



**PENGARUH PEMBERIAN SARI BUAH MARKISA KUNING
(*Passiflora edulis* var. *flavicarpa*) TERHADAP KADAR KOLESTEROL
TOTAL DAN TRIGLISERIDA MENCIT DIABETES YANG
DIINDUKSI ALOKSAN**

SKRIPSI

Oleh:
Divya Rochayati
NIM 152210101078

BAGIAN FARMASI KLINIK DAN KOMUNITAS

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS JEMBER

2019



**PENGARUH PEMBERIAN SARI BUAH MARKISA KUNING
(*Passiflora edulis* var. *flavicarpa*) TERHADAP KADAR KOLESTEROL
TOTAL DAN TRIGLISERIDA MENCIT DIABETES YANG
DIINDUKSI ALOKSAN**

SKRIPSI

Diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu
syarat untuk menyelesaikan program Sarjana Farmasi (S1)
dan mencapai gelar Sarjana Farmasi

Oleh:

Diva Rochayati

NIM 152210101078

BAGIAN FARMASI KLINIK DAN KOMUNITAS

FAKULTAS FARMASI

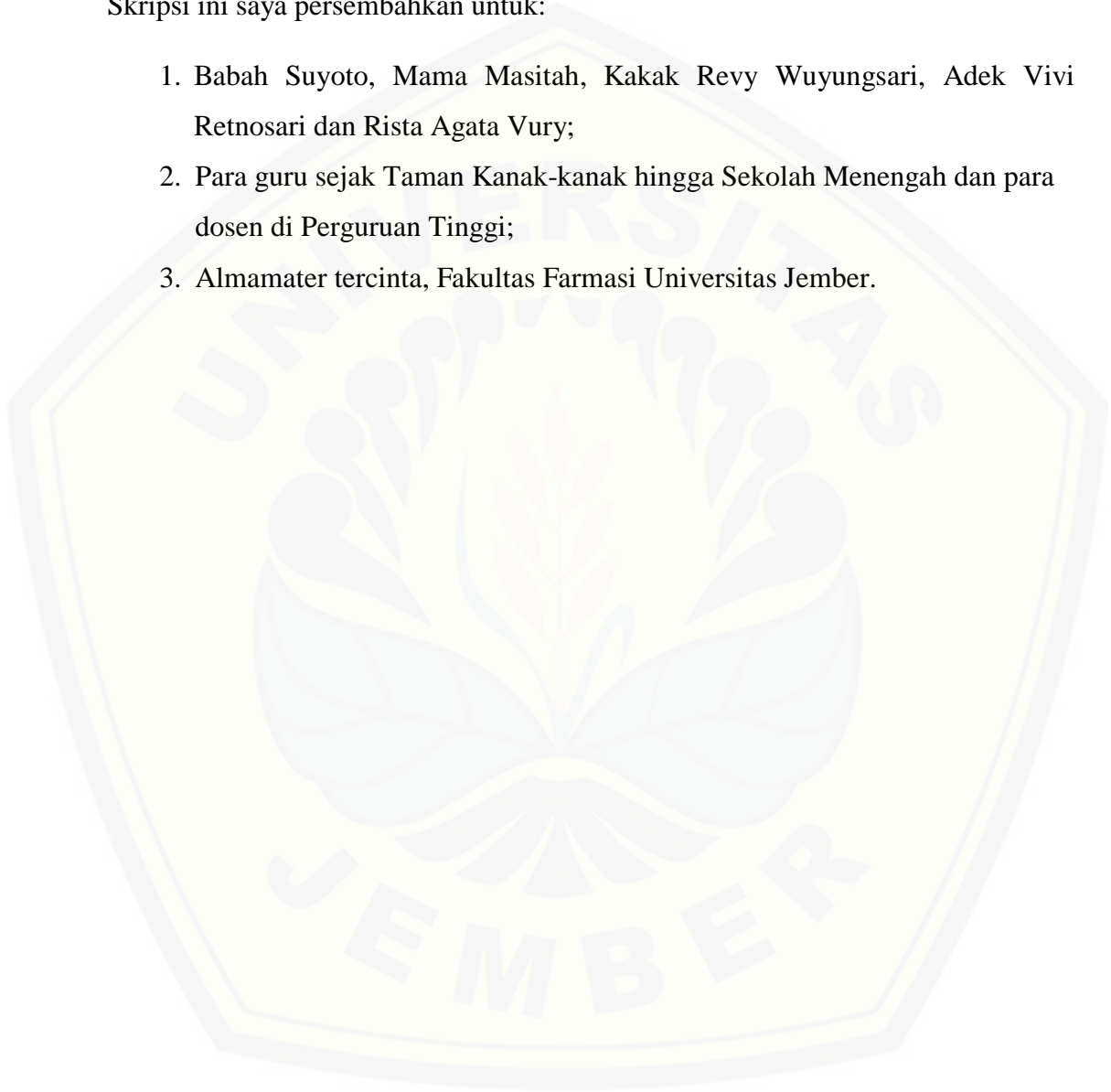
UNIVERSITAS JEMBER

2019

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

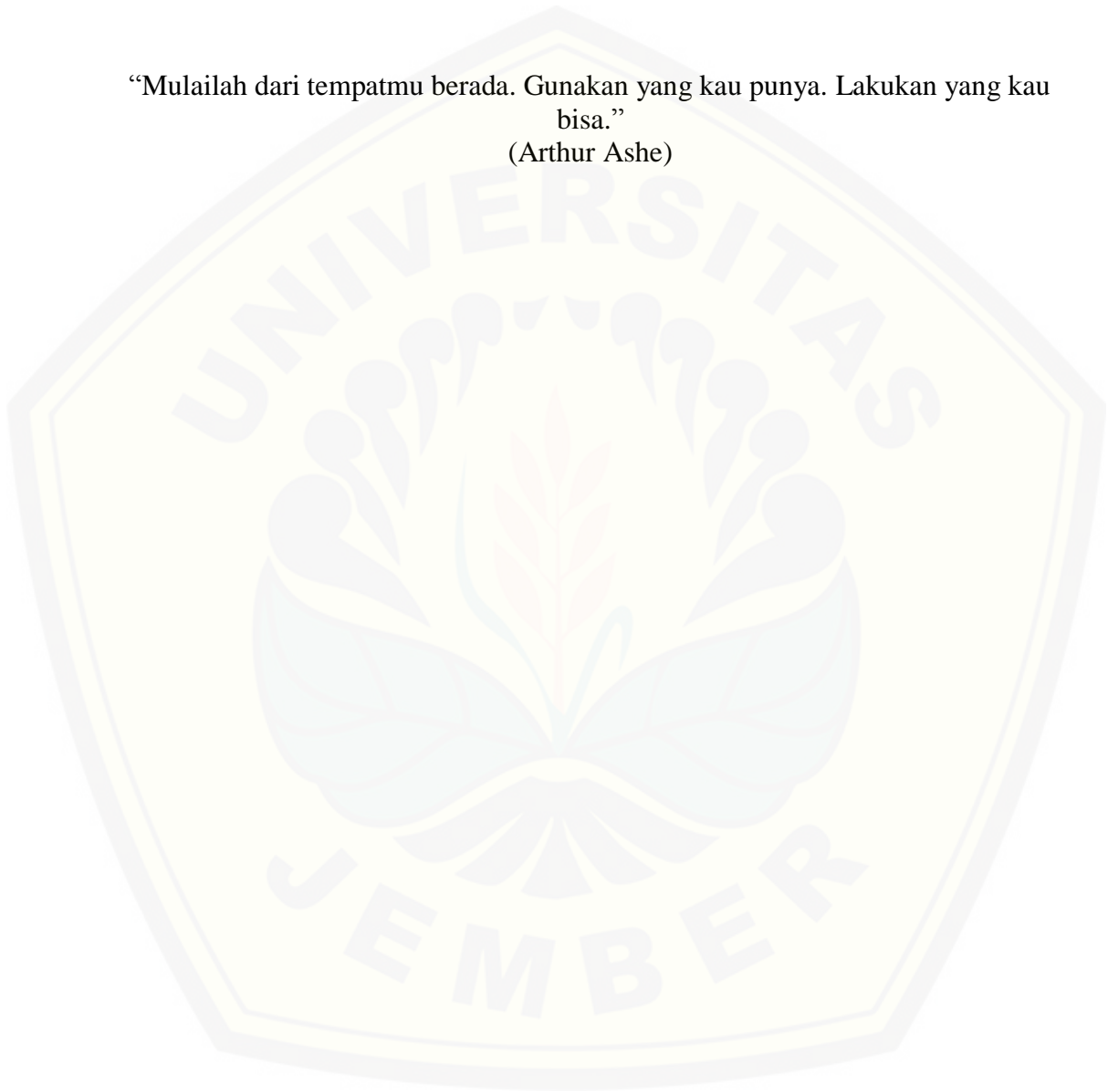
1. Babah Suyoto, Mama Masitah, Kakak Revy Wuyungsari, Adek Vivi Retnosari dan Rista Agata Vury;
2. Para guru sejak Taman Kanak-kanak hingga Sekolah Menengah dan para dosen di Perguruan Tinggi;
3. Almamater tercinta, Fakultas Farmasi Universitas Jember.



MOTTO

“Kamu adalah tokoh utama dalam kehidupanmu sendiri. Maka berhentilah menjadi orang lain.”
(Mob Psycho 100 TV Series 2016)

“Mulailah dari tempatmu berada. Gunakan yang kau punya. Lakukan yang kau bisa.”
(Arthur Ashe)



PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Diva Rochayati

NIM : 152210101078

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa karya ilmiah yang berjudul “PENGARUH PEMBERIAN SARI BUAH MARKISA KUNING (*Passiflora edulis* var. *flavicarpa*) TERHADAP KADAR KOLESTEROL TOTAL DAN TRIGLISERIDA MENCIT DIABETES YANG DIINDUKSI ALOKSAN” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang sudah saya sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada institusi mana pun, dan bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini 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, 06 November 2019

Yang menyatakan,



Diva Rochayati

NIM 152210101078

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “PENGARUH PEMBERIAN SARI BUAH MARKISA KUNING (*Passiflora edulis* var. *flavicarpa*) TERHADAP KADAR KOLESTEROL TOTAL DAN TRIGLISERIDA MENCIT DIABETES YANG DIINDUKSI ALOKSAN” karya Diva Rochayati telah diuji dan disahkan pada:

hari, tanggal : 06 November 2019

tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Dosen Pembimbing Utama

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

Dosen Pembimbing Anggota

Ika Puspita D, S.Farm., M.Biomed., Apt.
NIP 198406132008122001

Dosen Penguji I

Dr. Fifteen A. F, S.Farm., Apt., M.Farm.
NIP 198204152006042002

Dosen Penguji II

Fransiska Maria C, S.Farm., M.Farm., Apt.
NIP 198404062009122008

Mengesahkan
Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember,

Lesty Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm.
NIP 197604142002122001

RINGKASAN

Pengaruh Pemberian Sari Buah Markisa Kuning; Diva Rochayati; 152210101078; 2019; 76 halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Diabetes melitus merupakan sekelompok gangguan metabolisme yang ditandai dengan hiperglikemia dan kelainan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein. Diabetes disebabkan karena kerusakan pada sel β -pankreas atau resistensi insulin. Kondisi diabetes melitus yang tidak terkontrol dapat menyebabkan komplikasi, salah satunya komplikasi penyakit kardiovaskuler. Komplikasi penyakit kardiovaskuler dikaitkan dengan gangguan metabolisme lipid yang mengakibatkan terbentuknya plak dan sumbatan pada pembuluh darah yang dapat menyebabkan aterosklerosis. Salah satu faktor risiko utama aterosklerosis adalah dislipidemia. Dislipidemia merupakan kelainan lipid yang ditandai dengan peningkatan kadar kolesterol LDL (*Low Density Lipoprotein*), peningkatan serum trigliserida, dan penurunan HDL (*High Density Lipoprotein*). Markisa kuning (*Passiflora edulis* var. *flavicarpa*) merupakan salah satu buah yang memiliki aktivitas sebagai antioksidan yang dapat memperbaiki profil lipid. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian sari buah markisa kuning dengan dosis 40 ml/kgBB, 50 ml/kgBB dan 60 ml/kgBB terhadap kadar kolesterol total dan trigliserida mencit diabetes yang diinduksi aloksan.

Jenis penelitian adalah *true experimental laboratories* dengan rancangan penelitian *pre* dan *post test*. Hewan coba yang digunakan adalah mencit jantan galur Balb-C sebanyak 24 ekor yang terbagi dalam 6 kelompok perlakuan yaitu, kelompok normal, kontrol (-), kontrol (+), sari buah markisa kuning dosis 40 mg/kgBB, sari buah markisa kuning dosis 50 mg/kgBB, dan sari buah markisa kuning dosis 60 mg/kgBB. Masing-masing dosis sari buah markisa kuning dibagi dalam 2 kali pemberian dalam sehari. Perlakuan terhadap hewan coba dilakukan selama 14 hari, hari ke-0 dihitung saat hewan coba dinyatakan diabetes dengan kadar glukosa ≥ 200 mg/dl setelah diinduksi aloksan. Darah hewan coba diambil pada hari ke-0 untuk pengukuran *pre test* dan pada hari ke-15 untuk pengukuran *post test*. Penurunan kadar kolesterol total dan trigliserida darah mencit dilihat dari presentase penurunan kadar pada hari ke-0 (*pre test*) dan pada hari ke-15 (*post test*).

Hasil penelitian ini menunjukkan rata-rata penurunan kadar kolesterol total dan trigliserida mencit pada keenam kelompok perlakuan berbeda secara signifikan. Kelompok kontrol positif dan kelompok perlakuan berbagai dosis memiliki perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) dengan kelompok negatif pada data kolesterol total maupun trigliserida. Hal tersebut menunjukkan bahwa metformin dan pemberian sari buah markisa kuning dapat menurunkan kadar kolesterol total dan trigliserida darah mencit diabetes yang diinduksi aloksan.

Pada pengukuran penurunan kolesterol total dan trigliserida, kelompok perlakuan dosis 40 mg/kgBB, 50 mg/kgBB, dan 60 mg/kgBB (terbagi dalam 2 kali pemberian) berbeda signifikan ($p < 0,05$) dengan kelompok kontrol positif. Hal itu menunjukkan bahwa sari buah markisa memiliki efek antidiabetes namun tidak sebaik pemberian metformin. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian sari buah markisa kuning memiliki kemampuan untuk menurunkan kadar kolesterol total dan trigliserida darah mencit diabetes yang diinduksi aloksan.



PRAKATA

Puji syukur kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Pengaruh Pemberian Sari Buah Markisa Kuning (*Passiflora edulis* var. *Flavicarpa*) Terhadap Kadar Kolesterol Total dan Trigliserida Mencit Diabetes yang Diinduksi Aloksan”. Skripsi ini disusun guna memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan studi di Fakultas Farmasi (S1) dan gelar Sarjana Farmasi.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis menyampaikan terima kasih kepada:

1. Allah SWT, atas izin dan pertolongan-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi untuk mencapai gelar sarjana;
2. Ibu Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm. selaku dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember atas persetujuannya untuk memulai skripsi ini;
3. Ibu Diana Holidah, S.F., M.Farm., Apt. selaku Dosen Pembimbing Utama dan Ibu Ika Puspita Dewi, S.Farm., M.Biomed., Apt. selaku Dosen Pembimbing Anggota yang telah bersedia meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan, perhatian, dan waktunya dalam menyelesaikan skripsi ini;
4. Ibu Dr. Fifteen Aprila Fajrin, S.Farm., Apt., M.Farm. selaku Dosen Penguji I dan Ibu Fransiska Maria Christianti, S.Farm., M.Farm., Apt. selaku Dosen Penguji II yang telah memberi saran dan kritik dalam skripsi ini;
5. Ibu Indah Yulia Ningsih., S.Farm., M.Farm., Apt. selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah membimbing penulis selama masa perkuliahan;
6. Mbak Dini dan Mbak Indri selaku teknisi Laboratorium Farmakologi yang sangat membantu dalam penelitian ini;
7. Babah Suyoto dan Mama Masitah, Kakak Revy Wuyungsari, Roseno, Alm. Nahdirotul Ulfa, Adek Vivi Retnosari dan Rista Agata Vury yang selalu

memberikan doa, dukungan, motivasi, inspirasi, yang tiada hentinya selalu menghibur dalam suka dan duka;

8. Azharia Mirza dan Dyah Pusparini, sebagai rekan satu tim yang memberikan bantuan, semangat, dan motivasi selama mengerjakan skripsi ini;
9. Teman-teman Fakultas Farmasi angkatan 2015 (Libitum) “*The Power of Togetherness, Bersama Kita Sukses*”, khususnya kelas terbaik yang menemani penulis selama perkuliahan dan dalam proses mengerjakan skripsi ini;
10. Pejuang Lab Biomed (Parlin, Dwi, Huda, Sidqi, Azha, Andre, Rini, Dini, Fitri, Dinda, Doni) yang memberikan semangat selama mengerjakan skripsi ini;
11. Teman-teman KKN Mery, Deni, Aswin, Binsar, untuk kenangan indah selama 45 hari dan teman KKN terspesial (pacar) Ongky Wirawan yang senantiasa menemani dalam proses mengerjakan skripsi ini;
12. Teman-teman dan adek-adekku UKM Inkai Community Universitas Jember yang memberikan semangat selama mengerjakan skripsi ini;
13. Semua pihak yang secara langsung dan tidak langsung berperan membantu menyelesaikan skripsi ini;

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

Jember, 06 November 2019



Divya Rochayati

DAFTAR ISI

PERSEMBAHAN	iii
MOTTO	iv
PERNYATAAN	v
PENGESAHAN	vi
RINGKASAN	vi
PRAKATA	ix
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Diabetes Melitus	5
2.1.1 Definisi Diabetes Melitus.....	5
2.1.2 Klasifikasi Diabetes Melitus	5
2.1.3 Faktor Risiko Diabetes Melitus.....	7
2.1.4 Gejala Diabetes Melitus	7
2.1.5 Komplikasi Diabetes Melitus.....	8
2.2 Dislipidemia pada Diabetes	9
2.2.1 Tinjauan Umum Tentang Hiperlipidemia Pada Diabetes Melitus	9
2.2.2 Kaitan antara Dislipidemia dan Diabetes Melitus.....	11
2.3 Metformin	13
2.4 Aloksan	15
2.5 Markisa Kuning	17
2.5.1 Klasifikasi Markisa Kuning	17
2.5.2 Morfologi	18
2.5.3 Kandungan Kimia dan Manfaat	18

BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN	21
3.1 Jenis Penelitian	21
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian	21
3.3 Penentuan Populasi Sampel	21
3.4 Rancangan Penelitian	22
3.5 Alat dan Bahan	23
3.5.1 Alat	23
3.5.2 Bahan	24
3.6 Variabel Penelitian	24
3.6.1 Variabel Bebas	24
3.6.2 Variabel Terikat	24
3.6.3 Variabel Terkendali	24
3.7 Definisi Operasional	24
3.8 Prosedur Penelitian	25
3.8.1 Pembuatan Sari Buah Markisa Kuning	25
3.8.2 Pembuatan Larutan Aloksan Dosis 210 mg/kgBB	25
3.8.3 Pembuatan Larutan Metformin	25
3.8.5 Perlakuan Hewan Uji	26
3.8.6 Preparasi Sampel Darah	27
3.8.7 Pemeriksaan Kadar Kolesterol Total Darah	27
3.8.8 Pemeriksaan Kadar Trigliserida Darah	27
3.9 Analisis Data	28
3.10 Skema Kerja Penelitian	29
3.10.1 Skema Pembuatan Sari Buah Markisa Kuning	29
3.10.2 Prosedur Penelitian Pengaruh Pemberian Sari Buah Markisa Kuning terhadap Kadar Kolesterol Total dan Trigliserida Darah	30
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	31
4.1 Hasil dan Analisis Data	31
4.1.1 Pembuatan Sari Buah Markisa Kuning	31
4.1.2 Pengukuran Kadar Glukosa Darah	31
4.1.3 Pengukuran Kadar Kolesterol Total dan Trigliserida	32
4.2 Pembahasan	35

BAB 5. PENUTUP	41
5.1 Kesimpulan	41
5.2 Saran	41
DAFTAR PUSTAKA	42
Lampiran 3.1 Hasil Determinasi Markisa Kuning	48
Lampiran 3.2 Hasil Uji Etik	49
Lampiran 3.3 Perhitungan Dosis Aloksan 210 mg/kgBB	50
Lampiran 3.4 Perhitungan dosis metformin 850 mg/kgBB	50
Lampiran 3.5 Perhitungan dosis sari buah markisa kuning	51
Lampiran 4.2 Data Kolesterol Total	52
Lampiran 4.3 Data Trigliserida	53
Lampiran 4.4 Hasil Uji Analisis Kolesterol Total	54
Lampiran 4.5 Hasil Uji Analisis Trigliserida	56
Lampiran 4.6 Dokumentasi Penelitian	59
DAFTAR PUSTAKA	31

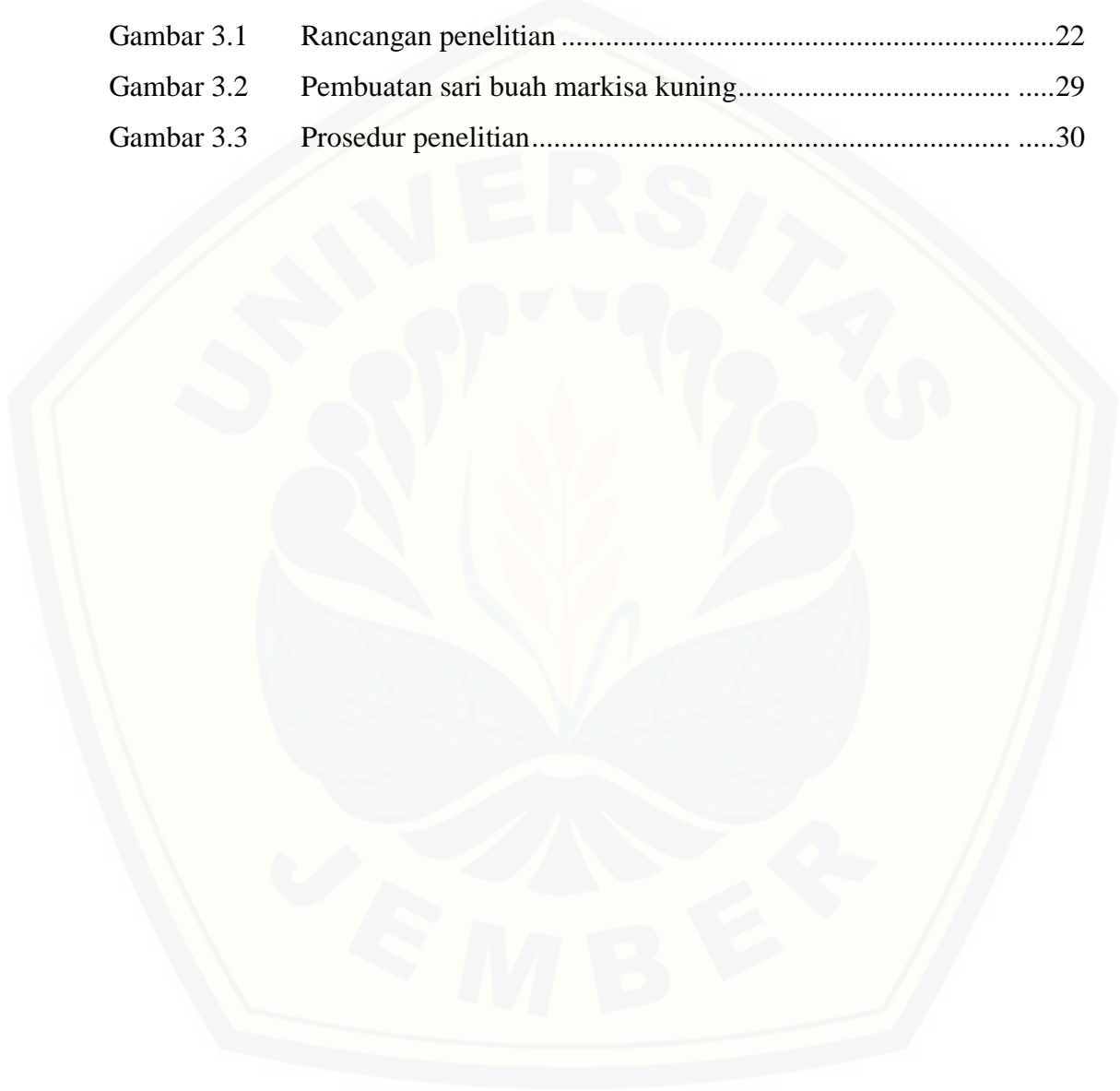
DAFTAR TABEL

Tabel 4. 1 Kadar glukosa darah <i>pre-test</i> dan <i>post-test</i>	32
Tabel 4. 2 Kadar kolesterol total dan trigliserida.....	33
Tabel 4. 3 Penurunan kadar kolesterol total dan trigliserida.....	34



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Mekanisme dislipidemia dan resistensi insulin	12
Gambar 2.2	Struktur kimia metformin	14
Gambar 2.3	Struktur kimia aloksan.....	16
Gambar 3.1	Rancangan penelitian	22
Gambar 3.2	Pembuatan sari buah markisa kuning.....	29
Gambar 3.3	Prosedur penelitian.....	30



BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) merupakan gangguan metabolisme yang bersifat heterogen yang ditandai dengan hiperglikemia kronis (Kerner dan Bruckel, 2014). DM terjadi akibat meningkatnya kadar glukosa darah karena menurunnya sekresi insulin pada pankreas dan menurunnya kemampuan kerja insulin (IDF, 2017). DM dibedakan menjadi beberapa tipe antara lain DM tipe 1, DM tipe 2 dan DM gestasional (DiPiro dkk., 2015). DM tipe 1 terjadi karena adanya kerusakan sel β pankreas yang dimediasi secara autoimun sehingga menyebabkan tubuh kekurangan hormon insulin (Wells dkk., 2015). DM tipe 2 ditandai dengan terjadinya defisiensi insulin oleh pankreas dan menurunnya sensitivitas reseptor terhadap insulin (ADA, 2018). DM gestasional adalah keadaan diabetes atau intoleransi glukosa yang muncul hanya pada masa kehamilan (ADA, 2017). Gejala umum yang dialami oleh penderita diabetes yaitu poliuria (banyak kencing), polidipsia (banyak minum), polifagia (banyak makan), dan penurunan berat badan (Purnamasari, 2009).

Atlas diabetes edisi ke-8 dari *International Diabetes Federation* (IDF) (2017) menyatakan bahwa prevalensi penderita diabetes di seluruh dunia akan terus mengalami peningkatan. Penderita diabetes dengan usia 20-64 tahun pada tahun 2017 yaitu sebesar 327 juta jiwa dan akan meningkat pada tahun 2045 menjadi 438 juta jiwa, sedangkan penderita diabetes dengan usia 65-79 tahun pada tahun 2017 yaitu sebesar 98 juta jiwa dan akan meningkat pada tahun 2045 menjadi 191 juta jiwa (IDF, 2017). Data dari Riskesdas (2018) menyebutkan prevalensi DM di Indonesia mengalami peningkatan sebesar 5% dari tahun 2013 ke tahun 2018. Prevalensi terbesar DM di Indonesia menurut provinsi yaitu dipegang oleh DKI Jakarta dengan prevalensi sebesar 3,4% pada tahun 2018, sedangkan prevalensi terendah yaitu pada provinsi NTT sebesar 0,9%.

DM merupakan sekelompok gangguan metabolisme yang ditandai dengan hiperglikemia dan kelainan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein (Wells

dkk., 2015). Insulin merupakan salah satu hormon yang mempengaruhi metabolisme lemak yang berperan sebagai penghambat aksi *Lipase Sensitive Hormone* (LSH) di jaringan adiposa (Qaid dan Abdelrahman, 2016). LSH di jaringan adiposa akan mengkatalisis pemecahan trigliserida yang disimpan menjadi gliserol dan asam lemak yang kemudian memasuki sirkulasi sistemik (Barrett dkk., 2010). Defisiensi insulin atau resistensi insulin pada penderita DM akan mengakibatkan peningkatan produksi trigliserida di hati karena kerja insulin dalam menghambat aksi LSH menurun. LSH menjadi sangat aktif dan menyebabkan peningkatan pergerakan asam lemak dari sel adiposa ke sirkulasi sistemik, akibatnya terjadi peningkatan trigliserida dan kolesterol total (Hirano, 2018).

Terjadinya hiperglikemia pada penderita DM adalah akibat dari adanya gangguan sintesis dan sekresi insulin, gangguan aksi insulin atau keduanya (Hurtado dan Vella, 2018). Defisiensi insulin akan menyebabkan penyerapan glukosa dalam sel terhambat sehingga menyebabkan metabolisme karbohidrat juga terhambat (Indrowati dan Ariyanto, 2012). Terganggunya metabolisme karbohidrat akan mengakibatkan gangguan pada proses produksi energi. Energi akan didapatkan dari pemecahan zat gizi lain seperti protein dan lemak. Pemecahan pada lemak akan menghasilkan kolesterol yang akan tertimbun di pembuluh darah yang dapat menyebabkan aterosklerosis (Wijayanti dkk., 2014). Salah satu faktor risiko utama aterosklerosis adalah dislipidemia (Anwar, 2004). Dislipidemia merupakan kelainan lipid yang ditandai dengan peningkatan kadar kolesterol LDL (*Low Density Lipoprotein*), peningkatan serum trigliserida, dan penurunan HDL (*High Density Lipoprotein*) (Katz dan Barrett, 2019). Peningkatan kadar kolesterol dapat diturunkan dengan upaya diet rendah kalori dan rendah lemak, aktivitas fisik rutin (olahraga), maupun obat-obatan sintetik untuk dislipidemia (Joddy dkk., 2017).

Pengobatan DM merupakan pengobatan menahun dan seumur hidup (Togubu dkk., 2013). Biaya perawatan kesehatan untuk diabetes diperkirakan akan mengalami peningkatan dari tahun 2017 yaitu sebesar 727 miliar USD menjadi 776 miliar USD pada tahun 2045 (IDF, 2017). Alternatif terapi obat yang

dapat mengatasi kadar glukosa darah sekaligus sekaligus resiko kardiovaskuler pada diabetes terus dikembangkan untuk mendapatkan terapi yang lebih efektif. Salah satu upaya dalam penanganan DM adalah dengan menggunakan tumbuhan herbal sebagai obat alternatif (Togubu dkk., 2013).

Markisa kuning (*Passiflora edulis* var. *flavicarpa*) merupakan salah satu buah yang memiliki kandungan fitokimia dan sifat antioksidan yang dapat digunakan dalam pengobatan dan pencegahan diabetes melitus dan penyakit kardiovaskular (Zas dan John, 2016). Kulit markisa kuning mengandung tinggi pektin (37,37 g/100 g) seperti *cryptoxanthin*, *α-carotene*, *β-carotene*, provitamin A, dan kuersetin (dos Reis dkk., 2018). Markisa yang paling banyak dibudidayakan adalah buah markisa kuning (*Passiflora edulis* var. *flavicarpa*), buah markisa ungu (*Passiflora edulis*) dan buah markisa konyal atau manis (*Passiflora alata*) (Malacrida dan Jorge, 2012). Buah markisa kuning diketahui memiliki kandungan antioksidan yang tinggi bila dibandingkan dengan buah markisa ungu dan buah markisa konyal (dos Reis dkk., 2018).

Buah markisa sudah dimanfaatkan sebagai pengobatan alternatif antidiabetes di beberapa negara seperti Brazil yang menggunakan tepung kulit buah spesies *P. edulis* yang kaya akan pektin untuk pengobatan diabetes (Silva dkk., 2011). Tepung kulit markisa kuning menunjukkan efek positif terhadap sensitivitas insulin dan mampu mengurangi risiko komplikasi kronis pada pasien dengan DM tipe 2 (da Cunha dkk., 2012). Daun markisa yang kaya antioksidan mampu melindungi tubuh dari radikal bebas, termasuk sel kanker (Karsinah dkk., 2010). Jus *P. edulis* mampu meningkatkan kadar HDL dan menurunkan kadar LDL, kolesterol, dan FFA (*Free Fatty Acid*) terhadap profil lipid dan stress oksidatif pada tikus Wistar (de Souza dkk., 2012). Penelitian oleh Muntafiah dkk. (2017) mengemukakan bahwa sari markisa ungu (*P. edulis* var. *edulis*) dapat memperbaiki profil lipid pada tikus model hiperkolesterolemia. Penelitian mengenai aktivitas buah markisa kuning (*Passiflora edulis* var. *flavicarpa*) terhadap kadar kolesterol total dan trigliserida pada diabetes hingga saat ini belum dilakukan. Oleh karena itu, penelitian mengenai potensi sari buah markisa kuning

terhadap kadar kolesterol total dan trigliserida mencit diabetes yang diinduksi aloksan perlu dilakukan.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah yang didapatkan dari latar belakang di atas antara lain:

- 1.2.1 Apakah pemberian sari buah markisa kuning dapat berpengaruh pada kadar kolesterol total dan trigliserida mencit diabetes yang diinduksi aloksan ?
- 1.2.2 Bagaimanakah perbedaan pengaruh pemberian sari buah markisa kuning dengan berbagai varian dosis terhadap kadar kolesterol total dan trigliserida mencit diabetes yang diinduksi aloksan?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah yang diambil, maka dapat diketahui tujuan dari penelitian ini yaitu:

- 1.3.1 Mengetahui pengaruh pemberian sari buah markisa kuning terhadap kadar kolesterol total dan trigliserida mencit diabetes yang diinduksi aloksan.
- 1.3.2 Menentukan perbedaan pengaruh pemberian sari buah markisa kuning dengan berbagai varian dosis terhadap kadar kolesterol total dan trigliserida mencit yang diinduksi aloksan.

1.4 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat membuktikan dan memberikan informasi ilmiah kepada masyarakat bahwa sari buah markisa kuning dapat menurunkan kadar kolesterol total dan trigliserida darah untuk menanggulangi adanya komplikasi pada penyakit diabetes melitus, dan dapat menjadi dasar dikembangkannya obat alternatif terkait pengobatan diabetes melitus.

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus

2.1.1 Definisi Diabetes Melitus

Diabetes adalah penyakit kronis yang terjadi baik ketika pankreas tidak menghasilkan cukup insulin atau ketika tubuh tidak dapat secara efektif menggunakan insulin yang dihasilkan (WHO, 2016). Diabetes melitus (DM) merupakan sekelompok gangguan metabolisme yang ditandai dengan hiperglikemia dan kelainan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein (Wells dkk., 2015). DM adalah istilah umum untuk gangguan metabolisme heterogen yang menjadi penyebab utama hiperglikemia kronis karena tidak adanya produksi insulin atau kurangnya kemampuan kerja insulin (Kerner dan Bruckel, 2014). Hiperglikemia apabila dibiarkan terlalu lama akan menyebabkan kerusakan pada berbagai organ tubuh terutama bagian mata, ginjal, saraf, jantung, dan pembuluh darah (ADA, 2014). Kriteria diagnosis DM yaitu apabila kadar HbA1C 6,5% atau lebih, glukosa plasma puasa 126 mg/dL (7,0 mmol/L) atau lebih, gula darah dua jam/ postprandial 200 mg/dL (11,1 mmol/L) atau lebih, gula darah acak 200 mg/dL (11,1 mmol/L) atau lebih (Wells dkk., 2015).

2.1.2 Klasifikasi Diabetes Melitus

Klasifikasi DM secara umum menurut *International Diabetes Federation* (IDF) (2017) dibagi menjadi tiga jenis utama, yaitu :

a) Diabetes melitus tipe 1

DM tipe 1 biasanya berkembang pada masa anak-anak atau awal dewasa. DM tipe 1 terjadi karena adanya penghancuran sel β pankreas yang dimediasi secara autoimun, hasil dari penghancuran tersebut biasanya akan menyebabkan defisiensi insulin absolut (Wells dkk., 2015). DM tipe 1 menyumbang kurang dari 5%-10% (tergantung pada wilayah dunia) dari semua jenis diabetes yang ada. Diabetes tipe ini terjadi karena adanya kerusakan akut dari tempat penghasil insulin (Sone, 2018). Tubuh akan kekurangan atau bahkan tidak ada hormon

insulin sama sekali apabila kerja pankreas dalam memproduksi insulin terganggu atau bahkan tidak dapat memproduksi insulin. Hal tersebut akan mengakibatkan kerja insulin sebagai kunci agar gula masuk ke dalam sel akan berkurang, sehingga jumlah gula dalam peredaran darah akan menumpuk (Tandra, 2017). Penderita DM tipe 1 memerlukan pemberian insulin setiap hari untuk mengatur jumlah glukosa dalam darah. Jika penderita tidak memiliki jumlah insulin yang cukup maka akan berakibat fatal dan mengancam nyawa (WHO, 2016).

b) Diabetes melitus tipe 2

DM tipe 2 merupakan jenis yang paling sering dijumpai, terhitung 90% dari semua kasus diabetes (IDF, 2017). DM tipe 2 ditandai dengan terjadinya resistensi insulin dan defisiensi insulin relatif (Sone, 2018). Resistensi insulin ditandai dengan peningkatan lipolisis dan produksi asam lemak bebas, peningkatan produksi glukosa hati, dan penurunan penyerapan glukosa otot (Wells dkk., 2015). Sekresi insulin pada DM tipe 2 tetap terjadi tetapi tidak dalam jumlah yang cukup untuk menjaga tingkat glikemik dalam kisaran normal. Penderita DM tipe 2 mengalami penurunan tingkat sekresi insulin sementara permintaan insulin terus meningkat, hal tersebut dikarenakan respon sel-sel tubuh terhadap insulin menurun. Respon yang menurun terhadap insulin ini disebut resistensi insulin dan terjadi dalam berbagai situasi, salah satunya yaitu obesitas (Sone, 2018).

Selain resistensi insulin, DM tipe 2 juga dikaitkan dengan masalah lain yang disebut sindrom metabolik (Kerner dan Bruckel, 2014). Pankreas pada DM tipe 2 masih mampu memproduksi insulin, namun dengan kualitas insulin yang buruk dan tidak dapat berfungsi dengan baik. Akibat dari hal tersebut adalah kadar gula dalam darah pada DM tipe 2 akan meningkat (Tandra, 2017).

c) Diabetes melitus gestasional (*Gestational Diabetes Mellitus/ GDM*)

GDM adalah keadaan diabetes atau intoleransi glukosa yang muncul hanya pada masa kehamilan (ADA, 2017). GDM umumnya terdeteksi pada atau setelah trimester kedua dan ketiga pada masa kehamilan (IDF, 2017). Meskipun kondisi biasanya membaik setelah melahirkan, wanita yang menderita GDM disarankan kontrol diabetesnya agar terhindar dari risiko DM tipe 2 dikemudian

hari (Egan dan Dinneen, 2018). Faktor-faktor risiko dan penanda risiko untuk GDM yaitu usia (semakin tua seorang wanita, semakin tinggi risiko GDM-nya), kelebihan berat badan atau obesitas, penambahan berat badan yang berlebihan selama kehamilan, riwayat keluarga diabetes, pernah mengalami GDM pada kehamilan sebelumnya, pernah melahirkan bayi dalam keadaan mati atau melahirkan bayi dengan kelainan bawaan, dan kelebihan glukosa dalam urin selama kehamilan. Diabetes pada kehamilan dan GDM meningkatkan risiko obesitas di masa depan dan DM tipe 2 pada keturunannya (WHO, 2016).

2.1.3 Faktor Risiko Diabetes Melitus

Peningkatan prevalensi penyakit DM berkaitan dengan beberapa faktor risiko. Faktor risiko untuk DM tipe 1 yaitu meliputi riwayat keluarga, ras (dengan kulit putih berisiko lebih tinggi daripada kelompok ras atau etnis lain), dan infeksi virus tertentu selama masa kecil. Faktor risiko untuk DM tipe 2 lebih beragam dan dibedakan menjadi dua, yaitu yang dapat dimodifikasi dan yang tidak dapat dimodifikasi (Deshpande dkk., 2008). Faktor risiko yang bisa dimodifikasi yaitu seperti gaya hidup, obesitas, berat badan berlebih, hipertensi, dislipidemia, diet tak seimbang, kurangnya olahraga, riwayat toleransi glukosa terganggu (TGT) atau gula darah puasa terganggu (GDP terganggu), dan merokok (Kemenkes RI, 2014). Faktor risiko yang tidak dapat berubah misalnya umur, faktor genetik, pola makan yang tidak seimbang jenis kelamin, status perkawinan, tingkat pendidikan, pekerjaan, aktivitas fisik, kebiasaan merokok, konsumsi alkohol, dan indeks masa tubuh (Fatimah, 2015).

2.1.4 Gejala Diabetes Melitus

Gejala DM dibedakan menjadi dua gejala, yaitu akut dan kronik. Gejala akut DM meliputi polifagia (banyak makan), polidipsia (banyak minum), poliuria (banyak kencing/sering kencing di malam hari), nafsu makan bertambah namun berat badan turun dengan cepat (5-10 kg dalam waktu 2-4 minggu), dan mudah lelah (Fatimah, 2015). Poliuria atau sering kencing terjadi karena gula yang ada akan menarik air keluar jaringan karena ginjal tidak dapat menyerap gula yang berlebihan di dalam darah. Polidipsia atau banyak minum yang terjadi

dikarenakan pasien mengalami poliuria sehingga tubuh akan selalu dalam keadaan haus dan mengakibatkan banyak minum. Penderita kemungkinan mengalami polifagia atau banyak makan selain banyak minum, namun otot tetap kekurangan gula sebagai energi. Jaringan otot yang ada akan dipecah untuk dirubah menjadi energi. Oleh karena itu, berat badan akan menurun meskipun banyak makan (Tandra, 2017). Gejala kronik DM meliputi kesemutan, kulit terasa panas atau seperti tertusuk tusuk jarum, kram, kelelahan, mudah mengantuk, pandangan mulai kabur, gigi mudah goyah dan mudah lepas, kemampuan seksual menurun bahkan pada pria bisa terjadi impotensi, pada ibu hamil sering terjadi keguguran atau kematian janin dalam kandungan atau bayi lahir dengan berat lebih dari 4 kg (Fatimah, 2015).

2.1.5 Komplikasi Diabetes Melitus

Penderita diabetes sangat penting untuk mengontrol gula darah dengan baik, apabila penderita gagal dalam mengontrol gula darahnya maka risiko yang terjadi yaitu akan timbul komplikasi yang mengancam kesehatan dan membahayakan kehidupan (WHO, 2016). Komplikasi dalam diabetes terbagi menjadi dua kelompok besar yaitu komplikasi akut dan komplikasi kronis. Komplikasi akut merupakan keadaan yang bisa menjadi fatal apabila tidak segera ditangani dan terjadi secara mendadak. Contoh komplikasi akut antara lain hipoglikemia, hiperglikemia, dan diabetes ketoasidosis (Tandra, 2017).

Hipoglikemia merupakan keadaan ketika kadar gula darah yang terlalu rendah hingga kurang dari 60 mg/dl dan biasanya terjadi pada diabetes tipe 1 atau tipe 2 yang sedang menjalani pengobatan insulin (ADA, 2016). Namun, hipoglikemia lebih sering terjadi pada penderita DM tipe 1, dan dapat dialami 1-2 kali per minggu. Keadaan ketika kadar gula darah yang terlalu rendah dapat menyebabkan sel-sel otak tidak mendapat pasokan energi sehingga tidak berfungsi bahkan dapat mengalami kerusakan (Fatimah, 2015).

Hiperglikemia adalah apabila kadar gula darah meningkat secara tiba-tiba dan dapat berkembang menjadi keadaan metabolisme yang berbahaya, antara lain ketoasidosis diabetik, Koma Hiperosmoler Non Ketotik (KHNK) dan kemolakto asidosis (Fatimah, 2015). Gejala yang muncul pada penderita hiperglikemia

biasanya poliuria, polidipsia, penurunan berat badan, kadang-kadang dengan polifagia, dan penglihatan kabur. Keadaan hiperglikemia kronis biasanya disertai dengan peningkatan kerentanan terhadap infeksi (ADA, 2010).

Komplikasi kronis merupakan keadaan yang kadang tidak diketahui tapi kemudian akan berkembang menjadi keadaan yang membahayakan dan terjadi secara perlahan. Contoh komplikasi kronis misalnya komplikasi pada saraf, mata, jantung, ginjal, dan pembuluh darah (Tandra, 2017). Komplikasi kronis dibagi menjadi dua yaitu mikrovaskuler dan makrovaskuler (Sone, 2018). Komplikasi makrovaskuler yang umum berkembang pada penderita DM adalah trombotik otak (pembekuan darah pada sebagian otak), penyakit jantung koroner (PJK), gagal jantung kongestif, dan stroke (Fatimah, 2015), penyakit kardiovaskuler (CVD/ *Cardiovascular Disease*), dan penyakit arteri perifer (PAD/ *Perifer Arteri Disease*) (Sone, 2018). Komplikasi mikrovaskuler, antara lain retinopati, nefropati, dan neuropati (Sone, 2018).

2.2 Dislipidemia pada Diabetes

2.2.1 Tinjauan Umum Tentang Hiperlipidemia Pada Diabetes Melitus

Lemak tubuh atau lipid merupakan senyawa organik yang tidak larut air yang memiliki banyak fungsi normal yaitu sebagai energi, ko-faktor enzim, hormon, dan penghantaran intraseluler (Karam dkk., 2017). Lipid dalam tubuh mencakup kolesterol, fosfolipid, dan trigliserida (TG) yang bisa didapatkan dari produk hewani dan bisa dibentuk oleh tubuh (Jim, 2013). Fungsi utama TG adalah untuk menyimpan energi dalam sel otot dan adiposa, sedangkan fungsi kolesterol merupakan konstituen dari membran sel, steroid, asam empedu, dan *molecule signal*. TG dan kolesterol lipid merupakan hal yang penting secara fisiologis, namun apabila kadarnya berlebihan akan berkontribusi secara aktif terhadap perkembangan penyakit kardiovaskular (Badimon dan Chiva-Blanch, 2019).

Sifat lipid adalah tidak larut dalam air, sehingga pengangkutan lemak dalam aliran darah membutuhkan bantuan. Oleh sebab itu, lipid diangkut dalam darah dalam bentuk kompleks kombinasi antara lipid dan protein yang dikenal

sebagai lipoprotein (Jim, 2013). Lipoprotein adalah partikel yang mengandung trigliserida, fosfolipid, kolesterol dan protein amfipatik yang disebut apolipoprotein. Lipoprotein terbagi menjadi empat jenis utama yaitu kilomikron, lipoprotein densitas sangat rendah (VLDL/ *Very Low Density Lipoprotein*), lipoprotein densitas rendah (LDL/ *Low Density Lipoprotein*), dan lipoprotein kepadatan tinggi (HDL/ *High Density Lipoprotein*) (Karam dkk., 2017). Pengangkutan lipid atau metabolisme lipid dibagi menjadi 2 jalur utama yaitu eksogen, dan endogen (Barrett dkk, 2010). Berikut penjelasan mengenai kedua jalur tersebut, yaitu:

1) Eksogen

Jalur eksogen digunakan untuk memproses lipid tubuh yang berasal dari makanan. Trigliserida (TG) dan kolesterol dalam jalur eksogen dikemas ke dalam kilomikron dalam sel epitel usus. TG dalam usus kemudian dihidrolisis oleh lipase pankreas dan lipase usus menjadi asam lemak bebas dan monogliserida, sedangkan kolesterol akan mengalami esterifikasi menjadi kolesterol ester (Jim, 2013), kemudian dilepaskan ke sistem limfatik dan memperoleh apolipoprotein (Apo) B dan masuk ke sirkulasi. ApoB dalam sirkulasi kemudian akan menghasilkan ApoC-II, ApoC-III dan ApoE pada konsentrasi yang berbeda. ApoC-II dikenali oleh jaringan adiposa dimana TG dalam kilomikron dihidrolisis oleh lipoprotein lipase (LPL) menjadi asam lemak bebas (*Free Fatty Acid/ FFA*) (Remmerie dan Scott, 2018). Asam lemak bebas masuk ke dalam sel otot yang kemudian digunakan untuk produksi energi, atau masuk ke dalam sel adiposit yang nantinya akan diesterifikasi kembali menjadi trigliserida untuk disimpan. Partikel-partikel yang tersisa (sisa-sisa kilomikron) akan dibawa kembali ke HDL dan dikenali oleh reseptor hepatic spesifik yang dengan cepat mengeluarkannya dari sirkulasi dengan endositosis. Kolesterol yang ditemukan dalam sisa-sisa kilomikron dapat digunakan untuk lipoprotein (VLDL), untuk pembentukan asam empedu, atau disimpan sebagai ester kolesterol (Karam dkk., 2017).

2) Endogen

Jalur endogen digunakan untuk sintesis trigliserida dan kolesterol di hati dalam bentuk VLDL yang dikumpulkan dengan ApoB, kemudian VLDL akan

dihidrolisis dalam jaringan lemak oleh LPL menjadi IDL (*Intermediate Density Lipoprotein*) dan asam lemak bebas. IDL kemudian dihidrolisis oleh lipase hati menjadi LDL (Remmerie dan Scott, 2018). Beberapa lipoprotein yang terbentuk, salah satunya yaitu LDL yang merupakan lipoprotein yang paling banyak mengandung kolesterol yaitu sekitar 70% kolesterol plasma total, 75% lipid (35% kolesterol ester, 10% kolesterol bebas, 10% trigliserida, 20% fosfolipid) dan 25% protein (Jim, 2013). LDL yang mengandung kolesterol dan lipid kemudian akan bersirkulasi dalam darah dan berikatan dengan reseptor spesifik yang didistribusikan secara luas ke seluruh jaringan untuk menghasilkan kolesterol yang dapat digunakan untuk sintesis hormon steroid dan membran sel serta untuk metabolisme hati (Karam dkk., 2017).

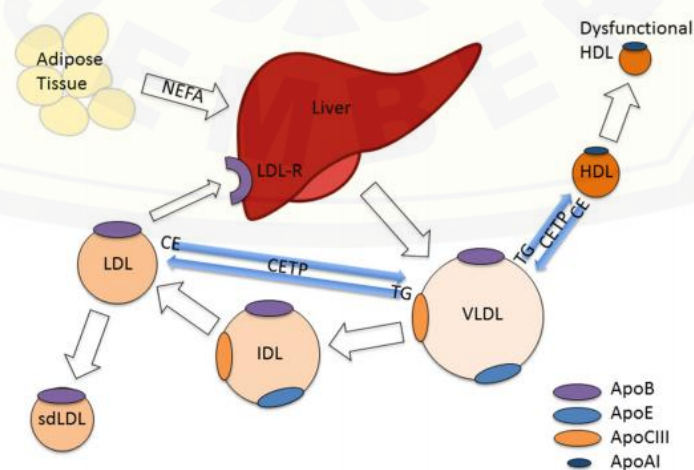
2.2.2 Kaitan antara Dislipidemia dan Diabetes Melitus

Dislipidemia adalah gangguan utama metabolisme lipid yang ditandai oleh perubahan kuantitatif atau kualitatif dalam lipoprotein plasma. Perubahan kuantitatif mengacu pada peningkatan atau penurunan konsentrasi lipoprotein plasma. Perubahan kualitatif berkaitan dengan gangguan kuantitatif yang dapat mempengaruhi lipoprotein plasma (Núñez-Cortes dan Pérez, 2018). Dislipidemia merupakan kelainan lipoprotein yang bisa berkembang menjadi aterosklerosis. Kelainan lipid tersebut ditandai dengan peningkatan kadar LDL, peningkatan serum trigliserida, dan penurunan HDL (Katz dan Barrett, 2019). Dislipidemia bisa terjadi pada DM tipe 1 yang tidak diobati atau tidak dilakukan kontrol glikemik yang ketat, nefropati, adipositas sentral, atau adanya HTG (hipertrigliseridemia). Dislipidemia bisa terjadi pada DM tipe 2 bahkan dengan kontrol glikemik yang baik. Namun, sekitar 70-80% dislipidemia terjadi pada penderita DM tipe 2 yang dikaitkan dengan meningkatnya risiko CVD (Subramanian dan Chait, 2018).

Penderita DM tipe 2 umumnya mengalami resistensi insulin dan defisiensi insulin relatif (Wells dkk., 2015). Resistensi insulin yang terjadi dapat menyebabkan banyak kelainan pada lipid, antara lain yaitu peningkatan kolesterol total, VLDL, dan trigliserida, lipid postprandial berlebih, penurunan HDL, partikel LDL menjadi lebih padat (Dhoj dkk., 2017). Terjadinya resistensi insulin

akan mengurangi aktivitas lipoprotein lipase dalam jaringan adiposa dan otot, sehingga kerja insulin dalam menekan sintesis trigliserida dan sekresi insulin menurun (Schofield dkk., 2016).

Defisiensi insulin atau resistensi insulin akan mengaktifkan *Lipase Sensitive Hormone* (LSH) yang meningkatkan pelepasan NEFA (*Non-Esterified Fatty Acids*) dari trigliserida yang disimpan dalam jaringan adiposa. Tingkat NEFA yang bersirkulasi tinggi meningkatkan produksi trigliserida di hati dan berkaitan dengan peningkatan sekresi apolipoprotein B (apoB) (Gambar 2.1)(Schofield dkk., 2016). Asam lemak ini kemudian mencapai hati dan menstimulasi sekresi apolipoprotein B (apoB-100) yang membentuk rangka dengan TG untuk membentuk VLDL yang kemudian menjadi TRL (*Trigliserida Rich Lipoproteins*)/ VLDL yang kaya akan TG (Nelson dkk., 2017). Hal tersebut akan menimbulkan kecenderungan untuk terjadinya hipertrigliseridemia. Selain itu, pada penderita DM tipe 2 akan mengalami peningkatan sekresi apoB-48 usus, peningkatan level apoC-III, penghambatan LPL, peningkatan ekspresi MTP (*Microsomal Transfer Protein*) usus, dan berkurangnya sekresi normal kilomikron postprandial oleh insulin. Gangguan yang terjadi pada pembersihan kilomikron akan menyebabkan meningkatnya produksi kilomikron. Hal tersebut terjadi karena berkurangnya aktivitas LPL, dan peningkatan kadar apoC-III plasma. Peningkatan produksi kilomikron pada DM2 mengakibatkan terjadinya hiperlipidemia postprandial (Subramanian dan Chait, 2018).



Gambar 2.1 Mekanisme dislipidemia dan resistensi insulin (Schofield dkk., 2016)

ApoB-100 yang telah disekresikan pada saat terjadi resistensi insulin kemudian mengalami lipidasi oleh MTP untuk membentuk pra-VLDL. VLDL kemudian mengalami penambahan TG dengan jumlah yang banyak untuk sekresi VLDL (Subramanian dan Chait, 2018). TG dalam VLDL kemudian ditukar dengan kolesterol ester (*cholesteryl ester/ CE*) dalam HDL pada transfer protein kolesterol ester (*cholesteryl ester transfer protein/ CETP*). Interaksi ini menghasilkan partikel sisa VLDL yang kaya TG dan partikel HDL kaya TG akan berkurang. Partikel-partikel HDL tersebut akan mengalami penurunan fungsi dan cenderung menjadi katabolisis yang akan menghilangkan efek antioksidan dan anti-inflamasi HDL. Selanjutnya adanya VLDL pada proses transfer protein kolesterol ester akan menyebabkan transfer TG ke LDL sebagai pengganti kolesterol ester. LDL yang kaya TG akan mengalami hidrolisis oleh lipase hepatic, yang menghasilkan LDL densitas rendah (*small density LDL/ sdLDL*) (Nelson dkk., 2017).

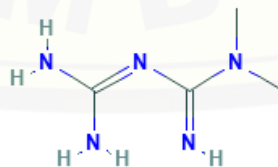
Transfer silang yang terjadi akan mempengaruhi peningkatan kadar trigliserida dan menyebabkan HDL rentan mengalami kerusakan. Konsekuensi dari hal tersebut adalah adanya partikel-partikel HDL dan LDL yang akan menipis dan terkuras. Dengan demikian, kadar kolesterol HDL akan menurun dan efek lebih lanjut yaitu berkurangnya aktivitas lipoprotein lipase (Schofield dkk., 2016). Pemaparan diatas memberikan kesimpulan bahwa DM dan dislipidemia memiliki keterkaitan satu sama lain. Penelitian Garg dkk. (2014) menyebutkan bahwa dari semua subjek laki-laki dan perempuan penderita diabetes memiliki nilai rata-rata gula darah puasa, kadar kolesterol, trigliserida dan kolesterol LDL lebih tinggi daripada kelompok nondiabetes, dan nilai kolesterol HDL lebih rendah daripada non-diabetes (Garg dkk., 2014).

2.3 Metformin

Metformin (*1,1-dimethylbiguanide*) memiliki rumus struktur $C_4H_{11}N_5$ dengan berat molekul 129,167 g/mol merupakan agen antidiabetes golongan biguanidin (Gambar 2.2) (PubChem, 2019a). Indikasinya adalah untuk

manajemen terapi diabetes melitus tipe 2 (tidak tergantung insulin) yang digunakan sebagai monoterapi ketika hiperglikemia. Penggunaan metformin pada orang dewasa dapat digunakan bersamaan dengan sulfonilurea atau insulin untuk meningkatkan kontrol glikemik (Aberg dkk., 2009). Metformin merupakan agen farmakologis oral yang tidak hanya mengurangi diabetes tipe 2 dan risiko kardiovaskular, tetapi juga menurunkan berat badan (Malin dan Kashyap, 2014). T_{max} obat setelah pemberian per oral dapat dicapai dalam 2 jam 30 menit. Konsentrasi *steady-state* plasma dicapai dalam 24-48 jam dengan waktu paruh 2,7-4 jam (Bouchoucha dkk., 2011). Metformin diekskresikan dalam urin dalam bentuk tidak berubah (sekresi aktif), sebagian besar hanya ditemukan dalam tinja (Aberg dkk., 2009).

Mekanisme kerja metformin adalah menurunkan glukoneogenesis dan meningkatkan penggunaan glukosa di jaringan. Metformin akan bekerja secara efektif jika pankreas masih berfungsi (BPOM, 2015). Metformin memiliki efek antihiperglikemia dengan mengurangi basal dan glukosa darah postprandial. Efek dari metformin tidak termasuk merangsang sekresi insulin sehingga tidak menyebabkan hipoglikemia (Bouchoucha dkk., 2011). Metformin dapat meningkatkan sensitivitas insulin pada jaringan hati dan perifer (otot), memungkinkan peningkatan penyerapan glukosa. Dosis awal penggunaan metformin dimulai dengan 500 mg dua kali sehari secara per oral, kemudian ditingkatkan 500 mg per minggu hingga mencapai batas toleransi (2500 mg/hari) (Wells dkk., 2015).



Gambar 2.2 Metformin (PubChem, 2019)

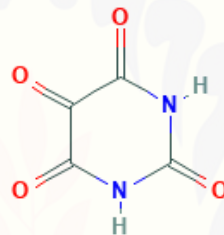
Efek samping penggunaan metformin salah satunya adalah gangguan pada pencernaan antara lain diare, mual, perut kembung, sakit perut dengan kram, pembengkakan perut, *dysgeusia*, muntah, konstipasi, *dyspepsia* (Bouchoucha dkk., 2011). Metformin dapat menyebabkan asidosis laktat yang banyak terjadi pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal. Oleh karena itu tidak disarankan untuk digunakan pada penderita gangguan fungsi ginjal (BPOM, 2015). Metformin juga dapat menyebabkan penurunan berat badan dikarenakan dapat menyebabkan nafsu makan berkurang (Malin dan Kashyap, 2014). Penelitian Joddy dkk. (2017) menemukan sebanyak 39,13% pasien menerima terapi obat anti diabetes golongan biguanid yaitu metformin yang dibandingkan dengan obat anti diabetes lainnya (glibenklamid, glimepirid, dan terapi insulin). Penelitian tersebut menyimpulkan bahwa metformin dapat menurunkan kadar glukosa darah tanpa menyebabkan peningkatan berat badan dan lebih kecil kemungkinan untuk terjadinya hipoglikemia (Joddy dkk., 2017).

2.4 Aloksan

Aloksan (*2,4,5,6-tetraoxypyrimidine*) dengan rumus molekul $C_2H_2N_2O_4$ (Gambar 2.3) dan berat molekul 142,07 g/mol (PubChem, 2019). Aloksan memiliki dua efek patologis yaitu secara selektif mampu menghambat sekresi insulin dari sel β , dan mampu menyebabkan diabetes melalui pembentukan ROS yang menghasilkan sel nekrosis pada sel β (Zhou dkk., 2017). Aloksan merupakan turunan siklik urea, yang merupakan agen diabetogenik yang sangat efektif digunakan sebagai induksi diabetes untuk eksperimen (Furman, 2016).

Mekanisme kerja aloksan sama dengan mekanisme diabetes dalam penghancuran sel β pankreas dengan dosis yang sesuai. Mekanisme kerja aloksan selektif hanya pada sel β dan menghasilkan efek minimal pada struktur lain. Umumnya induksi aloksan digunakan pada hewan coba seperti tikus, kelinci, dan anjing dengan tujuan untuk mengalami diabetes karena kekurangan produksi insulin (Furman, 2016). Aloksan memiliki sifat sangat tidak stabil dan bersifat hidrofilik yang tidak sampai menembus lapisan lipid membran plasma. Aloksan

memiliki waktu paruh yang pendek sehingga dalam air akan mudah terurai dalam bentuk asam aloksanat non-diabetogenik (Lenzen, 2008). Aloksan memiliki waktu paruh pada pH netral dan suhu 37°C adalah sekitar 1,5 menit dan akan lebih lama apabila pada suhu yang lebih rendah. Dosis aloksan yang diperlukan untuk menginduksi diabetes tergantung pada spesies hewan, rute pemberian dan status gizi. Dosis intravena yang paling sering digunakan untuk menginduksi diabetes pada tikus adalah 65 mg/kgBB. Pemberian secara intraperitoneal atau subkutan akan efektif apabila dosis ditingkatkan 2-3 kali lebih tinggi. Pemberian induksi aloksan pada hewan yang berpuasa lebih efektif (Szkudelski, 2001).



Gambar 2.3 Aloksan (PubChem, 2019)

Aloksan memiliki dua efek patologis yang berbeda, yaitu aloksan secara selektif menghambat sekresi insulin yang diinduksi glukosa melalui penghambatan spesifik glukokinase, sensor glukosa sel β , dan menyebabkan keadaan diabetes yang bergantung pada insulin (DM tipe 1) melalui kemampuannya untuk memicu pembentukan ROS, dan menghasilkan nekrosis sel-sel β selektif (Lenzen, 2008). Mekanisme kerja aloksan dapat menimbulkan stress oksidatif. Aloksan yang masuk ke dalam sel β pankreas akan tereduksi menjadi asam dialurat yang nantinya akan teroksidasi kembali menjadi aloksan. Proses tersebut akan membentuk senyawa radikal peroksida yang dapat melepaskan ion Fe^{3+} yang kemudian akan direduksi menjadi ion Fe^{2+} (Szkudelski, 2001).

Ion Fe^{2+} akan mengakibatkan terbentuknya senyawa hidrogen peroksida yang membentuk radikal hidroksil (OH^\cdot) yang sangat reaktif. Radikal tersebut

nantinya akan menimbulkan gangguan pada metabolisme sel. Peningkatan radikal hidroksil yang sangat reaktif dan adanya kerusakan metabolisme sel tersebut dapat mengakibatkan kerusakan pada sel β pankreas. Aloksan akan menyebabkan peningkatan konsentrasi ion kalsium bebas pada sel β Langerhans pada keadaan homeostatis. Influx kalsium tersebut akan menyebabkan depolarisasi sel β Langerhans yang akan membuka kanal kalsium dan masuknya ion kalsium semakin bertambah. Kondisi tersebut menyebabkan konsentrasi insulin meningkat signifikan dan terganggunya sensitivitas insulin perifer dalam waktu singkat (Szkudelski, 2001).

2.5 Markisa Kuning

2.5.1 Klasifikasi Markisa Kuning

Buah markisa termasuk dalam buah *dicotyledonous* dengan family *Passifloraceae*. Secara umum buah markisa (*Passiflora edulis* Sims) dibagi menjadi 2 jenis, yaitu markisa ungu (*Passiflora edulis* var.*edulis*) dan markisa kuning (*Passiflora edulis* var.*flavicarpa*) (Li dkk., 2011). Markisa yang paling banyak dibudidayakan adalah buah markisa kuning (*Passiflora edulis* var. *flavicarpa*), buah markisa ungu (*Passiflora edulis*) dan buah markisa konyal atau manis (*Passiflora alata*) (Malacrida dan Jorge, 2012). Brazil merupakan negara penghasil buah markisa kuning (*Passiflora edulis* var.*flavicarpa*) terbesar di dunia (Silva dkk., 2015). Markisa kuning dapat dijumpai di daerah dataran rendah di Indonesia seperti di daerah Pelabuhan Ratu, Sukabumi, Bogor (Jawa Barat), dan Simalungun, Langkat, Medan (Sumatra Utara), serta di beberapa daerah lainnya (Karsinah dkk., 2010).

Menurut *Integrated Taxonomic Information System* (2018), kedudukan taksonomi markisa adalah sebagai berikut :

Kingdom : Plantae
Subkingdom : Viridiplantae
Divisi : Tracheophyta
Subdivisi : Spermatophyta

Kelas	: Magnoliopsida
Ordo	: Malphigiales
Famili	: Passifloraceae
Genus	: <i>Passiflora L.</i>
Spesies	: <i>Passiflora edulis</i>
Varietas	: Flavicarpa

2.5.2 Morfologi

Markisa merupakan tumbuhan semak atau pohon yang hidup menahun dan bersifat merambat atau menjalar hingga sepanjang 10 meter atau lebih dan mampu tumbuh hingga di ketinggian 2000 kaki (Ariharan dkk., 2013). Bentuk daun menjari dengan ukuran daun lebih besar dari markisa ungu yaitu panjang tangkainya 2-4 cm, panjang daun 10-13 cm, dengan lebar 9-12 cm, daun muda berwarna hijau dan tangkai berwarna hijau kecoklatan. Panjang ruas batangnya 7-10 cm, memiliki sulur muda berwarna kecoklatan. Bunga yang dihasilkan berdiameter 7-8 cm dengan mahkota tambahan berbentuk benang dengan panjang kurang lebih 3,5 cm, pangkal bunga berwarna ungu dan ujungnya berwarna putih. Tumbuhan ini mampu berbuah cukup lebat dengan buah muda yang berwarna hijau, sedangkan buah yang sudah masak berwarna kuning muda berbintik putih dengan kulit buah tebal dan agak keras. Buah berbentuk bulat sampai bulat agak lonjong atau oval dengan diameter 5-7 cm, berat sekitar 55-130 gram (Karsinah dkk., 2010).

2.5.3 Kandungan Kimia dan Manfaat

Buah markisa terdiri dari kurang lebih 45% bagian kulit buah dan 55% bagian yang bisa dimakan. Buah markisa mengandung vitamin A, vitamin C, potasium, kalsium, zat besi, fosfat, magesium dalam jumlah tinggi (Ariharan dkk., 2013), tiamin, riboflavin, niasin, kalori (Karsinah dkk., 2010), dan flavonoid. Markisa kuning mengandung serat sebanyak 27% dalam 100 gram buah yang bermanfaat bagi sistem kardiovaskular karena membantu menghilangkan kelebihan kolesterol dan mengurangi kadar kolesterol dalam darah

dengan meningkatkan HDL yang disebut sebagai kolesterol baik dan mengurangi LDL yang disebut sebagai kolesterol jahat (Wijeratnam, 2016).

Markisa juga mengandung nilai gizi yang tinggi seperti glukosa, protein dan sedikit lemak (Ariharan dkk., 2013). Penelitian dos Reis dkk. (2018) menyatakan bahwa dalam daging buah markisa kuning memiliki tingkat keasaman yang tinggi dan mengandung banyak kuersetin dan antioksidan. Penelitian lain yang menggunakan ekstrak cair daun buah markisa kuning juga menunjukkan hasil bahwa daun markisa kuning memiliki kandungan antioksidan yang sangat tinggi (da Silva dkk., 2013). Biji markisa memiliki nilai gizi yang tinggi seperti banyaknya kandungan jumlah protein dan serat (Silva dkk., 2015).

Konsumsi rutin buah markisa mampu meningkatkan fungsi kekebalan tubuh, meningkatkan penglihatan, meningkatkan kesehatan kulit, mengatur keseimbangan cairan dalam tubuh, menurunkan tekanan darah, meningkatkan sirkulasi darah, dan meningkatkan kepadatan mineral tulang. Selain itu, buah markisa mampu mengurangi tanda-tanda penuaan dini, memperbaiki kebiasaan tidur, dan menghilangkan asma (Wijeratnam, 2016). Konsumsi harian tepung kulit buah *P. edulis* terhadap tikus diabetes dapat membantu menjaga kontrol hipoglikemik, mampu menurunkan kolesterol total dan kadar trigliserida (Silva dkk., 2011). Jus *P. edulis* mampu meningkatkan kadar HDL dan menurunkan kadar LDL, kolesterol, dan FFA terhadap profil lipid dan stress oksidatif pada tikus Wistar (de Souza dkk., 2012). Tepung kulit markisa kuning menunjukkan efek positif terhadap sensitivitas insulin, dan mampu mengurangi risiko komplikasi kronis pada pasien dengan DM tipe 2 (da Cunha dkk., 2012).

Berbeda dengan markisa ungu, buah markisa emas/ kuning (*Passiflora edulis* var. *flavicarpa*) lebih cocok hidup di daerah tropis atau dataran rendah, sedangkan buah markisa ungu (*Passiflora edulis* Sims) mampu hidup/ beradaptasi di daerah subtropis atau dataran tinggi di daerah tropis (Wijeratnam, 2016). Markisa kuning daunnya lebih melengkung saat dewasa dengan panjang mencapai 8-20 cm, dan memiliki biji buah berwarna coklat, sedangkan buah markisa ungu memiliki biji buah berwarna hitam dan memiliki bubur buah yang kurang asam, namun lebih kaya aroma dan lebih banyak proporsinya apabila dibuat dalam

bentuk jus (Wijeratnam, 2016). Selain memiliki perbedaan dalam hal fisik, ada beberapa perbedaan dalam hal kandungan antara markisa kuning dan markisa ungu. Kulit buah markisa kuning menunjukkan kandungan pektin yang lebih tinggi, selain itu bubur buah markisa kuning mengandung lebih banyak kuersetin dan kapasitas antioksidan bila dibandingkan dengan buah markisa ungu dan oranye. Kulit buah markisa ungu memiliki lebih banyak kandungan antosianin (dos Reis dkk., 2018). Penelitian Li dkk. (2011) menganalisis komposisi flavonoid dari markisa kuning dan markisa ungu, hasil kromatogram mengungkapkan bahwa enam flavonoid utama yang diperoleh dari markisa kuning tidak terdeteksi pada markisa ungu sehingga membuktikan bahwa kedua jenis markisa tersebut memiliki kandungan yang berbeda dan warna buah berkorelasi erat dengan beberapa variabilitas spesies lainnya.

BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan adalah *True Experimental Laboratories* yang tujuannya yaitu untuk mengetahui pengaruh pemberian sari buah markisa kuning (*Passiflora edulis* var. *flavicarpa*) dengan dosis yang berbeda kepada mencit diabetes yang diinduksi aloksan. *Ethical Approval* penelitian dilakukan di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Negeri Jember (Lampiran 3.2).

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Farmakologi Bagian Farmasi Klinis dan Komunitas Universitas Jember pada bulan Mei hingga Oktober 2019.

3.3 Penentuan Populasi Sampel

Penelitian ini menggunakan sampel hewan uji mencit jantan galur Balb/C sebanyak 24 ekor dengan berat 20-30 gram, sehat, dan berumur 2-3 bulan yang dibagi menjadi 6 kelompok, yaitu 3 kelompok kontrol dan 3 kelompok perlakuan. Perhitungan penentuan jumlah sampel tiap kelompok menggunakan rumus Federer (Ridwan, 2013), yaitu:

$$(n-1)(t-1) \geq 15$$

Keterangan

n = besar sampel tiap kelompok

t = banyaknya kelompok

Dengan menggunakan rumus Federer tersebut, maka didapatkan jumlah sampel tiap kelompok yaitu:

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

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

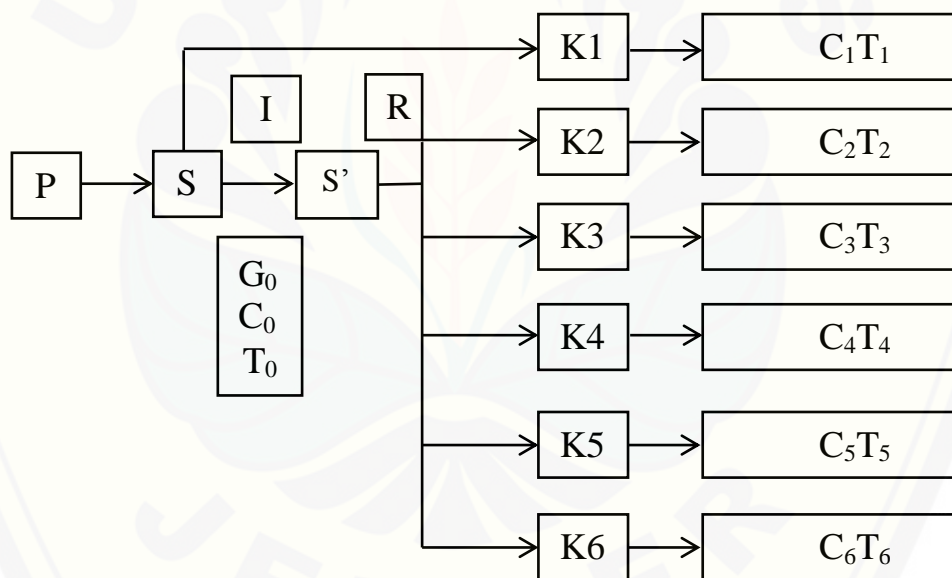
$$n-1 \geq 3$$

$$n \geq 4$$

Tiap kelompok pada penelitian ini membutuhkan minimal masing-masing 4 ekor mencit pada masing-masing kelompok percobaan. Total keseluruhan mencit yang digunakan pada penelitian ini adalah 24 ekor mencit.

3.4 Rancangan Penelitian

Penelitian ini menggunakan rancangan penelitian *Pre-test and Post –test Control Group Design* dengan cara mengukur kadar kolesterol total, dan trigliserida hewan uji sebelum dan sesudah perlakuan. Rancangan ini terbagi menjadi kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Rancangan penelitian ini dapat dilihat pada gambar 3.1.



Gambar 3.1 Rancangan Penelitian

Keterangan:

- P : populasi mencit
 S : sampel mencit dengan berat badan yang memenuhi (20-30 g)
 I : induksi dengan aloksan dosis 210 mg/kgBB secara intraperitoneal
 G₀ : pengukuran kadar glukosa darah pada hari ke-3 setelah diinduksi aloksan (*pre test*)

- C₀ : pengukuran kadar kolesterol total darah pada hari ke-3 setelah diinduksi aloksan (*pre test*)
- T₀ : pengukuran kadar trigliserida darah pada hari ke-3 setelah diinduksi aloksan (*pre test*)
- S' : sampel mencit diabetes
- R : randomisasi
- K1 : kelompok normal (diberi aquadest secara per oral)
- K2 : kelompok negatif (diinduksi aloksan dan diberi suspensi aquadest secara per oral)
- K3 : kelompok positif (diinduksi aloksan dan diberi larutan metformin dosis 110,5 mg/kgBB secara per oral)
- K4 : kelompok uji 1 (diinduksi aloksan dan diberi sari buah markisa kuning dosis 40 mL/kgBB yang terbagi dalam 2 kali pemberian secara per oral)
- K5 : kelompok uji 2 (diinduksi aloksan dan diberi sari buah markisa kuning dosis 50 mL/kgBB yang terbagi dalam 2 kali pemberian secara per oral)
- K6 : kelompok uji 3 (diinduksi aloksan dan diberi sari buah markisa kuning dosis 60 mL/kgBB yang terbagi dalam 2 kali pemberian secara per oral)
- C (1-6) : pengukuran kadar kolesterol total darah setelah perlakuan (*post-test*) pada kelompok 1-6
- T (1-6) : pengukuran kadar trigliserida darah setelah perlakuan (*post-test*) pada kelompok 1-6

3.5 Alat dan Bahan

3.5.1 Alat

Alat yang digunakan pada penelitian ini antara lain: alat gelas, fotometer (*Biolzyer 100*), gunting/scalpel, mikropipet (*Socorex Swiss*), kertas saring, mortir, stamper, *microtube*, neraca analitik (*Ohaus*), pipa kapiler, pinset, vortex, timbangan hewan, spuit injeksi, sonde.

3.5.2 Bahan

Bahan yang digunakan pada penelitian ini menggunakan bahan utama yaitu sari buah markisa kuning (dari daerah Kediri) yang sudah dideterminasi di Politeknik Negeri Jember. Bahan lain yang digunakan antara lain aloksan monohidrat (TCD), tablet metformin, CMC-Na 1%, NaCl 0,9%, aquadest, alkohol, reagen Fluitest CHOL[®], reagen Fluitest TG[®].

3.6 Variabel Penelitian

3.6.1 Variabel Bebas

Variabel bebas yang digunakan pada penelitian ini yaitu sari buah markisa kuning dengan dosis 40 mL/kgBB, 50 mL/kgBB, dan 60 mL/kgBB yang dibagi dalam 2 kali pemberian dalam sehari secara per oral.

3.6.2 Variabel Terikat

Variabel terikat yang digunakan pada penelitian ini adalah kadar kolesterol total, dan trigliserida dari serum darah setelah diberikan perlakuan sari buah markisa kuning.

3.6.3 Variabel Terkendali

Variabel terkendali yang digunakan pada penelitian ini adalah cara pembuatan sari buah, jenis kelamin mencit yang digunakan (jantan), jenis mencit yang digunakan (*Balb-C*), berat badan mencit (20-30 gram), usia mencit (2-3 bulan), pemeliharaan mencit dengan pemberian makan, dan frekuensi serta cara pemberian sari buah markisa kuning.

3.7 Definisi Operasional

Beberapa definisi operasional pada penelitian ini antara lain:

3.7.1 Buah markisa kuning diperoleh dari Kediri dan diambil sari buahnya menggunakan buah yang matang (warna buah kuning) yang akan dideterminasi di Politeknik Negeri Jember (Lampiran 3.1).

- 3.7.2 Pengambilan darah pada mencit diambil dari bagian mata (*pre-test*) menggunakan pipa kapiler dan jantung (*post-test*) menggunakan spuit injeksi. Mencit dikatakan diabetes apabila kadar glukosa darah ≥ 200 mg/dL (Surwit dkk., 1988).
- 3.7.3 Sari buah markisa kuning dikatakan memiliki aktivitas apabila kadar kolesterol total, dan trigliserida darah menurun secara signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif.

3.8 Prosedur Penelitian

3.8.1 Pembuatan Sari Buah Markisa Kuning

Buah markisa kuning dibersihkan terlebih dahulu dengan cara dicuci dengan air mengalir, kemudian dibelah menjadi dua bagian. Daging buah markisa kuning diambil dan kemudian diperas menggunakan kain saring agar terpisah dari bijinya dan didapatkan sari buah markisa. Sari buah markisa dibuat setiap hari selama masa perlakuan agar menghasilkan sari buah markisa kuning yang segar (Muntafiah dkk., 2019).

3.8.2 Pembuatan Larutan Aloksan Dosis 210 mg/kgBB

Dosis aloksan yang digunakan pada penelitian ini sebesar 210 mg/kgBB. Sediaan dibuat dengan melarutkan aloksan monohidrat 210 mg ke dalam NaCl 0,9% sampai 10 mL untuk 20 ekor mencit. Larutan aloksan diinjeksikan pada mencit dengan secara intraperitoneal dengan dosis 210 mg/kgBB (Haliza, 2018). Perhitungan pembuatan larutan dapat dirujuk pada lampiran 3.3.

3.8.3 Pembuatan Larutan Metformin

Tablet metformin dengan kandungan 850 mg dan dikonversikan menjadi dosis pada mencit yaitu sebesar 110,5 mg. Metformin digerus dan ditimbang. Selanjutnya dilarutkan dengan aquadest sampai 10mL. Larutan metformin diberikan pada mencit kontrol positif dua kali sehari secara per oral. Perhitungan pembuatan suspensi metformin dapat dirujuk pada lampiran 3.4.

3.8.5 Perlakuan Hewan Uji

Mencit diadaptasikan dengan kondisi laboratorium selama 7 hari agar menyesuaikan dengan lingkungan sekitarnya dan diberikan makan dan minum *ad libitum*. Mencit dipuaskan setelah masa adaptasi dengan cara tidak diberi makan namun tetap diberi minum $\pm 16-18$ jam. Mencit diinduksi dengan aloksan dosis 210 mg/kgBB dalam pelarut NaCl 0,9% secara intraperitoneal. Kadar glukosa mencit *pre test* dihitung pada hari ke-0 yaitu 3 hari setelah induksi aloksan. Mencit yang digunakan untuk penelitian adalah jika sudah dikatakan mengalami diabetes dengan kadar glukosa darahnya ≥ 200 mg/dL (Surwit dkk., 1988).

Hewan uji yang digunakan dibagi menjadi 6 kelompok yang terdiri dari 3 kelompok kontrol (kontrol normal, kontrol positif, dan kontrol negatif) serta 3 kelompok perlakuan (dosis 40 mL/kgBB, 50 mL/kgBB, 60 mL/kgBB). Pembagian tiap kelompok yang terdiri dari masing-masing 4 mencit sebagai berikut.

- a. K1 (kelompok normal) : pemberian aquadest
- b. K2 (kelompok kontrol negatif) : mencit yang telah di induksi aloksan dengan pemberian aquadest
- c. K3 (kelompok kontrol positif) : mencit yang telah di induksi aloksan dengan pemberian metformin dosis 110,5 mg/kgBB
- d. K4 (kelompok uji I) : mencit yang telah di induksi aloksan dengan pemberian sari buah markisa kuning dosis 40 mL/kgBB (terbagi dalam 2 kali pemberian)
- e. K5 (kelompok uji II) : mencit yang telah di induksi aloksan dengan pemberian sari buah markisa kuning dosis 50 mL/kgBB (terbagi dalam 2 kali pemberian)

- f. K6 (kelompok uji III) : mencit yang telah di induksi aloksan dengan pemberian sari buah markisa kuning dosis 60 mL/kgBB (terbagi dalam 2 kali pemberian)

Perlakuan tersebut diberikan kepada mencit selama 14 hari (Holidah dkk., 2016). Pengukuran kadar kolesterol total dan trigliserida dilakukan pada hari ke-0 yang diambil melalui mata (*sinus orbital*) dan hari ke 15 melalui jantung. Pengukuran kadar kolesterol total dan trigliserida dilakukan menggunakan alat fotometer (*Biolzyer 100*).

3.8.6 Preparasi Sampel Darah

Pengambilan sampel darah *pre test* diambil dari bagian mata (*sinus orbital*) dan sampel darah *post test* diambil dari bagian jantung. Darah ditampung ke dalam *microtube* dan didiamkan selama 30 menit, kemudian disentrifuge selama 10 menit dengan kecepatan 4000 rpm.

3.8.7 Pemeriksaan Kadar Kolesterol Total Darah

Sebanyak 5 μ L serum dipipet dan dimasukkan tabung reaksi, kemudian ditambahkan 500 μ L larutan reagen kolesterol dan dicampurkan dengan bantuan vortex. Serum yang dihasilkan lalu didiamkan selama 30 menit pada suhu kamar dan serapan diukur pada panjang gelombang 546 nm terhadap blanko. Pengukuran serapan standar dilakukan dengan cara yang sama dengan pengukuran serapan kolesterol total, namun standar kolesterol digunakan untuk menggantikan serum darah (Anas dkk., 2015).

$$\% \text{ penurunan kolesterol total darah} = \frac{(\text{kadar C0}) - (\text{kadar C15})}{(\text{kadar C0})} \times 100\%$$

Keterangan:

C0 : Kolesterol total darah hari ke-0 (3 hari setelah induksi aloksan)

C15 : Kolesterol total darah hari ke-15

3.8.8 Pemeriksaan Kadar Trigliserida Darah

Sebanyak 5 μ L serum dipipet dan dimasukkan tabung reaksi, kemudian ditambahkan 500 μ L larutan reagen trigliserida dan dicampurkan dengan bantuan

vortex. Serum yang dihasilkan lalu didiamkan selama 30 menit pada suhu kamar dan serapan diukur pada panjang gelombang 546 nm terhadap blanko. Pengukuran serapan standar dilakukan dengan cara yang sama dengan pengukuran sampel (Anas dkk., 2015).

$$\% \text{ penurunan trigliserida darah} = \frac{(\text{kadar } T0) - (\text{kadar } T15)}{(\text{kadar } T0)} \times 100\%$$

Keterangan:

T0 : Trigliserida darah hari ke-0 (3 hari setelah induksi aloksan)

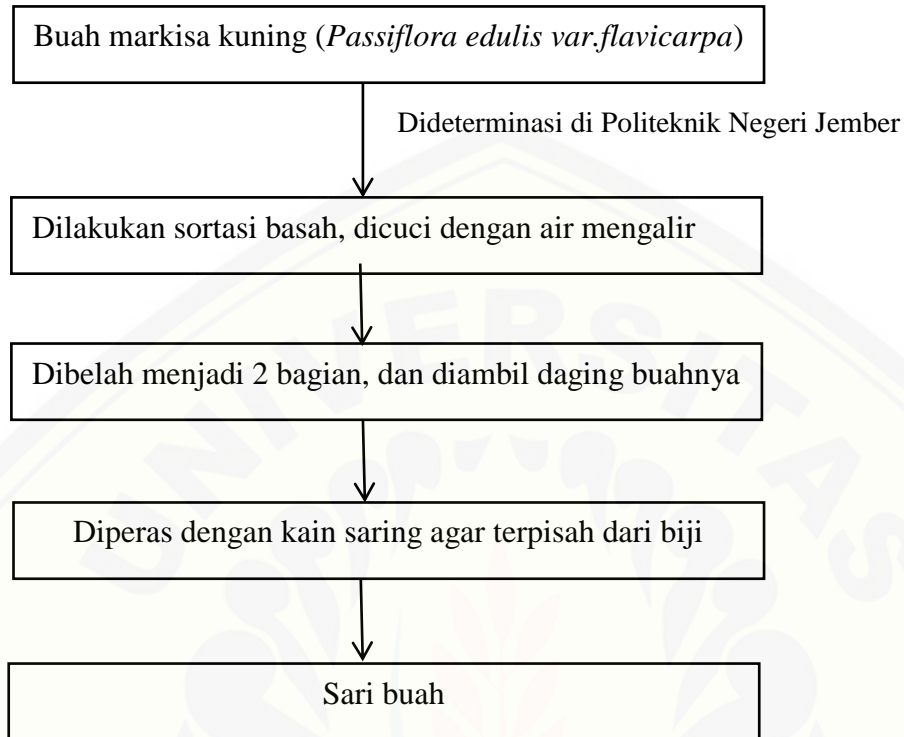
T15 : Trigliserida darah hari ke-15

3.9 Analisis Data

Data persen penurunan kadar kolesterol total dan trigliserida yang diperoleh dianalisis normalitasnya secara statistik untuk mengetahui normal atau tidaknya distribusi data menggunakan uji *Shapiro-Wilk*. Untuk mengetahui varian data dilakukan uji homogenitas dengan uji *Levene*. Jika data terdistribusi normal dan homogen, kemudian dilanjutkan uji *One-way ANOVA* untuk melihat signifikansi tiap kelompok, selanjutnya dianalisis menggunakan uji *LSD (Least Significantly Different)* untuk menentukan kelompok mana yang memberikan nilai berbeda secara signifikan. Jika data normalitas dan homogenitas tidak terpenuhi maka menggunakan uji non parametrik yaitu uji *Kruskal-Wallis*. Hasil uji dikatakan signifikan apabila didapatkan nilai $p < 0,05$ dengan tingkat kepercayaan 95% .

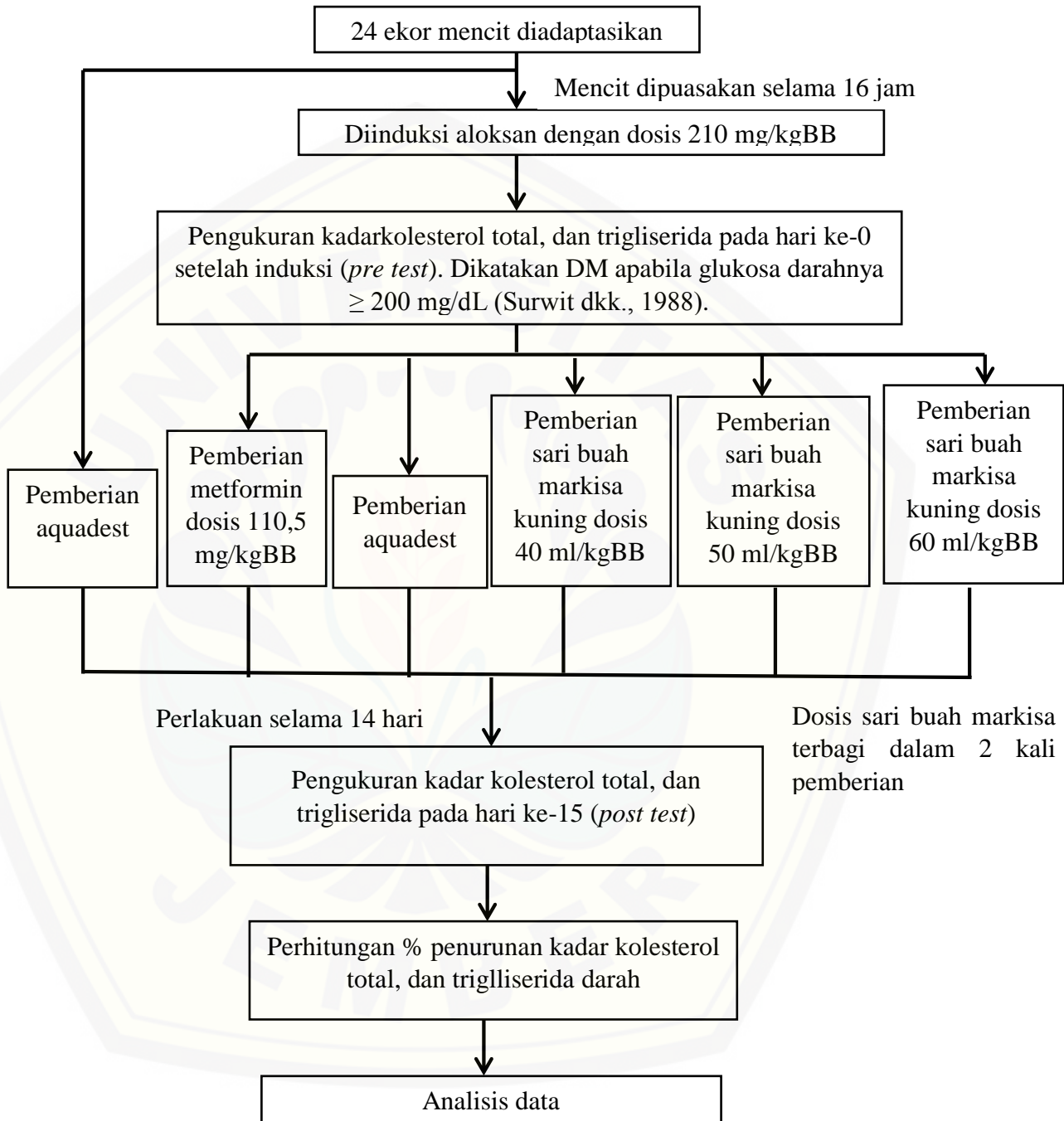
3.10 Skema Kerja Penelitian

3.10.1 Skema Pembuatan Sari Buah Markisa Kuning



Gambar 3.2 Pembuatan Sari Buah Markisa Kuning (Muntafiah dkk., 2019)

3.10.2 Prosedur Penelitian Pengaruh Pemberian Sari Buah Markisa Kuning terhadap Kadar Kolesterol Total dan Trigliserida Darah



Gambar 3.3 Prosedur Penelitian

BAB 5. PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian ini didapatkan beberapa kesimpulan, yaitu:

1. Pemberian sari buah markisa kuning dapat menurunkan kadar kolesterol total dan trigliserida darah mencit diabetes akibat induksi aloksan.
2. Pemberian sari buah markisa kuning dengan dosis 60 ml/kgBB mampu menurunkan kadar kolesterol total dan trigliserida darah lebih besar dibandingkan dosis 40 dan 50 ml/kgBB pada mencit diabetes akibat induksi aloksan.

5.2 Saran

1. Perlu dilakukan penelitian tentang uji toksisitas sari buah markisa kuning sebagai alternatif pengobatan diabetes dan komplikasinya.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai optimasi dosis dan lama perlakuan dengan sari buah markisa kuning yang memiliki aktivitas menurunkan kadar kolesterol total dan trigliserida pada mencit DM.

DAFTAR PUSTAKA

- Aberg, J. ., C. . Lacy, L. . Amstrong, M. . Goldman, dan L. . Lance. 2009. *Drug Information Handbook, 17th Edition*. Canada: American Pharmacists Association.
- ADA. 2010. Standards of medical care in diabetes. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism*. 14:11–16.
- ADA. 2014. Diagnosis and classification of autoimmune diabetes mellitus. *Autoimmunity Reviews*. 13(4–5):403–407.
- ADA. 2016. *Diabetes Care*. USA: American Diabetes Association.
- ADA. 2017. *Classification and Diagnosis of Diabetes*. USA: American Diabetes Association. 40(1):11-24.
- ADA. 2018. Diabetes care. *The Journal Of Clinical and Applied Research and Education*. 41(1)
- Afkhami-ardekani, M. dan A. Shojaoddiny-ardekani. 2007. Effect of vitamin c on blood glucose , serum lipids & serum insulin in type 2 diabetes patients. *Indian J Med Res*. (November):471–474.
- Anas, Y., R. Rositasati, dan M. R. Fitriani. 2015. Pengembangan model hewan percobaan tikus diabetes mellitus tipe 2 karena resistensi insulin yang diinduksi dengan human insulin jangka panjang. *Jurnal Ilmu Farmasi & Farmasi Klinik Volume 12 No.2*. 16–23.
- Anwar, T. B. 2004. Dislipidemia sebagai faktor resiko penyakit jantung koroner. *E-USU Repository*. 1–10.
- Ariharan, V. N., V. N. Meena Devi, dan P. Nagendra Prasad. 2013. Nutraceutical studies on *Passiflora edulis* - passion fruit. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*. 4(4)
- Badan POM. 2015. Pusat Informasi Obat Nasional. <http://pionas.pom.go.id/ioni/bab-6-sistem-endokrin/61-diabetes/612-antidiabetik-oral/6122-biguanida> [Diakses pada April 13, 2019].
- Badimon, L. dan G. Chiva-Blanch. 2019. *Lipid Metabolism in Dyslipidemia and Familial Hypercholesterolemia*. Dalam *The Molecular Nutrition of Fats*. Barcelona: Elsevier Inc.
- Barrett, K., H. Brooks, S. Boitano, dan S. Barman. 2010. *Ganong's Review of Medical Physiology*. Edisi 23. New York: McGraw-Hill Companies, Inc.
- Bouchoucha, M., B. Uzzan, dan R. Cohen. 2011. Metformin and digestive

disorders. *Diabetes and Metabolism*. 37(2):90–96.

Cazarolli LH, Zanatta L, Alberton EH, et al. 2008. Flavonoids: Cellular and Molecular Mechanism of Action in Glucose Homeostasis. *Mini-Review in Medicinal Chemistry*. 8(10): 1032-1038.

da Cunha, M. A. L., M. do S. R. de Queiroz, M. de F. F. Diniz, S. C. dos Santos, A. U. Sabaa-Srur, D. I. Janebro, dan J. dos S. Medeiros. 2012. Effect of the yellow passion fruit peel flour (*Passiflora edulis* f. *flavicarpa* deg.) in insulin sensitivity in type 2 diabetes mellitus patients. *Nutrition Journal*. 11(1):1–7.

da Silva, J. K., C. B. B. Cazarin, T. C. Colomeu, Â. G. Batista, L. M. M. Meletti, J. A. R. Paschoal, S. Bogusz Júnior, M. F. Furlan, F. G. R. Reyes, F. Augusto, M. R. Maróstica Júnior, dan R. de Lima Zollner. 2013. Antioxidant activity of aqueous extract of passion fruit (*Passiflora edulis*) leaves: in vitro and in vivo study. *Food Research International*. 53(2):882–890.

de Souza, M. da S. S., S. M. Barbalho, D. C. Damasceno, M. V. C. Rudge, K. E. de Campos, A. C. G. Madi, B. R. Coelho, R. C. Oliveira, R. C. de Melo, dan V. C. Donda. 2012. Effects of *Passiflora edulis* (yellow passion) on serum lipids and oxidative stress status of wistar rats. *Journal of Medicinal Food*. 15(1):78–82.

Deshpande, A. D., M. Harris-Hayes, dan M. Schootman. 2008. Diabetes-related complications. *American Physical Therapy Association*. 88(11)

Dhoj, T. S., K. S. Raj, G. Santosh, dan G. Deepika. 2017. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. *Nature Clinical Practice Endocrinology and Metabolism*. 5(3):150–159.

Diah, K. 2004. *Bersahabat Dengan Hewan Coba*. Yogyakarta: Gajah Mada University Press.

DiPiro, J. T., T. L. Schwinghammer, C. V. DiPiro, dan B. G. Wells. 2015. *Pharmacotherapy Handbook 9th Edition*. Mc Graw Hill. New York

dos Reis, L. C. R., E. M. P. Facco, M. Salvador, S. H. Flôres, dan A. de Oliveira Rios. 2018. Antioxidant potential and physicochemical characterization of yellow, purple and orange passion fruit. *Journal of Food Science and Technology*. 55(7):2679–2691.

Egan, A. M. dan S. F. Dinneen. 2018. What is diabetes ? *Medicine Journal*. 1–4.

Fatimah, R. N. 2015. Diabetes melitus tipe 2. *J Majority*. 4:93–101.

Furman, B. L. 2016. Alloxan. *Reference Module in Biomedical Sciences*. 1–4.

Garg, N., Y. B. Agrawal, dan S. Gupta. 2014. A study of lipid profile levels in

diabetics and non-diabetics taking tc/hdl ratio and ldl/hdl ratio into consideration. *Journal Indian Academy of Clinical Medicine*. 15(3-4):192-195.

Haki, M. 2009. Efek Ekstrak Daun Talok (*Muntingia Calabura L.*) Terhadap Aktivitas Enzim SGPT Pada Mencit Yang Diinduksi Karbon Tetraklorida. *Dalam Fakultas Kedokteran. Universitas Sebelas Maret. Skripsi.*

Haliza, nadia rosi nur. 2018. Pengaruh ekstrak etanol daun kepel (*Stelechocarpus burahol*) terhadap kadar kolesterol total dan trigliserida mencit yang diinduksi aloksan. *Digital repository Universitas Jember. Skripsi*

Hirano, T. 2018. Pathophysiology of diabetic dyslipidemia. *The Official Journal of the Japan Atherosclerosis Society and the Asian Pacific Society of Atherosclerosis and Vascular Diseases*. 1-12.

Holidah, D., F. M. Christianty, dan W. Z. Ilma. 2016. Green tea extract effect on blood glucose level and liver histopathology in diabetic mice. *Proceeding of 1st International Conference on Medicine and Health Sciences*. 35-38.

Hurtado, M. D. dan A. Vella. 2018. What is type 2 diabetes? *Medicine Journal*. 1-6.

IDF. 2017. *IDF Diabetes Atlas, Eight Edition 2017*. Brussels: International Diabetes Federation.

Ighodaro, O. M., A. M. Adeosun, dan O. A. Akinloye. 2018. ScienceDirect alloxan-induced diabetes , a common model for evaluating the glycemic-control potential of therapeutic compounds and plants extracts in experimental studies. *Medicina*. 1-10.

Indrowati, M. dan J. Ariyanto. 2012. Kadar kolesterol dan trigliserida darah pada diabetes melalui perlakuan ekstrak daun kluwih *Artocarpus altilis* park. *Seminar Nasional IX Pendidikan Biologi FKIP UNS*. 655-660.

Jim, E. L. 2013. Metabolisme lipoprotein. *Jurnal Biomedik*. 5(3):149-156.

Joddy, R., S. Putra, A. Achmad, dan H. R. P. 2017. Kejadian efek samping potensial terapi obat anti diabetes pasien diabetes melitus berdasarkan algoritma naranjo. *Pharmaceutical Journal of Indonesia*. 2(2):45-50.

Karam, I., Y. J. Yang, dan J. Y. Li. 2017. Hyperlipidemia background and progress. *SM Atherosclerosis Journal*. 1(1):1-8.

Karsinah, R. C. Hutabarat, dan a Manshur. 2010. Markisa asam (*Passiflora edulis* sims) buah eksotik kaya manfaat. *Kementrian Pertanian*. 6(6):30-35.

Katz, L. dan B. Barrett. 2019. Dyslipidemia and type II diabetes. *Pediatric Type II*

Diabetes. 47–53.

Kemenkes RI. 2018. *Hasil Utama RISKESDAS 2018*. Jakarta: RISKESDAS.

Kerner, W. dan J. Bruckel. 2014. Definition , classification and diagnosis of diabetes mellitus. *German Diabetes Associaton: Clinical Practice Guidelines*. 122:384–386.

Lenzen, S. 2008. The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia*. 51(2):216–226.

Li, H., P. Zhou, Q. Yang, Y. Shen, J. Deng, L. Li, dan D. Zhao. 2011. Comparative studies on anxiolytic activities and flavonoid compositions of *Passiflora edulis* “edulis” and *Passiflora edulis* “flavicarpa”. *Journal of Ethnopharmacology*. 133(3):1085–1090.

Malacrida, C. R. dan N. Jorge. 2012. Yellow passion fruit seed oil (*Passiflora edulis* f. *flavicarpa*): physical and chemical characteristics. *Brazilian Archives of Biology and Technology*. 55(1):127–134.

Malin, S. K. dan S. R. Kashyap. 2014. Effects of metformin on weight loss: potential mechanisms. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity*. 21(5):323–329.

Muntafiah, A., D. A. Ernawati, L. Suryandhana, R. D. Pratiwi, dan A. Marie. 2017. Pengaruh sari markisa ungu (*Passiflora edulis* var *edulis*) berbagai dosis terhadap profil lipid tikus wistar model hiperkolesterolemia. 72(1):1–8.

Muntafiah, A., T. S. P, dan V. R. BA. 2019. Evaluasi potensi antidiabetes sari buah markisa ungu (*Passiflora edulis* var *edulis*) pada tikus model diabetes melitus yang diinduksi aloksan. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*. 30(3):191–196.

Nelson, A. J., S. K. Rochelau, dan S. J. Nicholls. 2017. Managing dyslipidemia in type 2 diabetes. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 47(1):153–173.

Núñez-Cortes, J. E. M. dan J. J. M. Pérez. 2018. Classification of hyperlipidemias and dyslipidemias. *Encyclopedia of Endocrine Diseases, 2nd Edition*. 275–281.

Parhofer, K. G. 2015. Interaction between glucose and lipid metabolism : more than diabetic dyslipidemia. *Diabetes & Metabolism Journal*. (39):353–362.

PubChem. 2019a. Metformin.
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4091#section=3D-Conformer>
[Diakses pada April 13, 2019].

- PubChem. 2019b. Alloxan. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5781> [Diakses pada April 13, 2019].
- Purnamasari, D. 2009. *Diagnosis Dan Klasifikasi Diabetes Melitus*. Dalam Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam, Edisi Kelima, Jilid III. Jakarta: Interna Publishing.
- Pusat Data dan Informasi Kemenkes RI. 2014. *Situasi Dan Analisis Diabetes*. Jakarta Selatan: Infodatin.
- Qaid, M. M. dan M. M. Abdelrahman. 2016. Role of insulin and other related hormones in energy metabolism — a review. *Cogent Food & Agriculture*. 2(1):1–18.
- Remmerie, A. dan C. L. Scott. 2018. Macrophages and lipid metabolism. *Cellular Immunology*. 330:27–42.
- Schofield, J. D., Y. Liu, P. Rao-Balakrishna, R. A. Malik, dan H. Soran. 2016. Diabetes dyslipidemia. *Diabetes Therapy*. 7(2):203–219.
- Silva, D. C., A. L. P. Freitas, C. D. S. Pessoa, R. C. M. Paula, J. X. Mesquita, L. K. A. M. Leal, G. A. C. Brito, D. O. Gonçalves, dan G. S. B. Viana. 2011. Pectin from *Passiflora edulis* shows anti-inflammatory action as well as hypoglycemic and hypotriglyceridemic properties in diabetic rats . *Journal of Medicinal Food*. 14(10):1118–1126.
- Silva, R. M., G. R. Placido, M. A. P. Silva, C. F. S. Castro, M. S. Lima, dan M. Caliari. 2015. Chemical characterization of passion fruit (*Passiflora edulis* f. flavicarpa) seeds. *African Journal of Biotechnology*. 14(14):1230–1233.
- Simanjuntak, K. 2012. Peran antioksidan flavonoid dalam meningkatkan kesehatan. *Bina Widya*. 23(3):135–140.
- Solyma´r M, Ivic I, Po´to´L, Hegyi P, Garami A, Hartmann P, et al. 2018. Metformin induces significant reduction of body weight, total cholesterol and LDL levels in the elderly – A meta analysis. *PLoS ONE* 13(11): e0207947
- Sone, H. 2018. *Diabetes Mellitus*. Niigata: Elsevier Inc.
- Subramanian, S. dan A. Chait. 2018. *Dyslipidemia in Diabetes*. Seattle: Elsevier Inc.
- Surwit, R. S., C. M. Kuhn, C. Cochrane, J. A. Mccubbin, dan M. N. Feinglos. 1988. Diet-induced type II diabetes in c57bl/6j mice. *Diabetes*. 37(1850):1163–1167.
- Szkudelski, T. 2001. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in b cells of the rat pancreas. *Physiological Research*. 50(6):537–546.

- Tandra, H. 2017. *Segala Sesuatu Yang Harus Anda Ketahui Tentang Diabetes*. Jakarta: Gramedia Pustaka Utama.
- Togubu, S., L. I. Momuat, J. E. Paendong, dan N. Salma. 2013. Aktivitas antihiperlikemik dari ekstrak etanol dan heksana tumbuhan suruhan (*Peperomia pellucida* [L] Kunth) pada tikus wistar (*Rattus norvegicus* L.) yang hiperlikemik. *Jurnal MIPA UNSRAT Online*. 2(2):109–114.
- Varshney, R., R. Mishra, N. Das, D. Sircar, dan P. Roy. 2019. A comparative analysis of various flavonoids in the regulation of obesity and diabetes : an in vitro and in vivo study. *Journal of Functional Foods*. 59:194–205.
- Wells, B. G., J. T. DiPiro, T. L. Schwinghammer, dan C. V. DiPiro. 2015. *Pharmacotherapy Handbook Ninth Edition*. USA: McGraw-Hill Education.
- WHO. 2016. *Global Report on Diabetes*. Switzerland: World Health Organization.
- Widowati, W. 2008. Potensi antioksidan sebagai antidiabetes. *JKM*. 7(2):1–11.
- Wijayanti, P., H. Sujuti, dan K. P. Tritisari. 2014. Hubungan pola konsumsi makanan sumber kalsium dan magnesium dengan kadar kolesterol total pasien diabetes mellitus tipe 2 di poliklinik penyakit dalam rsu dr. saiful anwar malang. *Majalah Kesehatan FKUB*. 1(2):1–12.
- Wijeratnam, S. W. 2016. *Passion Fruit*. Colombo: Elsevier Ltd.
- Wu, W., Tang, S., Shi, J., Yin, W., Cao, S., Bu, R., Bi, Y. 2015. Metformin attenuates palmitic acid-induced insulin resistance in L6 cells through the AMP-activated protein kinase/sterol regulatory element-binding protein-1c pathway. *International Journal of Molecular Medicine*. 35(6), 1734–1740.
- Zas, P. dan S. John. 2016. Diabetes and medicinal benefits of *Passiflora edulis*. *World Journal of Pharmaceutical Research*. 3(2):1961–1967.
- Zhou, J., S. Massey, D. Story, dan L. Li. 2018. Metformin : an old drug with new applications. *International Journal of Molecular Sciences*. 1–15.
- Zhou, W., L. Wei, T. Xiao, C. Lai, M. Peng, L. Xu, X. Luo, S. Deng, dan F. Zhang. 2017. Diabetogenic agent alloxan is a proteasome inhibitor. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 488(2):400–406.
- Zhu, X., H. Yan, M. Xia, X. Chang, X. Xu, L. Wang, dan X. Sun. 2018. Metformin attenuates triglyceride accumulation in hepg2 cells through decreasing stearyl-coenzyme a desaturase 1 expression. *Lipids in Health and Disease*. 1–9.

LAMPIRAN

Lampiran 3.1 Hasil Determinasi Markisa Kuning

Kode Dokumen : FR-AUK-064
Revisi : 0



**KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI, DAN PENDIDIKAN TINGGI
POLITEKNIK NEGERI JEMBER
LABORATORIUM TANAMAN**

Jalan Mastrip Kotak Pos 164 Jember - 68101 Telp. (0331) 333532 - 333534 Fax. (0331) 333531
E-mail : Polije@polije.ac.id Web Site : <http://www.Polije.ac.id>

SURAT KETERANGAN IDENTIFIKASI TANAMAN

No: 11/PL17.3.1.02/LL/2019

Menindaklanjuti surat dari Wakil Dekan I Fakultas Farmasi Universitas Jember No: 1321/UN25.13/LL/2019 perihal Permohonan Identifikasi Tanaman dan berdasarkan hasil pengamatan pada spesimen tumbuhan yang dikirimkan ke Laboratorium Tanaman, Jurusan Produksi Pertanian, Politeknik Negeri Jember oleh:

Nama : Azharia Mirza N; Diva Rochayati; Dyah Pusparini Budi N
NIM : 152210101030; 152210101078; 152210101089
Jur/Fak/PT : Fakultas Farmasi/ Universitas Jember

maka dapat disampaikan hasilnya bahwa spesimen tersebut di bawah ini (terlampir) adalah:
Kingdom/Regnum: Plantae; Devisio: Spermatophyta; Sub Devisio: Magnoliophyta; Kelas: Magnoliopsida; Sub Kelas: Dilleniidae; Ordo: Violales; Famili: Passifloraceae; Genus: Passiflora; Spesies: Passiflora edulis var. flavicarpa

Demikian surat keterangan ini dibuat untuk digunakan sebagaimana mestinya.

Jember, 13 Mei 2019

Kepala Laboratorium Tanaman

Ir. Lilik Mastuti, MP

NIP. 195808201987032001

Lampiran 3.2 Hasil Uji Etik

	<p>KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN (KEPK) FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI UNIVERSITAS JEMBER (THE ETHICAL COMMITTEE OF MEDICAL RESEARCH FACULTY OF DENTISTRY UNIVERSITAS JEMBER)</p>
<p>ETHIC COMMITTEE APPROVAL <u>No.491/UN25.8/KEPK/DL/2019</u></p>	
Title of research protocol	: "Antidiabetic Effect Of Yellow Passion Fruit Juice (Passiflora Edulis Var. Flavicarpa In Alloxan Induced Diabetic Mice"
Document Approved	: Research Protocol
Principal investigator	: Dyah Pusparini Buni Nastiti
Member of research	: 1. Azharia Mirza Nurriszki 2. Diva Rochayati
Responsible Physician	: Dyah Pusparini Budi Nastiti
Date of approval	: May-August 01 st , 2019
Place of research	: Laboratorium Farmasi Klinik Dan Komunitas Fakultas Farmasi Universitas Jember
<p>The Research Ethic Committee Faculty of Dentistry Universitas Jember States That the above protocol meets the ethical principle outlined and therefore can be carried out.</p>	
<p>Jember, August 01st, 2019</p>	
<p>Dean of Faculty of Dentistry Universitas Jember</p>	<p>Chairperson of Research Ethics Committee Faculty of Dentistry Universitas Jember</p>
 Dra. P. R. Rahardyan P. M. Kes, Sp. Pros)	 Dra. S. drgs. Dewa Ayu Ratna Dewanti, M.Si)

Lampiran 3.3 Perhitungan Dosis Aloksan 210 mg/kgBB

Dosis aloksan yang dipakai = 210 mg/kgBB

Dimisalkan berat badan mencit = 20 gram

Dosis mencit = $\frac{210 \text{ mg}}{1000 \text{ gram}} \times 20 \text{ gram}$

= 4,2 mg dalam 0,2 mL

Volume maksimal untuk 1 mencit 20 gram = 0,2 mL

Volume yang dibutuhkan :

= Σ mencit x Volume pemberian tiap mencit

= 20 ekor x 0,2 mL

= 4 mL untuk 20 ekor mencit

Volume yang dibuat 5 mL

Jumlah aloksan yang ditimbang untuk 5 mL:

= $\frac{4,2 \text{ mg}}{0,2 \text{ mL}} \times 5 \text{ mL}$

= 105 mg dalam 5 mL 0,9% NaCl

Lampiran 3.4 Perhitungan dosis metformin 850 mg/kgBB

Dosis terapi metformin pada manusia = 850 mg

Dosis konversi mencit 20 gram = 0,0026 x 850 mg

= 2,21 mg

Dosis mg/kgBB = $\frac{1000 \text{ gram}}{20 \text{ gram}} \times 2,21 \text{ mg}$

= 110,5 mg/kgBB

Misal berat badan mencit 20 gram maka :

Dosis = $\frac{110,5 \text{ mg}}{1000 \text{ gram}} \times 20 \text{ gram}$

= 2,21 mg dalam 0,2 mL

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

Volume yang dibutuhkan :

= Σ mencit x Volume pemberian x Σ lama perlakuan

= 4 ekor x 0,2 mL x 14 hari

$$= 11,2 \text{ mL}$$

Volume yang dibuat 15 mL

Jumlah metformin yang ditimbang untuk 15 mL :

$$= \frac{2,21 \text{ mg}}{0,2 \text{ mL}} \times 15 \text{ mL}$$

$$= 165,75 \text{ mg dalam 15 mL aquadest}$$

Lampiran 3.5 **Perhitungan dosis sari buah markisa kuning**

Kelompok Perlakuan Markisa Kuning Dosis 40 ml/kgBB

$$\begin{aligned} \text{Dosis mencit 20 gram} &= \frac{40 \text{ mL}}{1000 \text{ gram}} \times 20 \text{ gram} \\ &= 0,8 \text{ mL} \end{aligned}$$

Kelompok perlakuan sari buah markisa kuning dosis 50 ml/kgBB

$$\begin{aligned} \text{Dosis mencit 20 gram} &= \frac{50 \text{ mL}}{1000 \text{ gram}} \times 20 \text{ gram} \\ &= 1 \text{ mL} \end{aligned}$$

Kelompok perlakuan sari buah markisa kuning dosis 60 ml/kgBB

$$\begin{aligned} \text{Dosis mencit 20 gram} &= \frac{60 \text{ mL}}{1000 \text{ gram}} \times 20 \text{ gram} \\ &= 1,2 \text{ mL} \end{aligned}$$

Lampiran 4.2 Data Kolesterol Total

Kelompok	n	Kadar Kolesterol Total				% Penurunan	Rerata % Penurunan	Standar Deviasi
		Hari ke-1	Rerata	Hari ke-15	Rerata			
Normal	1	82,00	81,60 ± 0,52	82,23	81,88 ± 0,48	-0,40	-0,34	0,22
	2	80,90		81,20		-0,37		
	3	81,98		82,00		-0,02		
	4	81,52		81,97		-0,55		
Positif	1	195,24	185,90 ± 8,16	63,55	62,48 ± 1,69	67,45	66,37	0,82
	2	187,83		62,83		66,55		
	3	175,52		60		65,82		
	4	185		63,55		65,65		
Negatif	1	106,96	106,03 ± 1,45	195,65	194,48 ± 2,41	-82,92	-83,43	0,37
	2	103,97		191,09		-83,97		
	3	106,03		194,57		-83,50		
	4	107,14		196,62		-83,52		
40 ml/kgBB	1	140,58	140,65 ± 0,19	102,78	102,90 ± 0,88	26,89	26,84	0,56
	2	140,61		103,48		26,41		
	3	140,48		101,69		27,61		
	4	140,91		103,63		26,46		
50 ml/kgBB	1	135,65	133,86 ± 2,19	92,17	91,47 ± 1,24	32,05	31,66	0,37
	2	132,76		90,52		31,82		
	3	131,30		90,34		31,20		
	4	135,71		90,86		31,57		
60 ml/kgBB	1	128,57	127,91 ± 0,83	87,07	86,11 ± 1,14	32,28	32,68	0,47
	2	128,45		86,96		32,30		
	3	127,86		85,75		32,93		
	4	126,76		84,65		33,22		

Lampiran 4.3 Data Triglicerida

Kelompok	n	Kadar Triglicerida			% Penurunan	Rerata % Penurunan	Standar Deviasi	
		Hari ke-1	Rerata	Hari ke-15				Rerata
Normal	1	99,12	95,59 ± 3,82	100,00	96,18 ± 4,03	-0,89	-0,60	0,29
	2	97,70		98,15		-0,46		
	3	95,11		95,87		-0,80		
	4	90,44		90,68		-0,27		
Positif	1	139,97	211,55 ±82,74	67	101,16 ±38,79	52,13	52,06	0,99
	2	278		135,29		51,33		
	3	288,24		134,21		53,44		
	4	140		68,14		51,33		
Negatif	1	151,76	143,21 ± 9,99	199,72	190,81 ± 8,99	-31,60	-33,41	3,40
	2	150,21		196,47		-30,80		
	3	140,77		187,06		-32,88		
	4	130,11		180,00		-38,34		
40 ml/kgBB	1	144,71	189,21 ±80,27	129,31	171,46 ±72,87	10,64	9,38	0,91
	2	209,41		190,55		9,01		
	3	292,59		265,21		9,36		
	4	110,13		107,76		8,51		
50 ml/kgBB	1	252	242,29 ±6,75	209,41	203,83 ±5,32	16,90	15,86	1,16
	2	241,44		207,09		14,23		
	3	238,97		200,85		15,95		
	4	236,74		197,98		16,37		
60 ml/kgBB	1	136,99	203,08 ±81,01	70,15	105,53 ±41,65	48,79	48,00	1,06
	2	133,81		70,35		47,43		
	3	269,82		151,41		48,99		
	4	244,71		130,20		46,79		

Lampiran 4.4 Hasil Uji Analisis Kolesterol Total**Tests of Normality**

	Kelompok	Shapiro-Wilk ^a
		Sig.
Persen_Penurunan	Negatif	.420
	positif	.503
	Dosis 40	.293
	Dosis 50	.933
	Dosis 60	.247

Test of Homogeneity of Variance

		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
Persen_Penurunan	Based on Mean	1.414	4	15	.277
	Based on Median	1.145	4	15	.373
	Based on Median and with adjusted df	1.145	4	10.156	.389
	Based on trimmed mean	1.414	4	15	.277

ANOVA

Persen_Penurunan

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	52231.574	4	13057.893	44486.225	.000
Within Groups	4.403	15	.294		
Total	52235.977	19			

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Persen_Penurunan

LSD

(I) Kelompok	(J) Kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval Lower Bound
Negatif	Positif	-149.80000*	.38310	.000	-150.6166
	Dosis 40	-110.27500*	.38310	.000	-111.0916
	Dosis 50	-115.09250*	.38310	.000	-115.9091
	Dosis 60	-116.11500*	.38310	.000	-116.9316
Positif	Negatif	149.80000*	.38310	.000	148.9834
	Dosis 40	39.52500*	.38310	.000	38.7084
	Dosis 50	34.70750*	.38310	.000	33.8909
	Dosis 60	33.68500*	.38310	.000	32.8684
Dosis 40	Negatif	110.27500*	.38310	.000	109.4584
	Positif	-39.52500*	.38310	.000	-40.3416
	Dosis 50	-4.81750*	.38310	.000	-5.6341
	Dosis 60	-5.84000*	.38310	.000	-6.6566
Dosis 50	Negatif	115.09250*	.38310	.000	114.2759

	Positif	-34.70750*	.38310	.000	-35.5241
	Dosis 40	4.81750*	.38310	.000	4.0009
	Dosis 60	-1.02250*	.38310	.018	-1.8391
Dosis 60	Negatif	116.11500*	.38310	.000	115.2984
	Positif	-33.68500*	.38310	.000	-34.5016
	Dosis 40	5.84000*	.38310	.000	5.0234
	Dosis 50	1.02250*	.38310	.018	.2059

Lampiran 4.5 Hasil Uji Analisis Triglicerida

Tests of Normality

	Kelompok	Shapiro-Wilk ^a
		Sig.
Persen_Penurunan	Negatif	.194
	Positif	.203
	Dosis 40	.615
	Dosis 50	.459
	Dosis 60	.385

Test of Homogeneity of Variance

		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
Persen_Penurunan	Based on Mean	2.589	4	15	.079
	Based on Median	1.024	4	15	.427
	Based on Median and with adjusted df	1.024	4	4.425	.484
	Based on trimmed mean	2.180	4	15	.121

ANOVA

Persen_Penurunan

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	19122.170	4	4780.542	1508.671	.000
Within Groups	47.531	15	3.169		
Total	19169.700	19			

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Persen_Penurunan

LSD

(I) Kelompok	(J) Kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval Lower Bound
Negatif	Positif	-85.46250*	1.25871	.000	-88.1454
	Dosis 40	-42.78500*	1.25871	.000	-45.4679
	Dosis 50	-49.26750*	1.25871	.000	-51.9504
	Dosis 60	-81.40500*	1.25871	.000	-84.0879
Positif	Negatif	85.46250*	1.25871	.000	82.7796
	Dosis 40	42.67750*	1.25871	.000	39.9946
	Dosis 50	36.19500*	1.25871	.000	33.5121
	Dosis 60	4.05750*	1.25871	.006	1.3746
Dosis 40	Negatif	42.78500*	1.25871	.000	40.1021
	Positif	-42.67750*	1.25871	.000	-45.3604

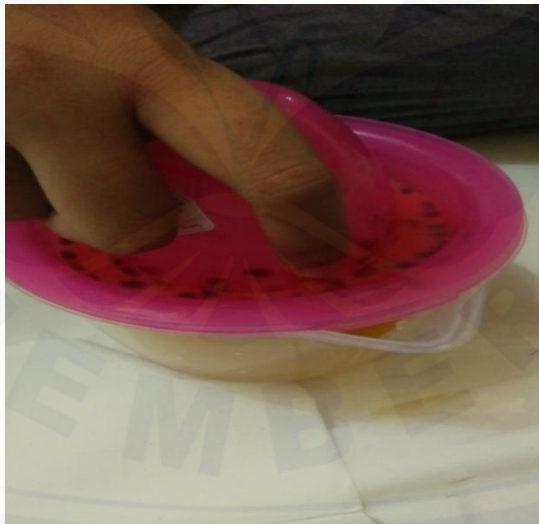
	Dosis 50	-6.48250*	1.25871	.000	-9.1654
	Dosis 60	-38.62000*	1.25871	.000	-41.3029
Dosis 50	Negatif	49.26750*	1.25871	.000	46.5846
	Positif	-36.19500*	1.25871	.000	-38.8779
	Dosis 40	6.48250*	1.25871	.000	3.7996
	Dosis 60	-32.13750*	1.25871	.000	-34.8204
Dosis 60	Negatif	81.40500*	1.25871	.000	78.7221
	Positif	-4.05750*	1.25871	.006	-6.7404
	Dosis 40	38.62000*	1.25871	.000	35.9371
	Dosis 50	32.13750*	1.25871	.000	29.4546

Lampiran 4.6 Dokumentasi Penelitian

- Buah Markisa Kuning (*Passiflora edulis* var. *flavicarpa*)



- Proses Penyaringan Sari Buah Markisa Kuning



- Pengambilan Darah, Perlakuan dan Pembedahan





- Sentrifugasi dan Pengecekan Kadar Kolesterol Total dan Trigliserida

