uthaman, D., dan Madathupatti, R. 2012. Anti-Hyperlipidemic Effect Of Ethanolic Leaf Extract Of *Gmelina Arborea* In Streptozotocin Induced Male Wistar Albino Rats. *International Journal Of Life Science and Pharma Research*. Vol 3 (2). Hal: 46-51.
- Ragone, Diane. 2006. *Artocarpus camansi*. Species Profiles foe Pacific Island Agroferesty. [http://. www.traditionaltree.org](http://www.traditionaltree.org) [15 Februari 2014].
- Ranakusuma, B. 1992. *Buku Ajar Praktis, Metabolik Endokrinologi Rongga Mulut*. Jakarta : Universitas Indonesia Press.
- Ronald, A., dan Richard, A. 2000. *Widmann's Clinical Interpretation Of Laboratory Tests Ed.11*. Jakarta : EGC [Diterjemahkan: Brahm, U., dan Dewi, W. 2004. *Tinjauan Klinis Hasil Pemeriksaan Laboratorium Edisi 11*].
- Santoso, Risanto, Sri, dan Iwan. 1993. *Penapisan Farmakologi Pengujian Fitokimia dan Pengujian Klinik*. Jakarta: Yayasan Pengembangan Obat Bahan Alam.
- Santoso, S. 2008. *Panduan Lengkap Menguasai SPSS 16*. Jakarta: PT. Elex Media Komputindo Kelompok Gramedia.
- Septiana, A. T. dan Asnani, A. 2012. Kajian Sifat Fisikokimia Ekstrak Rumput Laut Coklat *Sargassum Duplicatum* Menggunakan Berbagai Pelarut dan Metode Ekstraksi. *Agrointek*. Volume 1 (6).
- Setiawan, B dan Suhartono, E. 2005. Stres Oksidatif dan Peran Antioksidan pada Diabetes Melitus. *Majalah Kedokteran Indonesia*. Volume 55(2): 86-91.

- Sharma B., Satapathi K.S., dan Roy P. 2007. Hypoglycemic and hypolipidemic Effect of *Aegle marmelos L* Leaf Extract on Streptozotocin Induced Diabetic Mice. *International Journal of Pharmacology* 3 (6): 444-452.
- Siregar, S., 2013. *Statistika Parametrik untuk Penelitian Kuantitatif: Dilengkapi dengan Perhitungan Manual dan Aplikasi SPSS Versi 17*. Jakarta: PT Bumi Aksara.
- Siswandono, S. B. 2000. *Kimia Medisinal 2*. Surabaya: Airlangga University Press.
- Snyder, C. R., J. J. Kirkland, and J. L. Glajach. 1997. *Practical HPLC Method Development, Second Edition*. Dalam : Padmasari,P.D., Astuti, K.W., dan Warditiani, N.K. 2013. Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol 70% Rimpang Bangle (*Zingiber purpureum* Roxb.). *Jurnal Farmasi Udayana*. Halaman: 1-7.
- Soemardji, A.A. 2004. Penentuan Kadar Glukosa Darah Mencit secara Cepat: untuk Diterapkan dalam Penapisan Aktivitas Antidiabetes *In Vivo*. *Acta Pharmaceutica Indonesia*. Volume 29 (3):115.
- Somashekhar, M., Nayeem, N., Sonnad, B. 2013. A Review On Family Moraceae (Mulberry) with A Focus On Artocarpus Species. *Department of Pharmaceutical Chemistry, Krupanidhi College of Pharmacy*. Vol 2. Halaman 2614-2626.
- Sudarmadji S, B Haryono, dan Suhardi. 1989. *Analisis untuk Bahan Makanan dan Pertanian*. Dalam: Aisyah,T.S., dan Ari,A. 2012. Kajian Sifat Fisikokimia Ekstrak Rumpun Laut Coklat *Sargassum duplicatum* Menggunakan Berbagai Pelarut Dan Metode Ekstraksi. *Agrointek*. Volume 6, No.1 Halaman: 22-28.
- Sugiarso, N.C. 1993. Profil Aktivitas Farmakologi dari Kayu Bidara Laut (*Strychnos ligustrina* B1). *Warta Tumbuhan Obat Indonesia*. Volume 2(1): 2-4
- Suherman, Suharti K. 2007. Insulin dan Antidiabetik Oral. *Dalam: Gunawan S.G., R. Setiabudy, Nafrialdi, dan Elysabeth. Farmakologi dan Terapi* (Edisi 5, hal. 481-495). Jakarta: Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Sulistyaningsih, MT. 2003. Pengaruh Infus Daun Sukun terhadap Kadar Kolesterol Total dan Trigliserida Serum Darah Tikus Putih. *Biologi UGM*.
- Szkudelski, T. 2001. *The Mechanism of Alloxan and Streptozotocin Action In Cells of The Rat Pancreas*. Dalam: Nugroho., E.,A. 2006. Hewan Percobaan Diabetes Mellitus : Patologi Dan Mekanisme Aksi Diabetogenik.

Biodiversitas. Volume 7 No.4 Halaman: 378-382.

- Togubu, S., Momuat, L. I., Paendong, J. E., Salma, dan Navila. 2013. Aktivitas Antihiperlikemik dari Ekstrak Etanol dan Heksana Tumbuhan Suruhan (*peperomia pellucida* L. Kunth) pada Tikus Wisatar (*Rattus norvegicus* L.) yang Hiperlikemik. *Jurnal FMIPA UNSRAT*. Vol. 2 (2); 109-114.
- UPT-LIPI. 2009. *Kolesterol*. <http://www.bit.lipi.go.id/pangan-kesehatan/index.php/artikel-kolesterol>. [28 April 2014].
- Utami, P. 2003. *Tanaman Obat untuk Mengatasi Diabetes Mellitus*. Tangerang: Agromedia Pustaka.
- Walde, S. S., Dohle, C., Schott-Ohly, P., dan Gleichmann, H. 2002. Molecular Target Structures in Alloxan-induced Diabetes in Mice. *Life Sciences*. 71,1681–1694.
- WHO. 2009. *Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO Consultation Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. [14 April 2014].
- Wijayanti, P., Sujuti, H., dan Permaningtyas, K. T. 2012. Hubungan Pola Konsumsi Makanan Sumber Kalsium dan Magnesium dengan Kadar Kolesterol Total Pasien Diabetes Melitus tipe 2 di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. *Majalah Prima*.

LAMPIRAN

**LAMPIRAN A. PERHITUNGAN PERSEN RENDEMEN EKSTRAK ETANOL
DAUN KLUWIH (*Artocarpus camansi*)**

Berat ekstrak etanol daun kluwih + wadah = 187,53 gram

Berat wadah kosong = 121,20 gram

Berat ekstrak kental = $\frac{187,53 \text{ gram} - 121,20 \text{ gram}}{1}$ = 66,33 gram

Berat simplisia = 500 gram

% rendemen = $\frac{\text{Berat ekstrak kental}}{\text{Berat simplisia}} \times 100 \%$

$$= \frac{66,33 \text{ g}}{500 \text{ g}} \times 100 \%$$

$$= 13,27 \%$$

LAMPIRAN B. PERHITUNGAN DOSIS ALOKSAN (210 mg/kgBB)

Dosis aloksan yang digunakan 210 mg/kg BB

Dimisalkan untuk berat badan mencit 20 gram :

$$\text{Dosis} = \frac{210 \text{ mg}}{100 \text{ g}} \times 20 \text{ g}$$

$$= 4,2 \text{ mg dalam } 0,2 \text{ ml}$$

Volume maksimal sediaan untuk 1 mencit 20 gram = 0,2 ml

Volume yang dibutuhkan :

= mencit x volume pemberian tiap mencit

= 20 ekor x 0,2 ml = 4 ml untuk 20 ekor mencit (kecuali kelompok normal)

Volume yang dibuat = 4 ml

Jumlah aloksan yang ditimbang untuk 4 ml :

$$= \frac{4,2 \text{ mg}}{0,2 \text{ ml}} \times 4 \text{ ml} = 84 \text{ mg dalam } 4 \text{ ml NaCl } 0,9\%$$

Konsentrasi aloksan yang digunakan :

$$\begin{aligned} \% \text{ b/v} &= \text{gram/ml} \times 100 \% \\ &= \frac{0,0 \text{ g}}{0,2 \text{ ml}} \times 100\% \\ &= 2,1 \% \end{aligned}$$

LAMPIRAN C. PERHITUNGAN DOSIS DAN VOLUME SEDIAAN UJI YANG DIBERIKAN PADA HEWAN COBA

C.1 Kelompok Kontrol Negatif

Sediaan muchilago CMC Na 1% = 1 gram/100 ml

Menimbang 1 gram CMC Na dalam 100 ml air.

Replikasi	BB hari ke-1 (gram)	Volume sediaan (ml)	BB hari ke-15 (gram)	Volume sediaan (ml)
1	27	0,27	28	0,28
2	23,6	0,236	24,5	0,245
3	21	0,21	23,5	0,235
4	27,3	0,273	26,5	0,265

C.2 Kelompok Kontrol Positif (Glibenklamid 1,3 mg/kg BB)

Dosis terapi glibenklamid pada manusia 10 mg

$$\begin{aligned} \text{Dosis konversi mencit } 20 \text{ gram} &= 0,0026 \times 10 \text{ mg} \\ &= 0,026 \text{ mg} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Dosis kg/BB mencit} &= \frac{1 \text{ g}}{2 \text{ g}} \times 0,026 \text{ m} \\ &= 1,3 \text{ mg/kg BB mencit} \end{aligned}$$

Dimisalkan untuk berat badan mencit 20 gram :

$$\begin{aligned} \text{Dosis} &= \frac{1,3 \text{ m}}{1 \text{ g}} \times 20 \text{ g} \\ &= 0,026 \text{ mg dalam } 0,2 \text{ ml} \end{aligned}$$

Volume maksimal sediaan untuk 1 mencit 20 gram = 0,2 ml

Volume yang dibutuhkan :

= mencit x volume pemberian tiap mencit x waktu perlakuan

= 4 ekor x 0,2 ml x 7 hari = 5,6 ml untuk 4 ekor mencit selama 7 hari

Volume yang dibuat = 10 ml

Jumlah glibenklamid yang ditimbang untuk 10 ml :

$$= \frac{0,0 \text{ m}}{0,2 \text{ m}} \times 10 \text{ m} = 1,3 \text{ mg dalam 10 ml CMC Na 1\%}$$

Replikasi	BB hari ke-1 (gram)	Volume sediaan (ml)	BB hari ke-15 (gram)	Volume sediaan (ml)
1	21,2	0,212	25,5	0,255
2	22	0,22	24,5	0,245
3	21,6	0,216	24	0,24
4	22,5	0,225	25	0,25

C.3 Kelompok Uji Ekstrak Etanol Daun Kluwih (25 mg/kgBB)

Dimisalkan untuk berat badan mencit 20 gram :

$$\text{Dosis} = \frac{2 \text{ m}}{1 \text{ g}} \times 20 \text{ g}$$

$$= 0,5 \text{ mg dalam 0,2 ml}$$

Volume maksimal sediaan untuk 1 mencit 20 gram = 0,2 ml

Volume yang dibutuhkan :

= mencit x volume pemberian tiap mencit x waktu perlakuan

= 4 ekor x 0,2 ml x 7 hari = 5,6 ml untuk 4 ekor mencit selama 7 hari

Volume yang dibuat = 10 ml

Jumlah ekstrak yang ditimbang untuk 10 ml :

$$= \frac{0,5 \text{ m}}{0,2 \text{ m}} \times 10 \text{ m} = 25 \text{ mg dalam 10 ml CMC Na 1\%}$$

Replikasi	BB hari ke-1 (gram)	Volume sediaan (ml)	BB hari ke-15 (gram)	Volume sediaan (ml)
1	20,5	0,205	21	0,21
2	26	0,26	25,5	0,255
3	26	0,26	29,2	0,292
4	26,5	0,265	28	0,28

C.4 Kelompok Uji Ekstrak Etanol Daun Kluwih (50 mg/kgBB)

Dimisalkan untuk berat badan mencit 20 gram :

$$\text{Dosis} = \frac{5 \text{ mg}}{1 \text{ g}} \times 20 \text{ g}$$

$$= 1 \text{ mg dalam } 0,2 \text{ ml}$$

Volume maksimal sediaan untuk 1 mencit 20 gram = 0,2 ml

Volume yang dibutuhkan :

$$= \text{mencit} \times \text{volume pemberian tiap mencit} \times \text{waktu perlakuan}$$

$$= 4 \text{ ekor} \times 0,2 \text{ ml} \times 7 \text{ hari} = 5,6 \text{ ml untuk } 4 \text{ ekor mencit selama } 7 \text{ hari}$$

Volume yang dibuat = 10 ml

Jumlah ekstrak yang ditimbang untuk 10 ml :

$$= \frac{1 \text{ mg}}{0,2 \text{ ml}} \times 10 \text{ ml} = 50 \text{ mg dalam } 10 \text{ ml CMC Na } 1\%$$

Replikasi	BB hari ke-1 (gram)	Volume sediaan (ml)	BB hari ke-15 (gram)	Volume sediaan (ml)
1	27,5	0,275	29,5	0,295
2	29	0,29	30	0,30
3	26,5	0,265	25	0,25
4	28,5	0,285	30	0,30

C.5 Kelompok Uji Ekstrak Etanol Daun Kluwih (100 mg/kgBB)

Dimisalkan untuk berat badan mencit 20 gram :

$$\text{Dosis} = \frac{1 \text{ mg}}{1 \text{ g}} \times 20 \text{ g}$$

$$= 2 \text{ mg dalam } 0,2 \text{ ml}$$

Volume maksimal sediaan untuk 1 mencit 20 gram = 0,2 ml

Volume yang dibutuhkan :

$$= \text{mencit} \times \text{volume pemberian tiap mencit} \times \text{waktu perlakuan}$$

$$= 4 \text{ ekor} \times 0,2 \text{ ml} \times 7 \text{ hari} = 5,6 \text{ ml untuk } 4 \text{ ekor mencit selama } 7 \text{ hari}$$

Volume yang dibuat = 10 ml

Jumlah ekstrak yang ditimbang untuk 10 ml :

$$= \frac{2 \text{ m}}{0,2 \text{ m}} \times 10 \text{ m} = 100 \text{ mg dalam } 10 \text{ ml CMC Na } 1\%$$

Replikasi	BB hari ke-1 (gram)	Volume sediaan (ml)	BB hari ke-15 (gram)	Volume sediaan (ml)
1	26,7	0,267	28	0,28
2	23	0,23	26,7	0,267
3	26,2	0,262	30	0,30
4	20	0,20	24,5	0,245

LAMPIRAN D. Data Hasil Uji Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Kluwih (*Artocarpus camansi*) terhadap Glukosa dan Kolesterol Total Darah Dosis 25 mg/kgBB, 50 mg/kgBB, dan 100 mg/kgBB

D.1 Kelompok Kontrol Normal

Hewan Uji	Hari ke-0			Hari ke-15			%	%
	BB (g)	Glukosa (mg/dL)	Kolesterol (mg/dL)	BB (g)	Glukosa (mg/dL)	Kolesterol (mg/dL)	Penurunan Glukosa	Penurunan Kolesterol
1	24	120,25	70,76	27,5	102,14	72,49	15,06	-2,65
2	21	158,77	77,32	24	123,04	75,44	22,5	2,43
3	23	154,32	72,73	25	114,45	80,02	25,84	-10,02
4	25	116,44	67,53	28	103,52	71,38	11,09	-5,7
Rata-rata	23,25	137,45	72,05	26,1	110,78	74,83	18,62	-3,9
SD	1,70	22,18	4,11	1,93	9,85	3,85	6,75	5,23

D.2 Kelompok Kontrol Negatif (CMC Na 1%)

Hewan Uji	Hari ke-0			Hari ke-15			%	%
	BB (g)	Glukosa (mg/dL)	Kolesterol (mg/dL)	BB (g)	Glukosa (mg/dL)	Kolesterol (mg/dL)	Penurunan Glukosa	Penurunan Kolesterol
1	27	663,13	94,82	28	649,67	101,22	2,03	-6,71
2	23,6	596,68	100,23	24,5	559,33	113,59	6,26	-13,33
3	21	657,58	99,71	23,5	624,50	110,77	5,03	-11,09
4	27,3	656,87	85,21	26,5	577,72	98,22	12,05	-15,27
Rata-rata	24,72	643,56	94,99	25,6	602,80	105,95	6,34	-11,6
SD	2,99	31,38	6,96	2,01	41,57	7,38	4,19	3,68

D.3 Kelompok Kontrol Positif (Suspensi Glibenklamid 1,3 mg/kgBB)

Hewan Uji	Hari ke-0			Hari ke-15			% Penurunan Glukosa	% Penurunan Kolesterol
	BB (g)	Glukosa (mg/dL)	Kolesterol (mg/dL)	BB (g)	Glukosa (mg/dL)	Kolesterol (mg/dL)		
1	21,2	478,39	87,42	25,5	209,18	55,32	56,27	36,71
2	22	587,69	71,70	24,5	350,08	54,10	40,43	24,54
3	21,6	527,96	105,77	24	390,02	85,71	26,13	18,96
4	22,5	387,18	100,44	25	207,15	74,68	46,50	25,64
Rata-rata	21,8	495,305	91,33	24,7	289,10	67,45	42,33	26,46
SD	0,55	84,81	15,18	0,64	94,87	15,39	12,62	7,43

D.4 Kelompok Uji Suspensi Ekstrak Etanol Daun Kluwih Dosis 25 mg/kgBB

Hewan Uji	Hari ke-0			Hari ke-15			% Penurunan Glukosa	% Penurunan Kolesterol
	BB (g)	Glukosa (mg/dL)	Kolesterol (mg/dL)	BB (g)	Glukosa (mg/dL)	Kolesterol (mg/dL)		
1	27,5	433,48	96,23	29,5	194,11	62,67	55,22	53,55
2	29	486,02	123,71	30	166,07	81,79	65,83	33,89
3	26,5	489,36	94,16	25	128,57	75,40	73,73	19,92
4	28,5	500,22	81,13	30	93,99	57,78	81,21	28,78
Rata-rata	27,8	477,27	98,80	28,6	145,68	69,41	68,99	34,03
SD	1,1	29,81	17,89	2,42	43,68	11,10	11,13	14,23

D.5 Kelompok Uji Suspensi Ekstrak Etanol Daun Kluwih Dosis 50 mg/kgB

Hewan Uji	Hari ke-0			Hari ke-15			% Penurunan Glukosa	% Penurunan Kolesterol
	BB (g)	Glukosa (mg/dL)	Kolesterol (mg/dL)	BB (g)	Glukosa (mg/dL)	Kolesterol (mg/dL)		
1	20,5	463,68	132,65	21	310,61	109,90	33,01	17,15
2	26	510,02	128,52	25,5	456,14	111,82	10,56	15,67
3	26	663,68	123,96	29,2	417,33	104,47	37,12	15,72
4	26,5	516,52	111,82	28	437,54	103,09	15,29	7,83
Rata-rata	24,75	538,47	124,23	25,9	405,405	107,32	23,99	14,09
SD	2,84	86,72	9,00	3,62	65,15	4,20	13,04	4,23

D.6 Kelompok Uji Suspensi Ekstrak Etanol Daun Kluwih Dosis 100 mg/kgBB

Hewan Uji	Hari ke-0			Hari ke-15			%	%
	BB (g)	Glukosa (mg/dL)	Kolesterol (mg/dL)	BB (g)	Glukosa (mg/dL)	Kolesterol (mg/dL)	Penurunan Glukosa	Penurunan Kolesterol
1	26,7	204,04	124,60	28	151,48	90,76	25,76	27,15
2	23	303,85	136,44	26,7	190,24	108,06	37,39	20,8
3	26,2	315,32	121,65	30	121,21	100,32	61,56	17,53
4	20	270,41	88,91	24,5	70,00	77,81	74,11	12,48
Rata-rata	23,9	273,40	117,19	27,3	133,23	94,23	49,71	19,49
SD	3,11	50,01	20,35	2,3	50,74	13,03	22,07	6,14

LAMPIRAN E. HASIL UJI ONE WAY ANOVA KADAR GLUKOSA DARAH**E.1 Test of Normality**

Tests of Normality							
	Kelompok	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	Df	Sig.
Gula	Normal	.217	4	.	.947	4	.700
	Negatif	.258	4	.	.950	4	.719
	Positif	.190	4	.	.988	4	.946
	dosis 25 mg	.255	4	.	.882	4	.346
	dosis 50 mg	.165	4	.	.990	4	.958
	dosis 100 mg	.212	4	.	.950	4	.714
a. Lilliefors Significance Correction							

E.2 Test of Homogeneity of Variance

Test of Homogeneity of Variances			
Gula			
Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2.336	5	18	.084

E.3 ANOVA

ANOVA					
Gula					
	Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	89.193	5	17.839	14.607	.000
Within Groups	21.982	18	1.221		
Total	111.175	23			

E.4 LSD Penurunan kadar glukosa darah

Multiple Comparisons						
Gula LSD						
(I) Kelompok	(J) Kelompok	Mean Difference (I- J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Normal	Negatif	1.84919*	.78141	.029	.2075	3.4909
	Positif	-2.18826*	.78141	.012	-3.8299	-.5466
	dosis 25 mg	-.49008	.78141	.538	-2.1318	1.1516
	dosis 50 mg	-4.02631*	.78141	.000	-5.6680	-2.3846
	dosis 100 mg	-2.65182*	.78141	.003	-4.2935	-1.0101
Negatif	Normal	-1.84919	.78141	.029	-3.4909	-.2075
	Positif	-4.03744*	.78141	.000	-5.6791	-2.3958
	dosis 25 mg	-2.33926*	.78141	.008	-3.9809	-.6976
	dosis 50 mg	-5.87550*	.78141	.000	-7.5172	-4.2338
	dosis 100 mg	-4.50101*	.78141	.000	-6.1427	-2.8593
Positif	Normal	2.18826*	.78141	.012	.5466	3.8299
	Negatif	4.03744*	.78141	.000	2.3958	5.6791
	dosis 25 mg	1.69818*	.78141	.043	.0565	3.3399
	dosis 50 mg	-1.83806*	.78141	.030	-3.4797	-.1964
	dosis 100 mg	-.46357	.78141	.560	-2.1052	1.1781
dosis 25 mg	Normal	.49008	.78141	.538	-1.1516	2.1318
	Negatif	2.33926*	.78141	.008	.6976	3.9809
	Positif	-1.69818*	.78141	.043	-3.3399	-.0565
	dosis 50 mg	-3.53624*	.78141	.000	-5.1779	-1.8946

	dosis 100 mg	-2.16175*	.78141	.013	-3.8034	-.5201
dosis 50 mg	Normal	4.02631*	.78141	.000	2.3846	5.6680
	Negatif	5.87550*	.78141	.000	4.2338	7.5172
	Positif	1.83806	.78141	.030	.1964	3.4797
	dosis 25 mg	3.53624*	.78141	.000	1.8946	5.1779
	dosis 100 mg	1.37449	.78141	.096	-.2672	3.0162
dosis 100 mg	Normal	2.65182*	.78141	.003	1.0101	4.2935
	Negatif	4.50101*	.78141	.000	2.8593	6.1427
	Positif	.46357	.78141	.560	-1.1781	2.1052
	dosis 25 mg	2.16175*	.78141	.013	.5201	3.8034
	dosis 50 mg	-1.37449	.78141	.096	-3.0162	.2672
*. The mean difference is significant at the 0.05 level.						

LAMPIRAN F. HASIL UJI ONE WAY ANOVA KADAR KOLESTEROL TOTAL DARAH

F.1 Test of Normality

Tests of Normality							
	Kelompok	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Kolestero l	Normal	.149	4	.	.998	4	.995
	Kontrol (-)	.195	4	.	.963	4	.798
	Kontrol (+)	.294	4	.	.925	4	.568
	Dosis 25	.395	4	.	.766	4	.054
	Dosis 50	.254	4	.	.945	4	.684
	Dosis 100	.166	4	.	.996	4	.986
a. Lilliefors Significance Correction							

F.2 Test of Homogeneity of Variance

Test of Homogeneity of Variances			
kolesterol			
Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.282	5	18	.315

F.3 ANOVA

ANOVA					
kolesterol					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	6242.533	5	1248.507	21.134	.000
Within Groups	1063.385	18	59.077		
Total	7305.917	23			

F.4 LSD Penurunan kadar kolesterol total darah

Multiple Comparisons						
Kolesterol LSD						
(I) kelompok	(J) kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Normal	Kontrol (-)	7.61500	5.43493	.178	-3.8034	19.0334
	Kontrol (+)	-30.44750	5.43493	.000	-41.8659	-19.0291
	Dosis 25	-18.07750	5.43493	.004	-29.4959	-6.6591
	Dosis 50	-38.02000	5.43493	.000	-49.4384	-26.6016
	Dosis 100	-23.47500	5.43493	.000	-34.8934	-12.0566
Kontrol (-)	Normal	-7.61500	5.43493	.178	-19.0334	3.8034
	Kontrol (+)	-38.06250	5.43493	.000	-49.4809	-26.6441
	Dosis 25	-25.69250	5.43493	.000	-37.1109	-14.2741
	Dosis 50	-45.63500	5.43493	.000	-57.0534	-34.2166
	Dosis 100	-31.09000	5.43493	.000	-42.5084	-19.6716
Kontrol	Normal	30.44750	5.43493	.000	19.0291	41.8659

(+)	Kontrol (-)	38.06250*	5.43493	.000	26.6441	49.4809
	Dosis 25	12.37000*	5.43493	.035	.9516	23.7884
	Dosis 50	-7.57250	5.43493	.180	-18.9909	3.8459
	Dosis 100	6.97250	5.43493	.216	-4.4459	18.3909
Dosis 25	Normal	18.07750*	5.43493	.004	6.6591	29.4959
	Kontrol (-)	25.69250*	5.43493	.000	14.2741	37.1109
	Kontrol (+)	-12.37000	5.43493	.035	-23.7884	-.9516
	Dosis 50	-19.94250	5.43493	.002	-31.3609	-8.5241
	Dosis 100	-5.39750	5.43493	.334	-16.8159	6.0209
Dosis 50	Normal	38.02000*	5.43493	.000	26.6016	49.4384
	Kontrol (-)	45.63500*	5.43493	.000	34.2166	57.0534
	Kontrol (+)	7.57250	5.43493	.180	-3.8459	18.9909
	Dosis 25	19.94250	5.43493	.002	8.5241	31.3609
	Dosis 100	14.54500	5.43493	.015	3.1266	25.9634
Dosis 100	Normal	23.47500*	5.43493	.000	12.0566	34.8934
	Kontrol (-)	31.09000*	5.43493	.000	19.6716	42.5084
	Kontrol (+)	-6.97250	5.43493	.216	-18.3909	4.4459
	Dosis 25	5.39750	5.43493	.334	-6.0209	16.8159
	Dosis 50	-14.54500	5.43493	.015	-25.9634	-3.1266
*. The mean difference is significant at the 0.05 level.						

G. LAMPIRAN GAMBAR



Ekstrak cair dalam maserator



Proses rotavapor ekstrak etanol daun kluwih



Ekstrak kental daun kluwih



Ekstrak cair daun kluwih



Penimbangan hewan coba



Pengelompokan hewan coba



Proses induksi aloksan hewan coba secara intraperitoneal



Pemberian ekstrak etanol daun kluwih peroral



Preparasi larutan uji



Pengujian glukosa darah dan kolesterol total