



PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK TEH HIJAU (*Camellia sinensis* L.)
TERHADAP KADAR GLUKOSA DARAH DAN GAMBARAN
HISTOPATOLOGI HEPAR MENCIT DIABETES YANG DIINDUKSI
ALOKSAN

SKRIPSI

Oleh
Wilda Zidni Ilma
NIM 122210101044

BAGIAN FARMASI KLINIK DAN KOMUNITAS
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER

2016



PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK TEH HIJAU (*Camellia sinensis* L.)
TERHADAP KADAR GLUKOSA DARAH DAN GAMBARAN
HISTOPATOLOGI HEPAR MENCIT DIABETES YANG DIINDUKSI
ALOKSAN

SKRIPSI

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

Oleh

Wilda Zidni Ilma

NIM 122210101044

BAGIAN FARMASI KLINIK DAN KOMUNITAS

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS JEMBER

2016

PERSEMBAHAN

Skripsi ini penulis persembahkan untuk :

1. Allah SWT yang senantiasa memberikan rahmat dan hidayah-Nya kepada hamba-Nya yang selalu berjuang dalam kebaikan dan menuntut ilmu.
2. Ibunda Luthfah Rozalina, Suami Egal Alfha, Adik Muhammad Robith, Kakek H. Rofii AR, dan Nenek Hj. Ummi Kulsum yang tercinta di rumah, terima kasih atas kasih sayang, dukungan, nasihat, pengorbanan, semangat, dan do'a yang senantiasa mengiringi setiap langkah bagi perjuangan dan keberhasilan penulis.
3. Guru-guru penulis sejak TK hingga SMA, dosen, laboran dan segenap civitas akademika Universitas Jember khususnya Fakultas Farmasi, yang telah menjadi tempat naungan untuk penulis menimba ilmu dan membimbing penulis dengan penuh kesabaran.
4. Teman-teman seperjuangan Farmasi 2012 dan almamater Fakultas Farmasi Universitas Jember.

MOTO

“Barang siapa menghendaki (kebaikan) dunia, maka hendaknya ia menggunakan ilmu, dan barang siapa menghendaki kebaikan akhirat, maka hendaknya menggunakan ilmu”

(HR. Imam As-Syafi’i)

“Percayalah pada diri Anda sendiri, percayalah dengan kemampuan-kemampuan Anda, sebab Anda adalah apa yang Anda pikirkan”

(Dr Walter Doyle Staples)

“Jika kamu memiliki keinginan untuk memulai maka kamu juga harus mempunyai keberanian untuk menyelesaikannya, bukan hanya mengakhiri”

(Saijasukmawijaya)

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

nama : Wilda Zidni Ilma

NIM : 122210101044

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul “Pengaruh Pemberian Ekstrak Teh Hijau (*Camellia sinensis* .L) terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah dan Gambaran Histopatologi Hepar 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 ini tidak benar.

Jember, 12 Agustus 2016

Yang menyatakan,

Wilda Zidni Ilma

NIM 122210101044

SKRIPSI

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK TEH HIJAU (*Camellia sinensis* L.)
TERHADAP KADAR GLUKOSA DARAH DAN GAMBARAN
HISTOPATOLOGI HEPAR MENCIT JANTAN YANG DIINDUKSI
ALOKSAN

Oleh
Wilda Zidni Ilma
NIM 122210101044

Pembimbing:

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

Dosen Pembimbing Anggota : Fransiska Maria C, S.Farm.,M.Farm.,Apt

PENGESAHAN

Skripsi berjudul "Pengaruh Pemberian Ekstrak Teh Hijau terhadap Kadar Glukosa Darah dan Gambaran Histopatologi Hepar Mencit Diabetes yang Diinduksi Aloksan" telah diuji dan disahkan pada:

hari, tanggal : Jum'at, 12 Agustus 2016

tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Tim Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama,

Diana Holiday, S.F., M.Farm., Apt
NIP 19781221200501200

Dosen Pembimbing Anggota,

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

Tim Penguji

Dosen Penguji I,

Ari Satia Nugraha S.F., GdipSc, M.Sc-Res, Ph.D., Apt
NIP 197807212003121001

Dosen Penguji II,

Siti Muslichah, S.Si., M.Sc., Apt
NIP 197305132005012001

Mengesahkan
Dekan,

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

RINGKASAN

Pengaruh Pemberian Ekstrak Teh Hijau (*Camellia sinensis* L.) terhadap Kadar Glukosa Darah dan Gambaran Histopatologi Hepar Mencit Diabetes yang Diinduksi Aloksan: Wilda Zidni Ilma, 122210101044; 2016: 58 halaman: Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Diabetes Melitus (DM) merupakan gangguan hiperglikemia dan intoleransi glukosa yang disebabkan kekurangan insulin, gangguan efektivitas kerja insulin atau keduanya. Pengobatan diabetes melitus merupakan pengobatan menahun dan seumur hidup tentunya mempunyai efek samping yang tidak diinginkan. Upaya pengobatan diabetes melitus adalah dengan menggunakan tanaman sebagai obat alternatif. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa salah satu tanaman yang berpotensi menurunkan glukosa darah adalah teh. Sejumlah hasil penelitian secara epidemiologi dan farmakologi menyatakan bahwa ekstrak teh hijau berpotensi sebagai antioksidan yang kuat.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak teh hijau terhadap kadar glukosa darah dan histopatologi hepar mencit diabetes yang diinduksi aloksan. Jenis penelitian ini adalah *true experimental laboratories* dengan rancangan penelitian *Pre and Post Test Control Group Desain*. Sampel yang digunakan adalah mencit jantan sebanyak 24 ekor kemudian dibagi menjadi 6 kelompok perlakuan yaitu kontrol normal, kontrol negatif, kontrol positif, ekstrak teh hijau dosis 300 mg/kgBB, 600 mg/kgBB, dan 1.200 mg/kgBB. Perlakuan dilakukan selama 14 hari, hari ke-1 dihitung saat mencit dinyatakan diabetes dengan kadar glukosa ≥ 200 mg/dL setelah diinduksi aloksan. Pada hari ke-15 mencit diambil darah dan hepar. Penilaian penurunan kadar glukosa darah dilihat dari persentase penurunan pada hari

ke-1 sampai hari ke-15, sedangkan penilaian perbaikan kerusakan hepar menggunakan kriteria *Manja Roenigk*.

Berdasarkan hasil analisis menggunakan *One Way Anova* dan dilanjutkan dengan uji *Least Significant Different (LSD)* menunjukkan adanya perbedaan bermakna antara kontrol negatif dengan kontrol positif, kelompok ekstrak teh hijau dosis 600 mg/kgBB dan 1.200 mg/kgBB. Kontrol positif berbeda signifikan dengan kelompok ekstrak teh hijau dosis 300 mg/kgBB, 600 mg/kgBB dan 1.200 mg/kgBB. Kelompok ekstrak teh hijau dosis 300 mg/kgBB berbeda signifikan dengan dosis 600 mg/kgBB dan 1.200 mg/kgBB. Persentase penurunan kadar glukosa darah terbesar pada kelompok dosis 600 mg/kgBB yaitu sebesar 64,33%.

Berdasarkan hasil analisis *Kruskal-Wallis* yang dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney* pada nilai histopatologi hepar menunjukkan adanya perbedaan signifikan kelompok kontrol negatif dengan semua kelompok uji ekstrak teh hijau, sedangkan kelompok kontrol positif tidak terdapat perbedaan yang bermakna dengan semua kelompok uji ekstrak teh hijau. Kelompok ekstrak teh hijau dosis 300 mg/kgBB berbeda signifikan dengan dosis 600 mg/kgBB dan 1.200 mg/kgBB. Pada data nilai histopatologi hepar kerusakan paling kecil pada kelompok dosis 600 mg/kgBB. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak teh hijau dapat memberikan efek penurunan kadar glukosa darah dan perbaikan kerusakan hepar jika dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif. Kelompok uji ekstrak teh hijau dosis 600 mg/kgBB yang paling efektif dalam penurunan kadar glukosa darah dan perbaikan kerusakan hepar mencit diabetes mendekati keadaan normal.

PRAKATA

Puji syukur ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas segala limpahan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Pengaruh Pemberian Ekstrak Teh Hijau terhadap Kadar Glukosa Darah dan Gambaran Histopatologi Hepar Mencit Diabetes yang Diinduksi Aloksan”. Skripsi ini disusun guna memenuhi salah satu syarat untuk dapat menyelesaikan pendidikan Sarjana Satu (S1) pada Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini bukan semata-mata disusun berdasarkan kemampuan penulis sendiri, melainkan karena mendapat bantuan dari berbagai pihak sehingga penyusunan ini bisa terselesaikan dengan baik, untuk itu pada kesempatan kali ini dengan segala ketulusan hati dan kerendahan hati penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih kepada:

1. Tuhan Yang Maha Esa atas semua karunia yang telah diberikan;
2. Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember, Ibu Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm.;
3. Ibu Diana Holiday, S.F., M.Farm., Apt. selaku Dosen Pembimbing Utama dan Ibu Fransiska Maria Christianty, S.Farm., M.Farm., Apt. selaku Dosen Pembimbing Anggota yang telah banyak memberi semangat, motivasi, doa dan dukungan, serta telah meluangkan waktu, pikiran, tenaga dan perhatian dalam membantu penulisan skripsi ini;
4. Bapak Ari Satia Nugraha, S.F., GdipSc, M.Sc-Res, Ph.D., Apt. selaku dosen penguji I dan Ibu Siti Muslichah, S.Si., M.Sc., Apt. selaku dosen penguji II, terima kasih atas saran dan kritik yang diberikan demi kesempurnaan skripsi ini;
5. Ibu Luslia Oktor. RKS., SF., M.Sc. selaku Dosen Pembimbing Akademik yang selalu memberikan bimbingan kepada penulis;

6. Ibunda Luthfah Rozalina, Partner halal Egal Alfha dan keluarga yang selalu mencintai, mendukung, dan memberi semangat dalam mengerjakan tugas akhir;
7. Mbak Dinik dan Mbak Indri selaku Teknisi Laboratorium Farmasi Klinik yang telah banyak membantu dalam penelitian;
8. Bapak dan Ibu Dosen yang telah memberikan bekal ilmu pengetahuan selama perkuliahan di Fakultas Farmasi Universitas Jember;
9. Rekan kerja dalam penelitian ini Nanda, Yasmin, Adhe untuk semangat dan kerja samanya dalam senang maupun susah;
10. Afifah, Nidia, Gati, Hawin, Kinanti, Mbak Siti, Winda dan Aulia sebagai teman satu laboratorium tempat berkeluh kesah dan berbagi cerita semangat;
11. Sahabat-sahabat “delapan” Mia, Galuh, Via, Hidayah, Nandin, Vinas, dan Aik yang telah berbagi semangat dan dorongan yang besar selama empat tahun disaat bahagia ataupun susah;
12. Elip, Shasa, Mupit, Citra, Riris, Sarah, Arimbi, Juwita, Maharani, Mentari, Christyn, dan Ifarosi sahabat yang selalu memberi dukungan saat senang maupun susah;
13. Teman-teman seperjuangan angkatan 2012 Petrok Rollass, Adik-adik tingkat Pharmagen dan Libitum yang telah berjuang bersama-sama demi gelar Sarjana Farmasi yang akan selalu hidup menjadi sebuah keluarga;
14. Teman-teman kos “Jawa2E” terimakasih untuk semangat dan motivasi dalam mengerjakan skripsi ini;
15. Serta untuk setiap nama yang tidak dapat tertulis satu persatu, dan untuk seluruh doa yang terucap tanpa sepengetahuan penulis. Terimakasih sedalam-dalamnyakepada semua pihak yang turut berbahagia atas keberhasilan penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.

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

Jember, 12 Agustus 2016

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
HALAMAN MOTO	iv
HALAMAN PERNYATAAN	v
HALAMAN PEMBIMBING	vi
HALAMAN PENGESAHAN	vii
RINGKASAN	viii
PRAKATA	xi
DAFTAR ISI	xiii
DAFTAR TABEL	xvi
DAFTAR GAMBAR	xvii
DAFTAR LAMPIRAN	xviii
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Tinjauan Tentang Teh	5
2.1.1 Klasifikasi Tanaman.....	5
2.1.2 Deskripsi Morfologi Tanaman Teh.....	6
2.1.3 Klasifikasi Teh	6

2.1.4	Kandungan Kimia Teh	7
2.1.5	Penelitian Tentang Ekstrak Teh Hijau	7
2.2	Tinjauan Tentang Diabetes Melitus (DM).....	8
2.2.1	Definisi Diabetes Melitus.....	8
2.2.2	Diagnosa Diabetes Melitus	8
2.2.3	Penggolongan Diabetes Melitus.....	9
2.2.4	Faktor Penyebab Diabetes Melitus	10
2.3	Tinjauan Tentang Hepar.....	11
2.4	Tinjauan Tentang Obat Diabetes	15
2.5	Tinjauan Tentang Metformin	17
2.6	Tinjauan Tentang Aloksan	18
BAB 3.	METODOLOGI PENELITIAN.....	19
3.1	Jenis Penelitian	19
3.2	Waktu dan Tempat Penelitian	19
3.3	Penentuan Populasi Sampel.....	19
3.4	Rancangan Penelitian.....	20
3.5	Bahan dan Alat Uji.....	21
3.5.1	Bahan Uji	21
3.5.2	Alat Uji.....	21
3.6	Hewan Uji.....	22
3.7	Variabel Penelitian	22
3.7.1	Variabel Bebas	22
3.7.2	Variabel Terikat	22
3.7.3	Variabel Terkendali	22
3.8	Definisi Operasional	22
3.9	Prosedur	23
3.9.1	Tahapan Persiapan	23
3.9.2	Induksi Hewan Uji	24
3.9.3	Pengelompokkan dan Perlakuan Hewan Uji.....	24

3.9.4	Pengukuran Kadar Glukosa Darah.....	24
3.9.5	Pembuatan Preparat Hepar.....	25
3.9.6	Interpretasi Preparat Hepar	25
3.10	Analisis Data	26
3.11	Skema Kerja.....	27
3.11.1	Skema Pembuatan Ekstrak Teh Hijau (<i>Camellia sinensis</i> L.) dan Sediaan Suspensi Ekstrak Teh Hijau.....	27
3.11.2	Skema Penelitian Pengaruh Pemberian Ekstrak Teh Hijau (<i>Camelia sinensis</i> L.) terhadap Kadar Glukosa Darah dan Gambaran Histopatologi Hepar	28
BAB 4.	HASIL DAN PEMBAHASAN	29
4.1	Hasil dan Analisis Data	29
4.1.1	Pembuatan Ekstrak Teh Hijau	29
4.1.2	Pemeriksaan Kadar Glukosa Darah	29
4.1.3	Pengamatan Histopatologi Hepar	31
4.2	Pembahasan	34
BAB 5.	KESIMPULAN DAN SARAN	40
5.1	Kesimpulan	40
5.2	Saran.....	40
DAFTAR PUSTAKA	42
LAMPIRAN	48

DAFTAR TABEL

	Halaman
2.1 Kriteria Penilaian Derajat Histopatologi Sel Hepar	13
2.2. Penggolongan Obat Hipoglikemik Oral	16
3.1 Kriteria Penilaian Derajat Histopatologi Sel Hepar	25
4.1 Randemen Ekstrak Teh Hijau	29
4.2 Rata-rata Kadar Glukosa Darah Sebelum dan Sesudah	29
4.3 Persentase Penurunan Kadar Glukosa Darah	30
4.4 Nilai Kerusakan Hepar Mencit	33

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 Tanaman Teh	6
2.2 Lobulus Hepar	11
2.3 Gambaran Morfologi	13
2.4 Gambar Histopatologi Hepar Mencit	14
2.5 Gambar Struktur Metformin	25
2.6 Gambar Struktur Aloksan	26
3.1 Skema Rancangan Penelitian	20
3.2 Skema Pembuatan Ekstrak Teh Hijau	27
3.3 Skema Alur Penelitian Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Teh Hijau	28
4.1 Gambaran Histopatologi Hepar Normal dan Kontrol Negatif	31
4.2 Gambaran Histopatologi Kontrol Positif dan Kelompok Perlakuan Ekstrak Teh Hijau	32
4.3 Reaksi Penangkapan Radikal Bebas Oleh Flavonoid	38

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
A. Perhitungan Dosis Aloksan 25 mg/kgBB	48
B. Perhitungan Dosis Metformin (110,5 mg/kgBB)	49
C. Perhitungan Dosis Ekstrak Teh Hijau	50
D. Hasil Pengamatan Pemberian Ekstrak Teh Hijau terhadap Kadar Glukosa Darah	52
E. Hasil Pengamatan Histopatologi Hepar	53
F. Hasil Uji <i>One Way Anova</i> Kadar Glukosa Darah	56
G. Hasil Uji <i>Kruskal-Wallis</i> Histopatologi Hepar	58

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Perubahan gaya hidup dan meningkatnya sosial ekonomi akibat urbanisasi dan modernisasi masyarakat di negara-negara Asia seperti Indonesia, Malaysia, Filipina dan Singapura menjadi penyebab meningkatnya prevalensi penyakit degeneratif dan disinyalir menjadi penyebab utama kematian. Salah satu yang harus diwaspadai adalah diabetes melitus. Penderita diabetes melitus dewasa ini terus meningkat seiring dengan meningkatnya tingkat kemakmuran dan berubahnya gaya hidup. Kurangnya latihan fisik dan makan makanan berlemak meningkatkan kelebihan berat badan dan obesitas sehingga menyebabkan bertambahnya penderita diabetes di kalangan usia muda (Unwin *et al.*, 2009; Ramachandran *et al.*, 2012).

Diabetes melitus merupakan gangguan hiperglikemia dan intoleransi glukosa yang disebabkan kekurangan insulin, gangguan efektivitas kerja insulin atau keduanya (Unwin *et al.*, 2009). Pada umumnya ada dua jenis diabetes yaitu diabetes tipe 1 (kerusakan sel beta pankreas yang mutlak kekurangan insulin) dan tipe 2 (kombinasi antara kurangnya sekresi produksi insulin dan kurangnya kepekaan reseptor terhadap insulin) (Dipiro *et al.*, 2008).

Diabetes adalah salah satu masalah kesehatan global di kalangan masyarakat yang prevalensinya untuk tahun 2010 telah meningkat menjadi 285 juta mewakili 6,6% populasi orang dewasa di dunia dengan prediksi pada tahun 2030 jumlah penderita diabetes akan meningkat menjadi 438 juta. WHO memproyeksikan bahwa kematian secara global yang disebabkan oleh diabetes akan meningkat 17% selama beberapa tahun ke depan dengan peningkatan terbesar terjadi pada negara berpendapatan ekonomi menengah terutama Afrika (27%) dan daerah Timur Mediterania (25%). Selain itu diperkirakan 80% kematian terjadi di negara berkembang seperti Indonesia.

Pada keadaan diabetes terjadi aktivasi enzim glukoneogenesis di hepar yang dapat meningkatkan produksi glukosa sehingga memberikan kontribusi dalam peningkatan glukosa darah yang dapat memperparah keadaan diabetes (Sundaram *et al.*, 2013). Keadaan diabetes yang ditandai dengan penurunan sensitivitas insulin pada glukosa merupakan penyebab utama NAFLD (*Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*) karena dalam keadaan diabetes terjadi gangguan metabolisme glukosa dan lemak sehingga dalam keadaan kronik dapat mengakibatkan fibrosis, infiltrasi, nekroinflamasi, hingga penyakit hati akut (Marchesini *et al.*, 2001).

Pengobatan diabetes melitus merupakan pengobatan menahun dan seumur hidup. Insulin merupakan terapi utama untuk DM tipe I dan DM tipe II pada kondisi tertentu, namun harganya relatif mahal dan penggunaannya dalam jangka waktu lama sehingga dapat menimbulkan efek samping yang tidak diinginkan seperti hipoglikemia (Unwin *et al.*, 2009). Oleh karena itu, perlu dicari alternatif obat yang efektif dengan efek samping yang relatif lebih rendah dan harga yang lebih murah. Upaya pengobatan diabetes melitus adalah dengan menggunakan tanaman sebagai obat alternatif. Beberapa penelitian jmenyebutkan bahwa salah satu tanaman yang berpotensi menurunkan glukosa darah adalah teh (Gomes *et al.*, 1995). Pada penelitian Al-attar & Zari. (2010) menyebutkan bahwa ekstrak daun teh dapat menurunkan kadar glukosa darah pada mencit yang diinduksi *streptozotocin* (STZ).

Seduhan teh yang berasal dari daun *Camellia sinensis* (Linn.) merupakan minuman yang paling sering dikonsumsi hampir di seluruh belahan dunia setelah air (Mohamed & Zoysa, 2006; Alcazar *et al.*, 2007). Teh mengandung banyak senyawa terutama polifenol. Studi epidemiologi menunjukkan bahwa senyawa polifenol yang terkandung di dalam teh mengurangi risiko beragam penyakit seperti gangguan jantung, kanker paru, kanker prostat, dan nefropati (Crespy & Williamson, 2004).

Berdasarkan perbedaan proses fermentasinya, teh dapat dibedakan menjadi tiga yaitu teh hijau (tanpa fermentasi), teh oolong (fermentasi sebagian), dan teh hitam (fermentasi). Teh hijau diproduksi dari daun teh segar dan enzim oksidase yang terkandung di dalamnya dihambat selama pemanasan. Teh oolong (fermentasi

sebagian) yaitu daun teh segar yang dibiarkan layu oleh panas matahari kemudian digiling, sedangkan teh hitam (fermentasi) yaitu teh yang dibuat dengan penggilingan daun untuk melepaskan enzim polifenol oksidase dan peroksidase untuk mengkatalisis katekin teh (Harold & Graham, 1992; Li *et al.*, 2012).

Sejumlah penelitian secara epidemiologi dan farmakologi menyatakan bahwa ekstrak teh hijau berpotensi sebagai antioksidan yang kuat (Tanaka *et al.*, 1998). Dalam penelitian Holiday *et al.* (2015) menyatakan bahwa teh hijau memiliki kandungan polifenol total yang lebih tinggi jika dibandingkan dengan teh hitam dan teh oolong. Polifenol dalam ekstrak teh hijau didominasi oleh keempat komponen yaitu epigalokatekin-galat (EGCG), epikatekin-galat (ECG), epigalokatekin (EGC) dan epikatekin (EC) yang semuanya memiliki aktivitas antioksidan.

Beberapa penelitian menyebutkan bahwa ekstrak teh hijau pada hewan uji mencit maupun tikus dapat menurunkan kadar kolesterol dan glukosa darah (Yang *et al.*, 2001). Pemberian ekstrak teh hijau menyebabkan penurunan yang signifikan pada berat badan dengan mereduksi makanan dan minuman yang masuk sehingga dapat mengontrol glukosa darah pada mencit diabetes (Babu *et al.*, 2006).

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan diatas, penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui adanya efektivitas pemberian ekstrak teh hijau (*Camellia sinensis* L.) terhadap kadar glukosa darah dan gambaran histopatologi hepar mencit yang diinduksi aloksan sehingga dapat memberikan informasi mengenai efek farmakologi ekstrak teh hijau sebagai alternatif dalam pencegahan maupun terapi penderita diabetes melitus.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut dapat dirumuskan permasalahan yang perlu diteliti antara lain :

- a. Apakah pemberian ekstrak teh hijau (*Camellia sinensis* L.) dapat menurunkan kadar glukosa darah mencit diabetes yang diinduksi aloksan?

- b. Apakah pemberian ekstrak teh hijau (*Camellia sinensis* L.) dapat mempengaruhi gambaran histopatologi hepar mencit diabetes yang diinduksi aloksan?
- c. Bagaimana pengaruh pemberian ekstrak teh hijau (*Camellia sinensis* L.) pada dosis yang berbeda 300 mg/kgBB, 600 mg/kgBB dan 1.200 mg/kgBB terhadap penurunan kadar glukosa darah pada mencit diabetes yang diinduksi aloksan?
- d. Bagaimana pengaruh pemberian ekstrak teh hijau (*Camellia sinensis* L.) pada dosis yang berbeda 300 mg/kgBB, 600 mg/kgBB dan 1.200 mg/kgBB terhadap gambaran histopatologi hepar mencit diabetes yang diinduksi aloksan?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah di atas penelitian ini bertujuan untuk :

- a. Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak teh hijau (*Camellia sinensis* L.) terhadap penurunan kadar glukosa darah mencit diabetes yang diinduksi aloksan.
- b. Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak teh hijau (*Camellia sinensis* L.) terhadap gambaran histopatologi hepar mencit diabetes yang diinduksi aloksan.
- c. Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak teh hijau (*Camellia sinensis* L.) pada dosis yang berbeda 300mg/kgBB, 600mg/kgBB dan 1.200mg/kgBB terhadap penurunan kadar glukosa darah pada mencit diabetes yang diinduksi aloksan.
- d. Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak teh hijau (*Camellia sinensis* L.) pada dosis yang berbeda 300mg/kgBB, 600mg/kgBB dan 1.200mg/kgBB terhadap gambaran histopatologi hepar mencit diabetes yang diinduksi aloksan.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah ten pengaruh pemberian ekstrak teh hijau terhadap penurunan kadar glukosa darah uan perbaikan organ hepar yang diuji secara *in vivo* pada mencit jantan diabetes sehingga dapat digunakan sebagai alternatif pengobatan diabetes melitus.

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Tentang Teh

2.1.1 Klasifikasi Tanaman

Indonesia memiliki perkebunan teh yang cukup luas mayoritas tanaman teh yang terdapat di Indonesia adalah varietas *Assamica* yang berasal dari India sedangkan tanaman teh yang tumbuh di Jepang dan Cina merupakan varietas *Sinensis*. Teh varietas *Assamica* memiliki kelebihan dalam hal kandungan katekinnya yang lebih besar (Hartoyo, 2003).

Tanaman teh merupakan tanaman tahunan yang diberi nama seperti : *Camellia theifera*, *Thea sinensis*, *Camellia thea* dan *Camellia sinensis*. Tanaman teh terdiri dari banyak spesies yang tersebar di Asia Tenggara, India, Cina Selatan, Laos Barat Laut, Muangthai Utara, dan Burma (Effendy *et al.*, 2010). Sistematika tanaman teh terdiri dari :

Kingdom	: Plantae
Divisio	: Tracheophyta
Sub Divisio	: Spermatophyta
Class	: Magnoliopsida
Ordo	: Ericales
Famili	: Theaceae
Genus	: <i>Camellia</i> L.
Spesies	: <i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntzea
Varietas	: <i>Assamica</i> dan <i>Sinensis</i>

(Intergrated Taxonomic Information System, 2016)



Gambar 2.1 Tanaman Teh (Plantamor, 2016)

2.1.2 Deskripsi Morfologi Tanaman Teh

Tinggi tanaman mencapai 20 m dilakukan pemangkasan terus untuk dipanen daunnya. Berkayu tegak dengan percabangan banyak, ujung ranting berambut dan berwarna coklat kehijauan. Daun tunggal, kaku, bentuk bundar telur dengan ujung dan pangkal runcing, tepi bergerigi, permukaan daun mengkilap berwarna hijau tua. Bunga tunggal terdapat di ketiak daun, warna putih kekuningan, baunya wangi. Buah kotak, keras, warna coklat kehitaman kalau sudah tua (Hidayat & Napitupulu, 2015).

2.1.3 Klasifikasi Teh

Secara umum teh dibedakan cara/proses pengolahannya dapat diklasifikasikan menjadi tiga jenis, yaitu teh hijau, teh oolong, dan teh hitam. Teh hijau dibuat dengan cara menginaktivasi enzim oksidase/fenolase yang ada pada pucuk daun teh segar sehingga oksidasi enzimatis terhadap katekin dapat dicegah. Teh oolong dihasilkan melalui proses pemanasan yang dilakukan segera setelah proses penggulungan daun, dengan tujuan untuk menghentikan proses fermentasi. Sementara teh hitam dibuat dengan cara memanfaatkan terjadinya oksidasi enzimatis terhadap kandungan katekin teh (Hartoyo, 2003).

2.1.4 Kandungan Kimia Teh

Bahan-bahan kimia dalam daun teh dikelompokkan menjadi 4 kelompok yaitu; (1) Substansi fenol berupa tanin 4,70%, katekin 35,89%, flavanol (kuersetin, kaemferol, dan mirisetin) 2,23%; (2) Substansi bukan fenol berupa karbohidrat (sukrosa, glukosa, fruktosa) 7,42%, pektin 3,96%, alkaloid (kafein, teobromin, teofilin) 7,43%, protein, resin dan vitamin (C, K, A, B1, B2) 16,09%; (3) Substansi aromatis berupa fraksi karboksilat, fenolat, karbonil, netral bebas karbonil (sebagian besar terdiri atas alkohol) 1,74% (Graham, 1984; Setyamidjaja, 2000).

Daun teh yang masih segar banyak mengandung komponen flavonoid yang disebut katekin ada beberapa jenis katekin yang terkandung dalam daun teh seperti epikatekin (EC), epigalokatekin (EGC), epikatekin-galat (ECG), dan epigalokatekin-galat (EGCG). Katekin yang terkandung paling banyak di dalam teh hijau yaitu EGCG selain itu daun teh hijau juga mengandung enzim polifenol oksidase yang terletak pada bagian sisi lain daun. Pada daun teh hitam yang telah diolah dan dibiarkan berfermentasi (mengoksidasi) mengakibatkan konsentrasi katekin menurun, sedangkan teh hijau yang sudah layu dan diseduh dapat menonaktifkan enzim polifenol oksidase sehingga pada teh hijau mengandung konsentrasi katekin relatif tinggi (Frei & Higdon, 2003).

2.1.5 Penelitian Tentang Ekstrak Teh Hijau

Menurut Babu *et al*, (2006) ekstrak teh hijau dapat memberikan efek antihiperглиkemia dengan menghambat transporter glukosa di usus dan menurunkan gen yang mengontrol glukoneogenesis. Penelitian secara *in vitro* juga menunjukkan bahwa katekin dapat menghambat enzim pencernaan seperti amilase, sukrase, dan α -glucosidase yang kemungkinan dapat menurunkan kadar glukosa darah. Ekstrak teh hijau juga dapat menormalkan tekanan sistolik.

Ekstrak teh hijau dapat memperbaiki berat badan, serum hipoglikemik, hipolipidemik, hiperproteinemik, menjaga serum ginjal (kreatinin, urea, dan asam urat), penurunan serum liver (SGPT dan SGOT) pada mencit diabetes (A-Attar &

Zari, 2010). Selain itu ekstrak teh hijau mampu mereduksi lemak dan kelainan metabolisme glukosa pada penderita DM tipe 2 dan dapat menurunkan resiko penyakit kardiovaskular. Selain itu dapat mencegah karsinogenik pada lambung (Crespy & Williamson, 2004).

2.2 Tinjauan Tentang Diabetes Melitus (DM)

2.2.1 Definisi Diabetes Melitus

Diabetes Melitus (DM) atau kencing manis merupakan penyakit fisiologis dengan ciri utama adanya abnormalitas metabolisme glukosa. Kadar gula darah pada penderita DM mengalami kenaikan melebihi batas normal (hiperglikemia) (Maher, 2000). Diabetes melitus disebabkan karena kekurangan hormon insulin yang berfungsi memanfaatkan glukosa sebagai sumber energi dan mensintesis lemak (Syamsudin, *et al.*, 2010). Akibatnya glukosa menumpuk di dalam darah (hiperglikemia) dan akhirnya dikeluarkan bersama kemih (glikosuria) tanpa digunakan tubuh (Tjay & Rahardja, 2007).

Menurut Powers (2005) diabetes melitus (DM) disebabkan menurunnya fungsi pankreas untuk memproduksi insulin atau reseptor insulin tidak mampu mengenali glukosa sehingga terjadi gangguan metabolisme. Glukosa yang masuk tidak dirubah menjadi glikogen menyebabkan glukosa darah meningkat. DM berhubungan dengan abnormalitas metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein pada keadaan komplikasi kronik dapat memicu mikrovaskular, makrovaskular, dan kelainan neuropati (Dipiro *et al.*, 2008). Secara umum menurut Unwin *et al.* (2009) diabetes diartikan sebagai kelompok kelainan yang heterogen dengan ciri hiperglikemia dan ketidaknormalan glukosa darah yang disebabkan kurangnya produksi insulin, kurang efektifnya kerja insulin, ataupun keduanya.

2.2.2 Diagnosa Diabetes Melitus

Diagnosa dari seseorang sudah dapat dikatakan menderita diabetes melitus jika menderita satu dari ketiga gejala seperti : (1) Gejala umum dari diabetes melitus

(poliuria, polidipsia, ketonuria, dan menurunnya berat badan) bersamaan dengan kadar gula darah sewaktu ≥ 200 mg/dL. (2) Kadar glukosa darah pada waktu puasa ≥ 126 mg/dl. Puasa berarti tidak ada makanan masuk kurang lebih 8 jam. (3) Kadar glukosa darah dua jam sesudah makan ≥ 200 mg/dl (Koda-Kimble *et al.*, 2009).

2.2.3 Penggolongan Diabetes Melitus (DM)

Penggolongan diabetes melitus berdasarkan etiologi dan diagnosa klinik dibagi menjadi empat tipe yaitu :

a. Diabetes Melitus (DM) Tipe 1

Diabetes tipe ini merupakan diabetes yang jarang atau sedikit populasinya, diperkirakan kurang dari 5-10% dari keseluruhan populasi penderita diabetes (Muchid *et al.*, 2005). Diabetes melitus tipe 1 disebabkan karena kerusakan autoimun dari produksi sel beta pankreas ada pula yang disebabkan oleh berbagai macam virus, diantaranya virus *Cocksakie*, *Rubella*, *CMVirus*, *Herpes*, dan lain sebagainya. Pada keadaan normal sel beta pankreas mensekresi insulin yang berfungsi untuk mengontrol metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein (Koda-Kimble *et al.*, 2009).

b. Diabetes Melitus (DM) Tipe 2

Diabetes tipe 2 merupakan tipe diabetes yang umum dan lebih banyak penderitanya dibandingkan dengan DM tipe 1 (Muchid *et al.*, 2005). Diabetes tipe 2 ditandai dengan adanya gangguan sekresi insulin dan resistensi kerja sel reseptor terhadap insulin. Dengan adanya resistensi insulin pemanfaatan glukosa oleh jaringan akan mengalami gangguan sedangkan produksi glukosa di hati akan meningkat sehingga kelebihan glukosa menumpuk dalam sirkulasi. Hiperglikemia merangsang pankreas untuk memproduksi lebih banyak insulin dalam mengatasi resistensi insulin (Koda-Kimble *et al.*, 2009). Penderita DM tipe 2 tidak tergantung insulin namun untuk mencegah meningkatnya glukosa dalam darah perlu kontrol makanan atau dengan agen penurun glukosa darah (Unwin *et al.*, 2009).

c. Diabetes Melitus (DM) Gestational

Diabetes Melitus Gestasional (GDM) adalah intoleransi glukosa yang timbul selama masa kehamilan dan bagaimanapun juga insulin tetap diberikan untuk pengobatan jika keadaan tetap setelah masa kehamilan. Kontrol gula darah untuk mengurangi resiko kenaikan gula darah pada ibu dan janin sehingga dapat menyebabkan komplikasi pada bayi seperti peningkatan bobot bayi ketika lahir, hipoglikemi, dan jaundice. Wanita yang telah mengalami GDM dapat meningkatkan faktor resiko menderita diabetes tipe 2 beberapa tahun kemudian (Unwin *et al.*, 2009).

d. Diabetes Melitus (DM) Tipe Lain

DM tipe lain adalah penyakit gangguan metabolik ditandai oleh kenaikan kadar gula darah akibat kelainan genetik fungsi sel beta, kelainan genetik kerja insulin, penyakit eksokrin pankreas, endokrinopati, karena obat atau zat kimia, infeksi, sebab imunologi yang jarang, dan sindrom genetik lain yang berkaitan dengan DM (Yusharmen, 2008).

2.2.4 Faktor Penyebab Diabetes Melitus (DM)

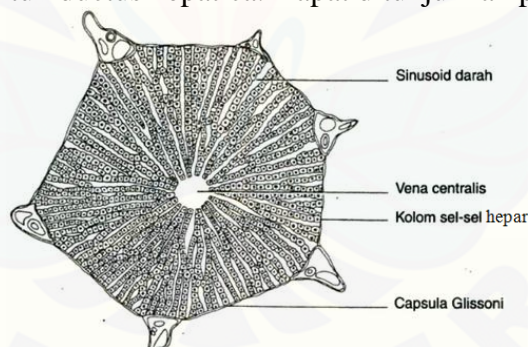
Penderita diabetes melitus dewasa ini prevalensinya meningkat seiring dengan perkembangan zaman dengan tingkat kemakmuran dan berubahnya gaya hidup seperti pola makan, peningkatan jumlah anak obesitas, urbanisasi, kebiasaan merokok dan kurang berolah raga (Soegondo *et al.*, 2011).

Menurut Guyton & Hall (2006) penyebab diabetes karena kurangnya produksi insulin atau menurunnya sensitivitas jaringan reseptor terhadap insulin yang sering disebut resistensi insulin. Menurunnya produksi insulin bisa disebabkan karena kerusakan sel beta pankreas. Adanya infeksi virus atau kelainan autoimun yang dapat merusak sel beta pada penderita diabetes tipe I. Diabetes melitus dapat disebabkan karena adanya gangguan metabolisme, adapun ciri-cirinya seperti obesitas terutama penumpukan lemak perut, resistensi insulin, hiperglikemi pada keadaan puasa.

2.3 Tinjauan Tentang Hepar

Hepar adalah kelenjar terbesar dalam tubuh, dengan berat sekitar 1300-1550 gram. Hepar berwarna merah coklat, sangat vascular, dan lunak. Hepar berbentuk biji yang terletak pada kuadran kanan atas abdomen, dilindungi oleh *cartilage costalis* dan dipertahankan dalam posisinya oleh tekanan organ lain di dalam abdomen oleh “ligamentum” peritoneum. Hepar tersusun dari :

- a. *Lobulus*. Hepar terutama terdiri dari sangat banyak lobulus kecil yang terdiri dari sel-sel hepar yang tersusun sebagian besar dalam kolom.
- b. *Sinusoid*. Terdapat saluran di antara kolom sel-sel dan dilalui oleh darah dari vena porta dan arteria hepatica.
- c. *Vena centralis*. Bagian tengah setiap lobules, vena akan bergabung dengan vena yang lebih besar membentuk *vena hepatica*. yang membuka ke dalam vena cava inferior.
- d. *Canaliculi*, yang berjalan di antara kolom sel-sel hepar yang berdekatan dan bergabung membentuk ductus hepatica. Dapat ditunjukkan pada Gambar 2.2.



Gambar 2.2 Lobulus hepar (Gibson, J. 2005)

Beberapa fungsi hepar menurut Guyton & Hall (2006) adalah :

1. Metabolisme karbohidrat
2. Metabolisme protein dan pembentukan protein plasma
3. Metabolisme lemak
4. Penyimpanan vitamin, besi
5. Detoksifikasi obat dan toksin

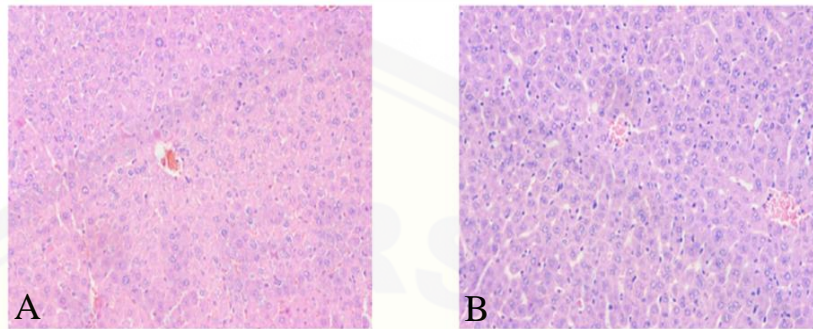
Hepar berfungsi untuk menjaga glukosa darah dalam konsentrasi normal. Penyimpanan glikogen dalam hepar untuk mereduksi glukosa dalam plasma darah dan akan kembali ke dalam plasma darah jika dalam keadaan konsentrasi glukosa darah yang rendah. Pada keadaan gangguan fungsi hepar konsentrasi glukosa darah setelah makan akan meningkat dua hingga tiga kali dibandingkan dengan hepar dalam keadaan normal sehingga mudah terjadi hiperglikemia.

Hepar merupakan organ yang paling sering mengalami kerusakan dikarenakan yang pertama hepar menerima 80% suplai darah dari vena porta yang mengalirkan darah dari sistem gastrointestinal. Substansi zat toksik termasuk fungi, bakteri, juga logam, mineral dan zat-zat kimia lain yang diserap ke darah portal ditransportasikan ke hepar. Kedua, hepar menghasilkan enzim-enzim yang mempunyai kemampuan biotransformasi pada berbagai macam zat eksogen dan endogen untuk dieliminasi oleh tubuh. Proses ini mungkin juga mengaktifkan beberapa zat menjadi bentuk lebih toksik dan dapat menyebabkan terjadinya perlukaan hepar (Carlton, 1995). Bahan toksik dapat menyebabkan beberapa kerusakan hepar seperti degenerasi sel, perlemakan hepar (steatosis), nekrosis hepar, dan sirosis hepar (Lu, 1995).

Pada keadaan normal 50% glukosa mengalami metabolisme sempurna menjadi karbondioksida dan air, 5% diubah menjadi glikogen, dan 30-40% menjadi lemak. Penderita DM mengalami gangguan pada semua proses metabolisme karena glukosa tidak bisa masuk ke dalam sel sehingga tidak dapat dimetabolisme, akibatnya energi terutama diperoleh dari metabolisme protein dan lemak (Ganong, 1998). Hiperglikemia dan resistensi insulin dapat menyebabkan sel hepar mengalami hipoksia. Karena adanya defisiensi faktor-faktor penting untuk kelangsungan hidup sel seperti zat makanan dan oksigen dapat menyebabkan kematian sel hepar atau yang disebut *necrosa hepatica* (Ressang, 1984).

Penelitian Chen *et al.* (2015) menyatakan bahwa dalam keadaan mencit diabetes dengan pemberian aloksan dapat menginduksi sitokin proinflamasi dengan terjadinya peningkatan kadar *Tumor Necrosis Factor alpha* (TNF- α), *Interleukin-1*

(IL-1) dan *Interleukin-6* (IL-6) yang menyebabkan peradangan sehingga dapat meningkatkan kerusakan hepar, dapat ditunjukkan pada Gambar 2.3.



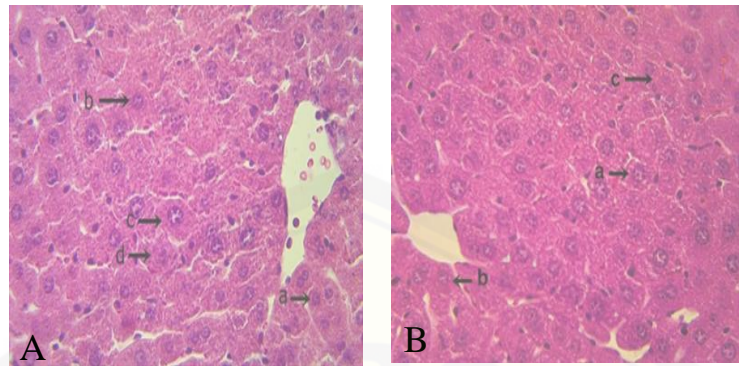
Gambar 2.3 Gambaran Morfologi Hepar Mencit A: Normal dan B: Mencit Diabetes yang Diinduksi Aloxan (Chen *et al.*, 2015)

Diabetes berpengaruh secara signifikan dan dapat menyebabkan penyakit kronik perlemakan hati non alkohol atau *Non-Alcoholic fatty Liver Disease* (NAFLD) dan karsinoma hepatoseluler. Penyakit tersebut disebabkan karena peningkatan konsentrasi transaminase hepar secara signifikan yang berhubungan dengan obesitas, tingginya kadar trigliserida, kolesterol, dan resistensi insulin (ADA, 2015).

Menurut Nursheha & Febrianti (2015) hepatosit yang mengalami kerusakan dihitung dengan menggunakan model *Scoring Histopathology Manjaroenigk*. Kriteria penilaiannya dapat ditunjukkan pada Tabel 2.1.

Tabel 2.1 Kriteria Penilaian Derajat Histopatologi Sel Hepar	
Tingkat Perubahan	Skor
Normal	1
Degenerasi parenkimatosa	2
Degenerasi hidropik	3
Nekrosis	4

Kerusakan hepatosit berdasarkan kriteria *Scoring Histopathology Manja Roenigk* lebih jelasnya dapat ditunjukkan pada Gambar 2.4.



Gambar 2.4 Gambaran Histopatologi Hepar Mencit dengan Perbesaran 400x. A: Normal dan B: Mencit yang mengalami kerusakan (Nursheha & Febrianti, 2015).

Keterangan:

a = hepatosit normal

b = degenerasi parenkimatosa

c = degenerasi hidropik

d = nekrosis

Degenerasi parenkimatosa atau degenerasi albumin terjadi akibat kegagalan oksidasi yang menyebabkan tertimbunnya air di dalam sel, sehingga transportasi protein yang telah diproduksi ribosom terganggu. Hal ini menyebabkan pembengkakan sel dan pengeruhan sitoplasma dengan munculnya granula-granula dalam sitoplasma akibat endapan protein (Mitchell *et al.*, 2008).

Degenerasi hidropik pada dasarnya sama dengan degenerasi parenkimatosa, namun derajat degenerasi hidropik lebih berat dibandingkan dengan degenerasi parenkimatosa, tampak vakuola berisi air dalam sitoplasma yang tidak mengandung lemak atau glikogen. Hal ini disebabkan karena gangguan transpor aktif yang menyebabkan sel tidak mampu memompa ion Na^+ keluar sehingga konsentrasi ion Na^+ di dalam sel naik (Robbins *et al.*, 2007; Mitchell *et al.*, 2008).

Kondensasi kromatin inti terjadi akibat proses pengiriman sinyal apoptosis yang dapat menembus membran plasma sehingga dapat menimbulkan respon dari sel itu sendiri. Setelah sel menerima sinyal yang sesuai untuk apoptosis, organel-organel sel akan mengalami degradasi. Sel yang mulai apoptosis, secara mikroskopis akan mengalami perubahan berupa sel mengerut dan lebih bulat karena pemecahan

proteinaceous sitoskeleton, sitoplasma tampak lebih padat dan kromatin menjadi kondensasi pada membran inti (piknotik) (Mitchell *et al.*, 2008).

2.4 Tinjauan Tentang Obat Antidiabetes

Menurut Koda-Kimble *et al.* (2009) ada tiga komponen utama dalam pengobatan diabetes: diet nutrisi, olahraga, dan obat-obatan (insulin dan obat hipoglikemik oral). Masing-masing obat dapat berinteraksi dengan yang lain dan kadang dilakukan modifikasi keduanya. Target kadar gula darah pada ibu hamil yang diabetes sangat diperhatikan.

Penderita diabetes seharusnya menerima pengetahuan pengobatan sendiri atau *Diabetes Self-Management Education* (DSME) yang saat ini menjadi elemen penting dalam program *diabetes care* salah satunya yaitu pengetahuan dalam terapi nutrisi. Bagi penderita diabetes tantangan terbesar terletak pada apa yang dikonsumsi, namun tujuan dari terapi nutrisi yaitu meningkatkan pola makan sehat untuk mencapai gula darah yang terkontrol, status gizi, dan mempertahankan berat badan ideal (ADA, 2015). Penurunan berat badan terbukti dapat mengurangi resistensi insulin dan memperbaiki respon sel-sel beta terhadap stimulus glukosa (Muchid *et al.*, 2005).

Menurut penelitian aktivitas fisik bagi penderita diabetes melitus yang melakukan latihan intensif rata-rata 3-4 kali/ minggu dengan durasi 150 menit/ minggu menunjukkan efek hipoglikemi pada pasien pradiabetes. Pada uji klinis telah memberikan bukti yang kuat untuk penurunan glukosa darah pada penderita diabetes tipe 2. Penderita DM tipe 1 latihan intensif dapat menyebabkan hipoglikemi jika dosis obat atau konsumsi karbohidrat tidak diubah (ADA, 2015). Olahraga akan memperbanyak jumlah dan meningkatkan aktivitas reseptor insulin dalam tubuh dan juga meningkatkan penggunaan glukosa (Muchid *et al.*, 2005).

Pada penderita DM tipe 1 insulin sangat dibutuhkan dari luar dikarenakan sel beta mengalami kerusakan sehingga tidak mampu memproduksi insulin untuk memenuhi kebutuhan dalam mengatur glukosa darah dalam tubuh. Insulin dari luar juga mungkin dibutuhkan bagi penderita DM tipe 2 yang tubuhnya membutuhkan

lebih banyak insulin sedangkan sel beta hanya mampu memproduksi sedikit insulin (Unwin *et al.*, 2009).

Berdasarkan mekanisme kerjanya, obat-obat hipoglikemik oral dapat dibagi menjadi 3 golongan, yaitu:

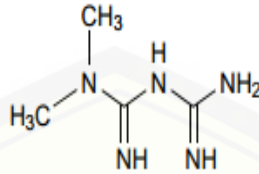
- a. Obat-obat yang meningkatkan sekresi insulin, meliputi obat hipoglikemik oral golongan sulfonilurea dan glinida (meglitinida dan turunan fenilalanin).
- b. Sensitiser insulin (obat-obat yang dapat meningkatkan sensitivitas sel terhadap insulin), golongan biguanida dan tiazolidindion, yang dapat membantu 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*). Lebih jelasnya dapat dilihat pada Tabel 2.2.

Tabel 2.2 Penggolongan Obat Hipoglikemik Oral

Golongan	Contoh senyawa	Mekanisme Kerja
Sulfonilurea	1) Gliburida/Glibenklamid 2) Glipizida 3) Glikazida 4) Glimepirida 5) Glikuidon	Merangsang sekresi insulin di kelenjar pankreas, sehingga hanya efektif pada penderita diabetes yang sel-sel pankreasnya masih berfungsi dengan baik
Turunan Fenilalanin	Nateglinide	Meningkatkan kecepatan sintesis insulin oleh pankreas
Biguanida	Metformin	Bekerja langsung pada hati (hepar), menurunkan produksi glukosa hati. Tidak merangsang sekresi insulin oleh kelenjar pankreas
Inhibitor α – glukosidase	1) Acarbose 2) Miglitol	Menghambat kerja enzim pencernaan yang mencerna karbohidrat, memperlambat absorpsi glukosa ke dalam darah.

(Muchid *et al.*, 2005)

2.5 Tinjauan Tentang Metformin



Gambar 2.5 Struktur Metformin (Martindale, 2009)

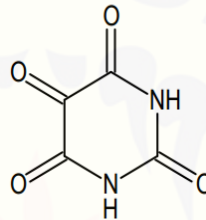
Menurut ADA (2015) metformin merupakan obat paling dianjurkan dalam *evidence based* dan telah terbukti keamanan dalam jangka panjang sebagai terapi farmakologi untuk pencegahan diabetes. Metformin dianjurkan untuk individu dengan resiko sangat tinggi (riwayat GDM, sangat obesitas, atau orang yang memiliki kecenderungan peningkatan gula darah secara drastis).

Mekanisme metformin dengan meningkatkan sensitivitas sel target terhadap insulin yang bekerja secara langsung di hepar namun tidak dapat meningkatkan produksi insulin di sel beta. Metformin meningkatkan sensitivitas dari hepar dan jaringan perifer (otot) sehingga dapat meningkatkan uptake glukosa. Metformin merangsang sensitivitas insulin dengan adanya *adenosin 5-monophosphate* yang diaktivasi oleh protein kinase, meningkatnya aktivitas tirosin kinase mengakibatkan *glucose transporter-4* berjalan seluruhnya (Dipiro *et al.*, 2008).

Metformin bioavailabilitasnya dalam tubuh mencapai 50% hingga 60%, larut dalam lemak. Metformin tidak dimetabolisme dan tidak berikatan dengan protein plasma. Metformin dieliminasi oleh ginjal disekresi di tubular dan difiltrasi di glomerulus. Rata-rata waktu paruh metformin 6 jam namun efek farmakodinamik sebagai antihiperqliemik metformin > 24 jam. Metformin dapat menyebabkan diare (10%-53%), mual muntah (7%-26%), kembung (12%), lemas (9%), (1%-10%) menyebabkan kardiovaskular seperti palpitasi dan nyeri dada, pusing (6%), rash, dan (<1%) anemia megaloblastik (APA, 2009).

2.6 Tinjauan Tentang Aloksan

Nama aloksan diperoleh dari penggabungan kata allantoin dan oksalurea (asam oksalurik). Nama lain dari aloksan adalah 2,4,5,6-tetraoxypirimidin; 2,4,5,6-primidinetetron; 1,3-Diazinan-2,4,5,6-tetron (IUPAC) dan asam Mesoxalylurea 5-oxobarbiturat. Rumus kimia aloksan adalah $C_4H_2N_2O_4$. Aloksan murni diperoleh dari oksidasi asam urat oleh asam nitrat. Aloksan merupakan senyawa kimia yang tidak stabil dan senyawa hidrofilik. Waktu paruh aloksan pada pH 7,4 dan suhu $37^\circ C$ adalah 1,5 menit (Lenzen, 2008).



Gambar 2.6 Struktur kimia aloksan (Nugroho, 2006)

Aloksan sebagai diabetogenik dapat digunakan secara intravena, intraperitoneal, dan subkutan. Biasanya dosis intravena yang digunakan 65 mg/kgBB sedangkan intraperitoneal dan subkutan adalah 2-3 kalinya. Aloksan secara cepat dapat mencapai pankreas aksinya diawali dengan pengambilan cepat oleh sel beta Langerhans. Pembentukan oksigen reaktif merupakan faktor utama pada kerusakan sel tersebut. Pembentukan oksigen reaktif diawali dengan proses reduksi aloksan dalam sel beta Langerhans (Nugroho, 2006).

Faktor selain pembentukan oksigen reaktif adalah gangguan pada homeostatis kalsium intraseluler. Aloksan dapat meningkatkan konsentrasi ion kalsium bebas sitotoksik pada sel beta Langerhans pankreas yang menyebabkan influx kalsium kemudian terjadi depolarisasi sel beta Langerhans, lebih lanjut membuka kanal kalsium tergantung voltase dan semakin menambah masuknya ion kalsium ke sel, mengakibatkan peningkatan insulin yang sangat cepat dan secara signifikan mengakibatkan gangguan pada sensitivitas insulin perifer dalam waktu singkat (Nugroho, 2006).

BAB 3. METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Penelitian ini merupakan jenis penelitian *true experimental laboratories*, yang bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak teh hijau dengan dosis yang berbeda terhadap penurunan glukosa darah dan gambaran histopatologi hepar mencit diabetes yang diinduksi aloksan (Notoatmodjo, 2005).

3.2 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan mulai dari awal bulan Januari tahun 2016 yang bertempat di Laboratorium Fitokimia Bagian Biologi Farmasi dan Laboratorium Farmakologi Bagian Farmasi Klinik dan Komunitas Fakultas Farmasi Universitas Jember.

3.3 Penentuan Populasi Sampel

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

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

n = Jumlah sampel tiap kelompok

t = Banyaknya kelompok

Dengan rumus tersebut maka didapat jumlah sampel tiap kelompok yaitu :

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

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

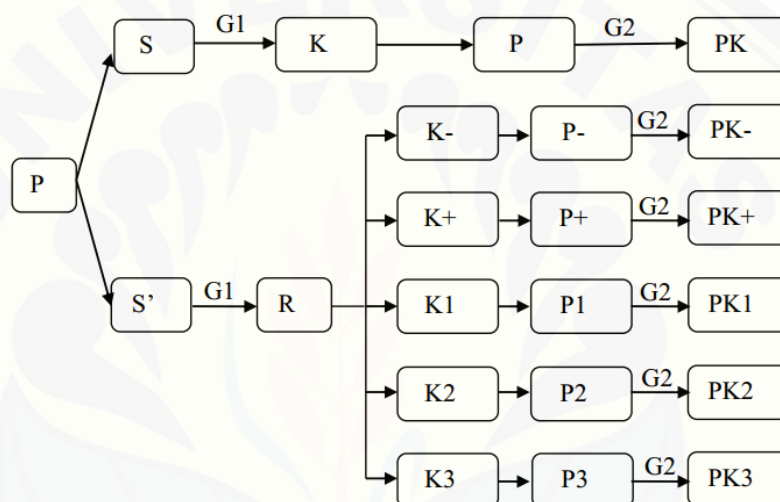
$$n - 1 \geq 3$$

$$n \geq 4$$

Sehingga dalam setiap kelompok perlakuan terdapat minimal 4 ekor mencit.

3.4 Rancangan Penelitian

Rancangan penelitian yang digunakan adalah *pre and post test control group design* dan hewan uji diukur kadar glukosanya sebelum dan sesudah diberikan perlakuan kemudian dibuat preparat hepar. Penelitian dibagi menjadi kelompok normal, kelompok kontrol, dan kelompok perlakuan. Rancangan penelitian ditunjukkan pada Gambar 3.1.



Gambar 3.1 Skema Rancangan Penelitian

Keterangan :

P : Populasi mencit awal

S : Sampel mencit yang diinjeksi NaCl 0,9% secara intraperitoneal

S' : Sampel mencit yang diinduksi Aloksan dosis 225 mg/kgBB secara intraperitoneal

G1 : Pengukuran kadar glukosa setelah induksi Aloksan dan NaCl

R : Randomisasi mencit

K : Kelompok normal

K- : Kelompok kontrol negatif

K+ : Kelompok kontrol positif

- K1 : Kelompok uji dosis 300 mg/kgBB
K2 : Kelompok uji dosis 600 mg/kgBB
K3 : Kelompok uji dosis 1.200 mg/kgBB
P : Pemberian CMC Na 1% dalam aquadest
P- : Pemberian CMC Na 1% dalam aquadest
P+ : Pemberian suspensi metformin 110,5 mg/kgBB sebagai kontrol positif
P1 : Pemberian suspensi ekstrak teh hijau dosis 300 mg/kgBB
P2 : Pemberian suspensi ekstrak teh hijau dosis 600 mg/kgBB
P3 : Pemberian suspensi ekstrak teh hijau dosis 1.200 mg/kgBB
G2 : Pengukuran kadar glukosa dalam darah setelah perlakuan (*post test*)
PK : Pembuatan preparat hepar kelompok normal
PK- : Pembuatan preparat hepar kelompok kontrol negatif
PK+ : Pembuatan preparat hepar kelompok kontrol positif
PK1 : Pembuatan preparat hepar kelompok uji dosis 300 mg/kgBB
PK2 : Pembuatan preparat hepar kelompok uji dosis 600 mg/kgBB
PK3 : Pembuatan preparat hepar kelompok uji dosis 1200 mg/kgBB

3.5 Bahan dan Alat Uji

3.5.1 Bahan Uji

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah teh hijau (PT Perkebunan Nusantara XII), aloksan monohidrat (TCI), metformin hidroklorida (Sigma-Aldrich), CMC-Na 1%, NaCl 0,9%, aquabidest, larutan formalin 10%, alkohol, xylol, parafin cair, Hematoxylin Eosin (HE).

3.5.2 Alat Uji

Alat yang digunakan adalah neraca analitik (Ohaus), *Freeze drier* (ZiRBUS VaCo 5-II-D), timbangan hewan uji, spuit injeksi (Thermo), sonde, alat gelas, alat bedah, papan fiksasi, ependorf, gluco-DR, fotometer (*Biolyzer 100*), mikroskop (Olympus), pinset, kaca preparat, dan gelas objek.

3.6 Hewan uji

Hewan uji yang digunakan adalah mencit jantan galur Balb C usia 2-3 bulan dengan berat 20-30 gram.

3.7 Variabel Penelitian

3.7.1 Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah dosis ekstrak teh hijau yakni 300 mg/kgBB, 600 mg/kgBB, dan 1.200 mg/kgBB.

3.7.2 Variabel Terikat

Variabel terikat pada penelitian ini adalah persentase penurunan kadar glukosa darah dan gambaran histopatologi hepar mencit yang diinduksi aloksan.

3.7.3 Variabel Terkendali

Variabel terkendali dalam penelitian ini meliputi umur hewan uji 2-3 bulan, jenis kelamin dan galur hewan uji, yaitu mencit jantan galur Balb C. Pemeliharaan hewan uji seperti pemberian pakan dan perlakuan hewan uji secara homogen dalam pengujian pengaruh pemberian ekstrak teh hijau pada mencit diabetes.

3.8 Definisi Operasional Penelitian

Definisi operasional pada penelitian ini meliputi antara lain :

- a. Teh hijau diperoleh dari perkebunan PTPN XII (Persero) Jember. Ekstrak teh hijau yang digunakan dalam penelitian ini berasal dari tanaman *Camellia sinensis* (Linn.)
- b. Hewan uji dianggap diabetes apabila kadar glukosa darah ≥ 200 mg/dl (Nurulita, 2008).
- c. Ekstrak teh hijau dikatakan memiliki potensi antidiabetes jika dapat menurunkan kadar glukosa darah dibandingkan kelompok kontrol negatif dan memperbaiki

gambaran histopatologi hepar secara signifikan dibandingkan kelompok kontrol negatif.

3.9 Prosedur

3.9.1 Tahapan Persiapan

a. Pembuatan ekstrak teh hijau dan sediaan suspensi

Simplisia teh hijau dibuat infus dengan merendam sebanyak 100 gram dalam 1000 ml air suhu 90°C. Setelah 15 menit filtrat disaring dengan menggunakan *vacum* dan dibuat ekstrak kering dengan menggunakan *freeze drier* selama 2 hari dengan suhu -80°C. Ekstrak kering diberikan dalam bentuk suspensi.

b. Pembuatan Larutan Suspensi CMC Na

Pembuatan suspensi CMC Na 1% dengan menimbang sebanyak 1 gram ditaburkan di atas 20 ml air panas (20 kali berat CMC Na) dibiarkan mengembang dan diamkan selama 30 menit kemudian diaduk hingga homogen dan ditambahkan air hingga volume 100 ml.

c. Pembuatan Ekstrak Teh Hijau

Ditimbang sebanyak 300 mg ekstrak teh hijau dan disuspensikan dalam CMC Na 1% hingga 10 ml untuk suspensi ekstrak dosis 300 mg/kgBB. Untuk dosis 600 mg/kg BB, ditimbang sebanyak 600 mg ekstrak teh hijau dan disuspensikan dalam CMC Na 1% hingga 10 ml. Sedangkan dosis 1.200 mg/kgBB, ditimbang sebanyak 1.200 mg ekstrak teh hijau dan disuspensikan dalam CMC Na 1% hingga 10 ml.

d. Pembuatan Larutan Aloksan 2,25 %

Aloksan monohidrat 90 mg dilarutkan dalam NaCl 0,9 % sampai 4 ml untuk 20 ekor mencit. Larutan aloksan diinjeksikan pada mencit secara intraperitoneal dengan dosis 225 mg/kg BB.

e. Pembuatan Suspensi Metformin (Kontrol Positif)

Metformin sebanyak 110,5 mg disuspensikan ke dalam CMC Na 1% hingga 10 ml. Suspensi metformin diberikan pada mencit uji kelompok kontrol positif dengan dosis 110,5 mg/kgBB.

3.9.2 Induksi Hewan uji

Sebelum dilakukan perlakuan hewan uji diadaptasikan dengan kondisi laboratorium selama 7 hari untuk menyesuaikan dengan lingkungan. Hewan uji dinyatakan mampu beradaptasi jika tidak mengalami perubahan berat badan lebih dari 10 % dan secara visual menunjukkan perilaku normal (Chairunnisa, 2012).

Pada hari terakhir adaptasi mencit dipuasakan selama 16 jam kemudian keesokan harinya (hari ke-0) dilakukan pengambilan darah untuk menentukan kadar glukosa darah normal (GD_0). Selanjutnya mencit diinduksi dengan aloksan dosis 225 mg/kgBB secara intraperitoneal.

3.9.3 Pengelompokan dan Perlakuan Hewan Uji

Hewan uji diberi makan dan minum *ad libitum*. Kemudian hari ke-5 setelah diinduksi aloksan hewan uji diambil darahnya. Setelah dinyatakan DM mencit dibagi menjadi 5 kelompok yang terdiri dari kelompok kontrol negatif, kelompok kontrol positif, kelompok perlakuan dosis 300 mg/kgBB, dosis 600 mg/kgBB, dan dosis 1.200 mg/kgBB. Masing-masing kelompok terdiri dari 4 ekor mencit begitu juga kelompok normal yang tidak diinduksi aloksan.

Pemberian ekstrak teh hijau dengan CMC-Na 1% diberikan secara peroral (sonde) setelah mencit dinyatakan DM. Perlakuan pada setiap kelompok dilakukan selama 14 hari. Selama perlakuan bobot mencit ditimbang setiap hari untuk menentukan volume sediaan uji yang akan diberikan pada mencit.

3.9.4 Pengukuran Kadar Glukosa Darah

Pengukuran kadar glukosa darah pada hari ke-5, setelah induksi aloksan. Darah mencit diambil dari bagian mata *plexus orbital vena* sebagai glukosa darah *pre-test*. Glukosa darah *post-test* diambil pada hari ke-15 setelah pemberian ekstrak teh hijau yang pengambilannya melalui jantung dan diukur kadar gula darahnya menggunakan fotometer (*Biolyzer 100*).

3.9.5 Pembuatan Preparat Hepar

Empat ekor hewan uji dari masing-masing kelompok dibedah pada hari ke-15 untuk diambil organ heparnya dan dibuat preparat. Organ hepar terlebih dahulu disimpan dalam buffer fosfat formalin pada suhu kamar semalam, kemudian sampel didehidrasi dalam etanol konsentrasi (80%, 95%, dan 100%). Organ hepar dibersihkan dengan xilen, dipotong dengan tebal 4mm, dideparaffinasi kemudian dicuci kembali dengan air, dan diwarnai dengan Hematoxylin Eosin (HE) (Tang *et al.*, 2013) kemudian diperiksa di bawah mikroskop dengan pembesaran 400 kali.

3.9.6 Interpretasi Preparat Hepar

Pembacaan nilai skor histopatologi hepar dilakukan dengan mengamati preparat di bawah mikroskop pada lima lapangan pandang. Di setiap lapangan pandang dihitung 20 sel secara acak dengan perbesaran 400x. Kemudian dinilai skor tiap sel berdasarkan model *Scoring Histopathology Manja Roenigk*. Kriteria penilaiannya dapat ditunjukkan pada Tabel 3.1.

Tabel 3.1 Kriteria Penilaian Derajat Histopatologi Sel Hepar

Tingkat Perubahan	Skor
Normal	1
Degenerasi parenkimatosia	2
Degenerasi hidropik	3
Nekrosis	4

Pengukuran gambaran histopatologi hepatosit hewan uji yang menggunakan kriteria *Manja Roenigk* dimulai dari penghitungan jumlah hepatosit yang normal lalu dikalikan 1, penghitungan jumlah hepatosit yang mengalami degenerasi parenkimatosia lalu dikalikan 2, penghitungan jumlah hepatosit yang mengalami degenerasi hidropik lalu dikalikan 3, dan penghitungan jumlah hepatosit yang nekrosis lalu dikalikan 4. Kemudian keempat hasil perhitungan tersebut dijumlahkan.

3.10 Analisis Data

Data yang digunakan berupa persentase penurunan kadar glukosa darah mencit pada hari ke-1 dan hari ke-15 setelah perlakuan. Persentase penurunan kadar glukosa darah didapatkan dari rumus :

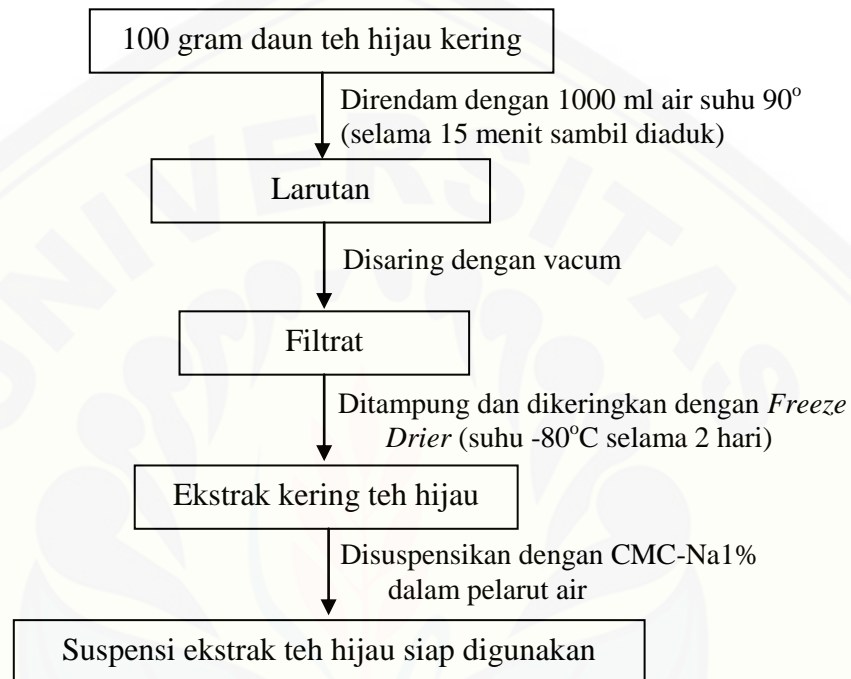
$$\% \text{ penurunan kadar glukosa darah} = \frac{(\text{kadar glukosa darah hari ke-1}) - (\text{kadar glukosa darah hari ke-15})}{(\text{kadar glukosa darah hari ke-1})} \times 100\%$$

Hasil dari masing-masing kelompok diuji normalitas dan homogenitasnya. Apabila memenuhi persyaratan, dianalisis menggunakan uji *One Way Anova* dengan tingkat kepercayaan 95%, kemudian dilanjutkan dengan Uji LSD untuk menguji signifikansi perbedaan rata-rata antar kelompok. Kriteria penilaian uji ini dikatakan memiliki perbedaan persentase penurunan kadar glukosa darah yang bermakna apabila nilai $p < 0,05$.

Hasil pemeriksaan preparat histopatologi hepar dianalisis secara deskriptif dengan parameter gambaran tanda-tanda kerusakan sel seperti degenerasi parenkimatososa, degenerasi hidropik, dan nekrosis yang diamati di bawah mikroskop cahaya dengan perbesaran 400x. Selain itu dilakukan analisis semi-kuantitatif terhadap nilai skor histopatologi hepar mencit. Hasil nilai skor yang diperoleh diuji statistik non parametrik *Kruskal-Wallis* untuk mengetahui perbedaan pada semua kelompok, apabila didapatkan perbedaan yang bermakna, kemudian dilanjutkan uji beda menggunakan *Mann-Whitney*.

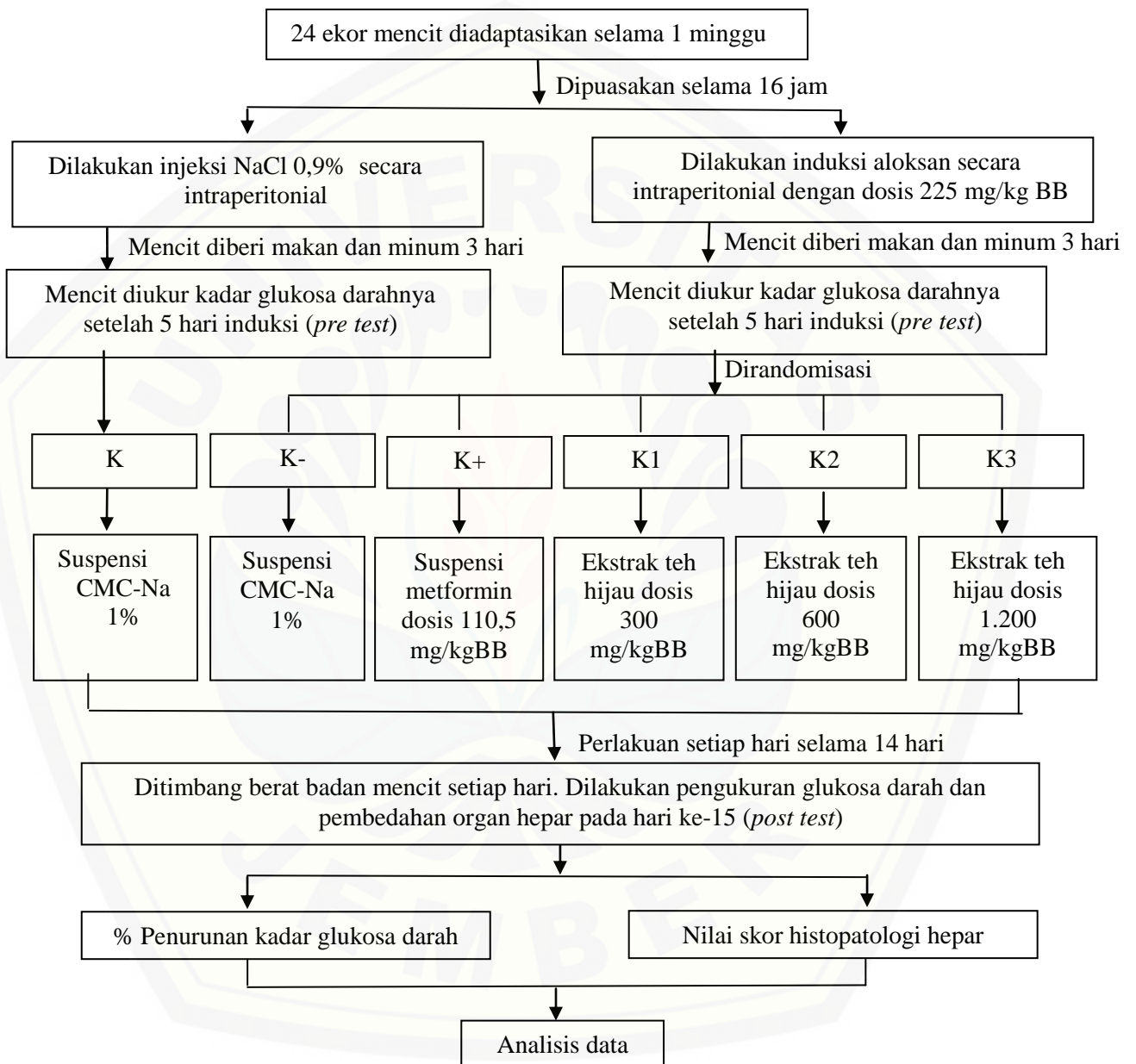
3.11 Skema Kerja

3.11.1 Skema Pembuatan Ekstrak Teh Hijau (*Camellia sinensis* L.) dan Sediaan Suspensi Ekstrak Teh Hijau.



Gambar 3.2 Skema pembuatan ekstrak teh hijau

3.11.2 Skema Penelitian Pengaruh Pemberian Ekstrak Teh Hijau (*Camelia sinensis* L.) terhadap Kadar Glukosa Darah dan Gambaran Histopatologi Hepar



Gambar 3.3 Skema alur penelitian aktivitas antidiabetes ekstrak teh hijau

BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian maka dapat disimpulkan beberapa hal yaitu :

1. Ekstrak teh hijau dapat menurunkan kadar glukosa darah mencit diabetes yang diinduksi aloksan.
2. Ekstrak teh hijau dapat memperbaiki kerusakan hepar mencit diabetes yang diinduksi aloksan.
3. Ekstrak teh hijau dosis 600 mg/kgBB paling efektif menurunkan kadar glukosa darah mencit diabetes yang diinduksi aloksan.
4. Ekstrak teh hijau dosis 600 mg/kgBB paling efektif memperbaiki kerusakan hepar mencit diabetes yang diinduksi aloksan.

5.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian, saran yang diberikan oleh peneliti adalah :

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai uji toksisitas ekstrak teh hijau.
2. Diperlukan juga penelitian lebih lanjut mengenai senyawa dalam ekstrak teh hijau yang paling berpengaruh dalam penurunan kadar glukosa darah.

DAFTAR PUSTAKA

- Alcaazar, Ballesteros, Jurado, Pablos, Martian, Vilches, & Navaloan. 2007. Differentiation of Green, White, Black, Oolong, and Pu-erh Teas According to Their Free Amino Acids Content. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, Vol.55: 5960-5965.
- Al-Attar, A.M., & Zari, T.A. 2010. Influences Of Crude Extract Of Tea Leaves, *Camellia Sinensis*, On Streptozotocin Diabetic Male Albino Mice. *Saudi Journal of Biological Sciences*, Vol.17: 295-301.
- American Diabetes Association. 2015. Standards of Medical Care in Diabetes. *Journal of Clinical and Applied Research and Education*, Vol.38 (1): 8-16.
- American Pharmacist Association. 2009. *Drug Information Handbook*. Seventh Edition. America: APhA.
- Andrie, M., Taruina, Wintari., & Ayunda, R. 2014. Activities Test Of “Jamu Gendong Kunyit Asam” (*Curcuma domestica* Val.; *Tamarindus indica* L.) As An Antidiabetic In Streptozotocin-Induced Rats. *Traditional Medicine Journal*, Vol.19(2): 97.
- Babu, P.V.A., Sabitha, K.E., & Shyamaladevi, C.S. 2006. Therapeutic Effect Of Green Tea Extract On Oxidative Stress In Aorta And Heart Of Streptozotocin Diabetic Rats. *Journal Chemico-Biological interactions*, Vol.162: 114-120
- Butt, M.S., & Sultan M.T, .2009. Green Tea: Nature’s Defense Against Malignancies. *Critical Reviews Food Science Nutritional*, Vol.49(5): 463-473.
- Carlton, W. W & M.D. Mc Gavin. 1995. *Special Veterinary Pathologi*. Edisi II. Mosby-Year Book, Inc. St. Louis, Missouri.
- Chairunnisa, R. 2012. Pengaruh Jumlah Pasta Tomat Terhadap Penurunan Kadar Gula Darah Pada Mencit Diabetes. *Jurnal Teknologi Industri Pertanian*, Padang.
- Chen, Liu, Chiu, & Hsu. 2015. Therapeutic Effect Of High-Dose Green Tea Extract On Weight Reduction: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Clinical Nutrition and Metabolism*, Vol.2: 1-8.

- Chen, Gao, Xiang, Ji, Xie, Wu, Xiao, Wei, Wang, Lan, Ji, & Yan. 2015. Protective Effect Of Platycodin D On Liver Injury In Alloxan-Induced Diabetic Mice Via Regulation Of Treg/Th17 Balance. *International Immunopharmacology*, Vol.26: 338–348
- Cherng, Huang, Kuo,Lai, Tseng, Lin, Tsai, Wang. 2013. GABA Tea Prevents Cardiac Fibrosis By Attenuating TNF-Alpha And Fas/FasL-Mediated Apoptosis In Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Journal Food and Chemical Toxicology*, Vol.65: 90-96
- Crespy, V., & Williamson, G. 2004. A Review Of The Health Effects Of Green Tea Catechins Inin Vivo Animal Models. *Journal of Nutrition*, Vol.134: 3431S–3440S.
- Dewi, D.R., Ni'am, A., & Roosdiana, A. 2013. Studi Pemberian Ekstrak Rumput Laut Coklat (*Sargassum prismaticum*) terhadap Kadar Mda Dan Histologi Jaringan Pankreas Pada Tikus (*Rattus norvegicus*) Diabetes Melitus Tipe 1 Hasil Induksi MLD-Stz (Multiple Low Dose-Streptozotocin). *Journal Chemistry Student*. Vol.2(1): 351-357.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2009. *Farmakope Herbal Indonesia*. Edisi 1. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Hal 174-175.
- Dewi, K. 2008. Pengaruh Ekstrak Teh Hijau (*Camellia Sinensis var. Assamica*) terhadap Penurunan Berat Badan, Kadar Trigliserida dan Kolesterol Total pada Tikus Jantan Galur Wistar. *Jurnal Manajemen Keperawatan*, Vol.7: 1-11
- Dipiro, Talbert, Yee, Matzke, Wells, & Posey. 2008. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach Seventh Edition*. New York: The McGraw-Hill.
- Droge W. 2002. Free Radicals In The Physiological Control Of Cell Function. *Physiological Review*. Vol. 82: 47-95
- Effendi, Syakir, Yusron, & Wiratno. 2010. *Budidaya dan Pasca Panen Teh*. Bogor: Pusat Penelitian Dan Pengembangan Perkebunan (puslitbangtan). Hal 3-5.
- Frei, B., & Higdon, J.V. 2003. Antioxidant Activity of Tea Polyphenols In Vivo: Evidence from Animal Studies. *Journal of Nutrition*, Vol.133: 3275S–3284S.
- Ganong, W. F. 1995. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. Edisi 17. Penerbit Buku Kedokteran EGC: Jakarta.

- Gibson, J. 2005. *Fisiologi & Anatomi Modern Untuk Perawat*. Edisi 2. Yogyakarta: EGC. Hal: 207-215.
- Gomes, Vedasiromoni, Das, Sharma, Ganguly. 1995. Anti-hyperglycemic effect of black tea (*Camellia sinensis*) in rat. *Journal of Ethnopharmacology*, Vol. 4: 223-226.
- Graham, N.H. 1992. *Preventive Medicine*. New Jersey: Broad Avenue.
- Greer, Felicia et al., 2001 Caffeine Ingestion Decreases Glucose Disposal During a Hyperinsulinemic-Euglycemic Clamp in Sedentary Humans. *American Diabetes Association* , Vol.50: 2349–2354
- Guyton, A.C. & Hall, J.E. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Alih bahasa oleh dr. Irawati. 2006. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran. EGC.
- Harmita., Radji, M. 2006. *Analisis Hayati*. Edisi 3. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran. EGC. Hal: 81-82
- Hartoyo A. 2003. *Teh dan Khasiatnya bagi Kesehatan*. Yogyakarta: Kanisius. Hal 1-11
- Hidayah, R. 2008. “Pengaruh Lama Pemberian Ekstrak Daun Sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees.) terhadap Glukosa Darah dan Gambaran Histologi Pankreas Tikus (*Rattus norvegicus*) Diabetes”.
- Hidayat, R.S., & Napitupulu, R. 2015. *Kitab Tumbuhan Obat*. Jakarta :Agriflo.
- Ho, E., & Bray, T.M. 1999. Antioxidants, NFkB activation, and diabetogenesis. *Proceeding of The Society for Experimental Biology and Medicine*. Vol. 222(3): 205-217.
- Holida, D., & Christianty, F.M. 2015. “Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Teh Hitam, Teh Oolong, Dan Teh Hijau Secara In Vivo”. *Prosiding*. Jember: Jember University Press
- Huang, Kuo, Wang, Lin, Chen. 2014. GABA Tea Ameliorates Cerebral Cortex Apoptosis And Autophagy In Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Journal of Functional Foods*, Vol.6: 534-544.
- Intergrated Taxonomic Information System. 2016. Taxonomi of Tea *Camellia sinensis*. <http://www.itis.gov/servlet/SingleRpt/Sing>. [1 Januari 2016]

- Koda-Kimble, Young, Alldredge, Corelli, Guglietmo, Kradjan, Williams. 2009. *Applied Therapeutics*. Ninth Edition.
- Lenzen, S. (2008). The Mechanisms of Alloxan and Streptozotocin-Induced Diabetes. *Diabetologia*, 51(2), 216-226.
- Lu, F. C. 1995. *Toksikologi Dasar*. Edisi 2. UI Press. Jakarta.
- Li, Lo, Pan, Lai, & Ho. 2012. Black Tea: Chemical Analysis And Stability. *Journal Royal Society of Chemistry*, Vol.2: 1-9
- Maher, J.T. 2000. Alpha-Lipoic Acid And Co-Q10 In Diabetes Melitus. *Natural Healing Track*, Vol.3: 4-8.
- Marchesini, Brizi, Bianci, Tomassetti, Bugianesi, Lenzi, McCullough, Natale, Forlani, & Melchionda. 2001. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Feature of the Metabolic Syndrome. *Diabetes*, Vol. 50: 1844-1850.
- Marianne., Yuandani., Rosnani. 2011. Antidiabetic Activity From Ethanol Extract of Kluwih's Leaf (*Artocarpus camansi*). *Jurnal Natural*. Vol. 11 (2): 64-67.
- Martindale. 2009. *The Complete Drug Reference*. Thirty-sixth Eition. Chicago: Pharmaceutical Press. Hal 453-454.
- Mitchell, R. N., Kumar, V., Abbas, A. K., & Fausto, N. 2008. Adaptasi Sel, Jejas Sel, dan Kematian Sel. Dalam: Buku Saku Dasar Patologis Penyakit. EGC, Jakarta. Hal. 9
- Mohamed, M.T.Z., & Zoysa, A.K.N. 2006. An Overview Of Tea Industry In Sri Lanka. *The Journal of Agricultural Sciences*, Vol.2(2): 32-42
- Muchid, A., Umar, F., Ginting, N. M., Basri, C., Wahyuni, R., Helmi, R., Istiqomah, S. N., Lestari, S. B., Syamsudin, F., Pamela, D. S., Astuti, Fitra B., Retnohidayanti, D. dan Masrul. 2005. *Pharmaceutical Care Untuk Penyakit Diabetes Melitus*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Notoadmodjo, S. 2005. *Metodologi Penelitian Kesehatan*, Jakarta: Rineka Cipta.
- Nugroho, A.E. 2006. Hewan Percobaan Diabetes Melitus : Patologi dan Mekanisme Aksi Diabetogenik. *Biodiversitas*, Vol. 7(4): 378-382.
- Nurulita, Y., Dhanutirto, H., Soemardji, A. A. 2008. Penapisan Aktivitas dan Senyawa Antidiabetes Ekstrak Air Daun Dandang Gendis (*Clinacanthus nutans*). *Jurnal Natur Indonesia*, Vol. 10(2): 98-103.

- Nursheha, A & Febrianti, N. 2015. Pengaruh Ekstrak Daun Cincau Hijau (*Cyclea Barbata* Miers.) terhadap Gambaran Histopatologik Hepar Mencit (*Mus Musculus*) yang Diinduksi MSG. *Jurnal Penelitian Mahasiswa Pendidikan Biologi Fkip UAD*, Vol. 1(2): 198-203.
- Nuttal, S., Dunne F., Kendal, M., Martin, U. 1999. Age-Independent Oxidative Stress In Elderly Patiens With Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus. *Quarterly Journal Medicinal*, Vol. 92: 94-95.
- Plantamor.2016. Image of *Camellia sinensis* L.
<http://www.plantamor.com/image.php?pc=camsinis01&gn=Camellia&sp=sinensis>. [1 januari 2016]
- Powers, AC. 2005. *Diabetes Melitus At Endocrinology And Metabolism*. Dalam: Gibson RJ, penyunting. Harisson's principles of internal medicine. Edisi ke-16. New York. McGrawHill; 2005. Hal 21, 52–71.
- Rahbani, M.E., Rahimi-Pour, A., Adi-Beig, F., Mirhashemi SM. 1999. Total Antioxidant Capacity, Superoxide Dismutase and Glutathione Peroxidase in Diabetic Patients. *Medical Journal of Islamic Academy of Sciences*, Vol.12(4): 109.
- Ramachandran, Snehalatha, Samith S.A, & Nanditha A. 2012. Trends In Prevalence Of Diabetes In Asian Countries. *World Journal of Diabetes*, Vol.3(6): 110-117.
- Ressang, A. A. 1984. Patologi Khusus Veteriner. edisi 2. Percetakan Bali. Denpasar
- Robbins, S. L., Cotran, R. S., & Kumar, V. 2007. Jejas, Adaptasi, dan Kematian Sel. Dalam: Buku Ajar Patologi I, vol 1. EGC: Jakarta. Hal. 9,26-27.
- Rosenwasser, Sultan, Sutton, Choksi, Epstein. 2013. SGLT2 Inhibitors and Their Potential in The Treatment of Diabetes.Diabetes. *Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, Vol. 6: 453-67
- Sabu, M.C., K. Smitha, & K. Ramadansa. 2002. Anti-diabetic Activity of Green Tea Polyphenols and Their Role In Reducing Oxidative Stress In Experimental Diabetes. *Journal Ethnopharmacol*. Vol.83: 109-116.
- Setyamidjaja, D. 2000. *Teh Budi Daya dan Pengolahan Pascapanen*. Yogyakarta: Kanisius.
- Shimizu, M., Kobayashi, Y., Suzuki, M., Satsu, H., & Miyamoto, Y., (2000). Regulation Of Intestinal Glucose Transport By Tea Catechins. *Biofactors* 13: 61-65.

- Soegondo, S., Widyahening, I.S., Istiantho, R., Yunir, M. 2011. Prevalence of Diabetes Among Suburban Population of Ternate a Small Remote Island in The Eastern Part of Indonesia, *Acta Med Indones-Indones J Intern Med*, Vol.43(2): 99-108.
- Sugiarso, N. C. 1993. Profil Aktivitas Farmakologi Dari Kayu Bidara Laut (*Strychnos ligustrina* Bi.). *Warta Tumbuhan Obat Indonesia*. Vol.2 (1): 23-24.
- Sujono, T. A., & Sutrisna. E.M. 2010. Pengaruh Lama Praperlakuan Flavonoid Rutin Terhadap Efek Hipoglikemik Tolbutamid Pada Tikus Jantan Yang Diinduksi Aloksan. *Jurnal Penelitian Sains & Teknologi*. Vol.11(2) : 91-99.
- Sundaram, Naresh, Shanthi, & Sachdanandam. 2013. Modulatory effect of green tea extract on hepatic key enzymes of glucose metabolism in streptozotocin and high fat diet induced diabetic rats. *Phytomedicine*, Vol.5: 1-8.
- Syamsudin., Sumarny, R., & Partomuan, S. 2010. Antidiabetic Activity of Active Fractions of *Leucaena Leucocephala* Dewit Seeds in Experiment Model. *European Journal of Scientific Research*, Vol.43(3): 384-391.
- Tan, B.K.H., & Ong, K.W. 2014. *Influence of Dietary Polyphenols on Carbohydrate Metabolism*. Department of Pharmacology, Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore. Singapore. Halaman: 95
- Tanaka, T., Kusano, R., & Kouno, I. 1998, Synthesis And Antioxidant Activity Of Novel Amphipathic Derivatives Of Tea Polyphenol. *Microorganic and Medical Chemistry*, Vol.8: 1801-1806.
- Tang, Li, Liu, Huang, Ho. 2013. Anti-Diabetic Activity Of Chemically Profiled Green Tea And Black Tea Extracts In A Type 2 Diabetes Mice Model Via Different Mechanisms. *Journal of Functional Foods*. Vol.5: 1784-1793.
- Tjay, T.H., & Rahardja, K. 2007. *Obat-Obat Penting, Khasiat, Penggunaan dan Efek-efek Samping*. Edisi VI. Jakarta: Elex Media.
- Unwin, N., Whiting, D., Gan, D., Jacqmain, O., Ghyoot, G., 2009. *IDF Diabetes Atlas, 4th ed*. International Diabetes Federation, Brussels, Belgium.
- Utami, P., & Tim Lentera. 2003. *Tanaman Obat untuk Mengatasi Diabetes Melitus*. Tangerang: Agromedia Pustaka. Hal 5-7.

- Vuong, Golding, Stathopoulos, Nguyen, Roach. 2011. Optimizing Conditions For The Extraction Of Catechins From Green Tea Using Hot Water. *Journal of Separation Science*. Vol.34: 3099-3106.
- Wolfram, S., 2007. Effects of Green Tea and EGCG on Cardiovascular And Metabolic Health. *Journal of the American College of Nutrition*, Vol.26: 373S–388S.
- Xiao, J., Chen, X., Zhang, L., Talbot, S.G., Li G.C., Xu, M. 2008. Investigation of the Mechanism of Enhanced Effect of EGCG on Huperzine A's inhibition of Acetylcholinesterase Activity in Rats by a Multispectroscopic method. *Journal Agriculture Food Chemistry*, Vol.56(3): 910-915.
- Yang, M.H., Wang, C.H., & Chen, H.L. 2001. Green, Oolong and Black Tea Extracts Modulate Lipid Metabolism in Hyperlipidemia Rats Fed High-Sucrose Diet. *Journal of Nutritional Biochemistr*. Vol.12: 14-20.
- Yan, J. Q., Zhao, Y., Suo, S., Liu, Y., & Zhao, B. L. (2012). Green Tea Catechins Ameliorate Adipose Insulin Resistance By Improving Oxidative Stress. *Free Radical Biology and Medicine*, Vol.52: 1648–1657.
- Yusharmen. 2008. Pedoman Pengendalian Diabetes Melitus dan Penyakit Metabolik. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Hal: 8.
- Zhang, Li, Liang, Lu, Zhang, Liu, Jiang, Martin, Cheng, Cai. 2015. ER stress and Autophagy Dysfunction Contribute to Fatty Liver in Diabetic Mice. *International Journal Biological Scientific*. Vol.11: 559-568.

LAMPIRAN

LAMPIRAN A. Perhitungan Dosis Aloksan (225 mg/kg BB)

Dosis aloksan yang digunakan 225 mg/kgBB

Dimisalkan untuk berat badan mencit 20 gram :

$$\begin{aligned} \text{Dosis} &= \frac{225 \text{ mg}}{1000 \text{ gram}} \times 20 \text{ gram} \\ &= 4,5 \text{ mg dalam } 0,2 \text{ ml} \end{aligned}$$

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

Volume yang dibutuhkan :

$$\begin{aligned} &= \sum \text{mencit} \times \text{volume pemberian tiap mencit} \\ &= 20 \text{ ekor} \times 0,2 \text{ ml} = 4 \text{ ml untuk } 20 \text{ ekor mencit (kecuali kelompok normal)} \end{aligned}$$

Volume yang dibuat = 4 ml

Jumlah aloksan yang ditimbang untuk 4 ml :

$$= \frac{4,5 \text{ mg}}{0,2 \text{ ml}} \times 4 \text{ ml} = 90 \text{ mg dalam } 4 \text{ ml NaCl } 0,9\%$$

Konsentrasi aloksan yang digunakan :

$$\begin{aligned} \% \text{ b/v} &= \text{gram/ml} \times 100\% \\ &= \frac{0,0045 \text{ gram}}{0,2 \text{ ml}} \times 100\% \\ &= 2,25 \% \end{aligned}$$

LAMPIRAN B. Perhitungan Dosis Metformin (110,5 mg/kg BB)

Dosis terapi metformin pada manusia 850 mg

$$\begin{aligned} \text{Dosis konversi mencit } 20 \text{ gram} &= 0,0026 \times 850 \text{ mg} \\ &= 2,21 \text{ mg} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Dosis kg/BB mencit} &= \frac{1000 \text{ gram}}{20 \text{ gram}} \times 2,21 \text{ mg} \\ &= 110,5 \text{ mg/kgBB} \end{aligned}$$

Dimisalkan untuk berat badan mencit 20 gram :

$$\begin{aligned} \text{Dosis} &= \frac{110,5 \text{ mg}}{1000 \text{ gram}} \times 20 \text{ gram} \\ &= 2,21 \text{ mg dalam } 0,2 \text{ ml} \end{aligned}$$

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

Volume yang dibutuhkan :

$$\begin{aligned} &= \sum \text{mencit} \times \text{volume pemberian tiap mencit} \times \sum \text{waktu perlakuan} \\ &= 4 \text{ ekor} \times 0,2 \text{ ml} \times 7 \text{ hari} = 5,6 \text{ ml untuk 4 ekor mencit selama 7 hari} \end{aligned}$$

Volume yang dibuat = 10 ml

Jumlah metformin yang ditimbang untuk 10 ml :

$$= \frac{2,21 \text{ mg}}{0,2 \text{ ml}} \times 10 \text{ ml} = 110,5 \text{ mg dalam } 10 \text{ ml CMC Na } 1\%$$

LAMPIRAN C. Perhitungan Dosis Ekstrak Teh Hijau**C1. Kelompok Uji Ekstrak Teh Hijau (300 mg/kgBB)**

Dimisalkan untuk berat badan mencit 20 gram :

$$\begin{aligned} \text{Dosis} &= \frac{300 \text{ mg}}{1000 \text{ gram}} \times 20 \text{ gram} \\ &= 6 \text{ mg dalam } 0,2 \text{ ml} \end{aligned}$$

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

Volume yang dibutuhkan :

$$\begin{aligned} &= \sum \text{mencit} \times \text{volume pemberian tiap mencit} \times \sum \text{waktu perlakuan} \\ &= 4 \text{ ekor} \times 0,2 \text{ ml} \times 7 \text{ hari} = 5,6 \text{ ml untuk 4 ekor mencit selama 7 hari} \end{aligned}$$

Volume yang dibuat = 10 ml

Jumlah metformin yang ditimbang untuk 10 ml :

$$= \frac{6 \text{ mg}}{0,2 \text{ ml}} \times 10 \text{ ml} = 300 \text{ mg dalam } 10 \text{ ml CMC Na } 1\%$$

C2. Kelompok Uji Ekstrak Teh Hijau (600 mg/kgBB)

Dimisalkan untuk berat badan mencit 20 gram :

$$\begin{aligned} \text{Dosis} &= \frac{600 \text{ mg}}{1000 \text{ gram}} \times 20 \text{ gram} \\ &= 12 \text{ mg dalam } 0,2 \text{ ml} \end{aligned}$$

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

Volume yang dibutuhkan :

$$\begin{aligned} &= \sum \text{mencit} \times \text{volume pemberian tiap mencit} \times \sum \text{waktu perlakuan} \\ &= 4 \text{ ekor} \times 0,2 \text{ ml} \times 7 \text{ hari} = 5,6 \text{ ml untuk 4 ekor mencit selama 7 hari} \end{aligned}$$

Volume yang dibuat = 10 ml

Jumlah metformin yang ditimbang untuk 10 ml :

$$= \frac{12 \text{ mg}}{0,2 \text{ ml}} \times 10 \text{ ml} = 600 \text{ mg dalam } 10 \text{ ml CMC Na } 1\%$$

C1. Kelompok Uji EKstrak Teh Hijau (1.200 mg/kgBB)

Dimisalkan untuk berat badan mencit 20 gram :

$$\text{Dosis} = \frac{1.200 \text{ mg}}{1000 \text{ gram}} \times 20 \text{ gram}$$

$$= 24 \text{ mg dalam } 0,2 \text{ ml}$$

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

Volume yang dibutuhkan :

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

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

Volume yang dibuat = 10 ml

Jumlah metformin yang ditimbang untuk 10 ml :

$$= \frac{24 \text{ mg}}{0,2 \text{ ml}} \times 10 \text{ ml} = 1.200 \text{ mg dalam } 10 \text{ ml CMC Na } 1\%$$

LAMPIRAN D. Hasil Pengamatan Pemberian Ekstrak Teh Hijau terhadap Kadar Glukosa Darah.

Kelompok	n	Hari ke-0	Hari ke-15	% Penurunan Glukosa Darah	Rata-rata \pm SD
		Glukosa Darah (mg/dl)			
Normal	1	80,75	80,05	0,87	11,13 \pm 9,61
	2	135,68	102,77	24,00	
	3	123,00	109,53	11,00	
	4	133,80	122,24	8,64	
Negatif	1	709,76	697,41	1,74	11,62 \pm 4,27
	2	622,56	598,89	3,80	
	3	526,83	456,92	13,27	
	4	596,58	431,53	27,66	
Positif	1	707,69	439,42	37,91	33,45 \pm 3,94
	2	393,71	277,40	29,54	
	3	234,27	168,75	27,97	
	4	662,24	408,17	38,37	
Dosis 300 mg/KgBB	1	594,58	470,45	20,88	23,27 \pm 4,18
	2	304,00	200,09	34,18	
	3	264,32	207,98	21,32	
	4	226,60	188,78	16,69	
Dosis 600 mg/KgBB	1	672,83	229,39	65,91	64,33 \pm 1,87
	2	769,56	271,93	64,66	
	3	982,60	364,47	62,91	
	4	200,16	72,31	63,83	
Dosis 1.200 mg/KgBB	1	860,01	245,32	71,48	63,00 \pm 2,97
	2	848,16	361,46	57,38	
	3	902,13	288,18	68,06	
	4	820,02	354,16	56,81	

LAMPIRAN E. Hasil Pengamatan Histopatologi Hepar dengan Kriteria Manjaroenigk

Klp	n	Normal	Parenkimatosa	Hidropik	Nekrosis	Jumlah	Σ
Normal	1	13	6	12	0	31	176
		12	6	15	0	33	
		11	10	15	0	36	
		9	10	15	4	38	
		8	14	12	4	38	
	2	12	10	9	0	31	174
		11	8	15	0	34	
		10	10	15	0	35	
		8	14	15	0	37	
		9	12	8	4	37	
	3	11	10	12	0	33	176
		11	8	12	4	35	
		10	14	6	4	34	
		8	12	15	0	37	
		8	14	15	0	37	
Rata-rata ± SD						175,3 ± 1,5	
Negatif	1	3	12	36	0	51	252
		2	10	39	0	51	
		2	16	15	20	53	
		2	10	39	0	51	
		3	16	27	0	46	
	2	2	14	24	12	52	245
		3	18	18	8	47	
		2	14	30	4	50	
		3	14	21	12	50	
		4	14	24	4	46	
	3	3	10	21	0	34	235
		2	14	27	8	51	
		2	14	27	8	51	
		3	12	21	16	52	
		3	16	24	4	47	
Rata-rata ± SD						244,0 ± 3,7	
Positif	1	9	14	12	0	35	189
		9	12	12	4	37	
		6	6	30	4	46	
		10	6	21	0	37	
		10	12	12	0	34	

	2	10	10	12	4	36	167
		11	14	6	0	31	
		9	16	9	0	34	
		9	16	9	0	34	
		8	14	6	4	32	
Positif	3	10	12	12	0	34	177
		9	14	9	4	36	
		9	12	15	0	36	
		8	12	15	4	39	
		11	12	9	0	32	
Rata-rata \pm SD						177,7 \pm 4,8	
Dosis 300 mg/ kgBB	1	11	6	18	0	35	181
		10	12	12	0	34	
		10	2	27	0	39	
		10	4	24	0	38	
		11	6	18	0	35	
	2	10	12	12	0	34	182
		9	6	18	0	33	
		8	14	15	0	37	
		8	12	15	4	39	
		9	6	24	0	39	
	3	10	8	18	0	36	186
		9	10	18	0	37	
		9	10	18	0	37	
		10	6	21	0	37	
		9	8	18	4	39	
Rata-rata \pm SD						183,0 \pm 2,1	
Dosis 600 mg/ kgBB	1	10	12	12	0	34	176
		11	18	3	0	32	
		8	12	18	0	38	
		9	10	18	0	37	
		9	14	12	0	35	
	2	10	10	15	0	35	176
		11	8	15	0	34	
		10	12	12	0	34	
		9	12	15	0	36	
		9	10	18	0	37	
	3	10	12	12	0	34	175
		10	10	15	0	35	
		11	10	12	0	33	
		9	12	15	0	36	

		8	14	15	0	37	
Rata-rata ± SD						175,7 ± 0,9	
Dosis 1.200 mg/ kgBB	1	9	14	12	0	35	175
		4	16	24	0	43	
		12	14	3	0	29	
		10	12	12	0	30	
		12	6	15	0	33	
Dosis 1.200 mg/ kgBB	2	10	12	12	0	34	174
		9	14	12	0	35	
		8	14	15	0	37	
		10	12	12	0	34	
		9	16	9	0	34	
	3	12	12	12	0	36	173
		12	10	12	0	34	
		10	8	18	0	36	
		11	8	15	0	34	
		10	14	9	0	33	
Rata-rata ± SD						174,0 ± 0,7	

LAMPIRAN F. Hasil Uji One Way Anova Kadar Glukosa Darah**F1. Test of Normality**

kelompok		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
gula	normal	.255	4	.	.957	4	.763
	negatif	.246	4	.	.898	4	.420
	positif	.243	4	.	.867	4	.287
	300mg	.352	4	.	.851	4	.230
	600mg	.152	4	.	.993	4	.974
	1200mg	.292	4	.	.844	4	.207

a. Lilliefors Significance Correction

Makna : Nilai sig. > 0,05 pada semua kelompok, maka dapat diambil kesimpulan bahwa data sampel terdistribusi normal.

F2. Test of Homogeneity of Variance

gula

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.432	5	18	.260

Makna : Nilai sig. > 0,05 yang berarti data memiliki varians yang sama atau tidak ada perbedaan (*homogen*).

F3. Oneway Anova

gula

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	11715.761	5	2343.152	28.286	.000
Within Groups	1491.070	18	82.837		
Total	13206.830	23			

Makna : Nilai sig. = 0,000 atau sig. > 0,05. Hal ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan penurunan kadar glukosa darah secara signifikan.

F4. Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

gula
LSD

(I) kelompok	(J) kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
normal	negatif	-.4907500	6.4357288	.940	-14.011715	13.030215
	positif	-26.4157500*	6.4357288	.001	-39.936715	-12.894785
	300mg	-12.1407500	6.4357288	.075	-25.661715	1.380215
	600mg	-53.2007500*	6.4357288	.000	-66.721715	-39.679785
	1200mg	-52.3045000*	6.4357288	.000	-65.825465	-38.783535
negatif	normal	.4907500	6.4357288	.940	-13.030215	14.011715
	positif	-25.9250000*	6.4357288	.001	-39.445965	-12.404035
	300mg	-11.6500000	6.4357288	.087	-25.170965	1.870965
	600mg	-52.7100000*	6.4357288	.000	-66.230965	-39.189035
	1200mg	-51.8137500*	6.4357288	.000	-65.334715	-38.292785
positif	normal	26.4157500*	6.4357288	.001	12.894785	39.936715
	negatif	25.9250000*	6.4357288	.001	12.404035	39.445965
	300mg	14.2750000*	6.4357288	.040	.754035	27.795965
	600mg	-26.7850000*	6.4357288	.001	-40.305965	-13.264035
	1200mg	-25.8887500*	6.4357288	.001	-39.409715	-12.367785
300mg	normal	12.1407500	6.4357288	.075	-1.380215	25.661715
	negatif	11.6500000	6.4357288	.087	-1.870965	25.170965
	positif	-14.2750000*	6.4357288	.040	-27.795965	-.754035
	600mg	-41.0600000*	6.4357288	.000	-54.580965	-27.539035
	1200mg	-40.1637500*	6.4357288	.000	-53.684715	-26.642785
600mg	normal	53.2007500*	6.4357288	.000	39.679785	66.721715
	negatif	52.7100000*	6.4357288	.000	39.189035	66.230965
	positif	26.7850000*	6.4357288	.001	13.264035	40.305965
	300mg	41.0600000*	6.4357288	.000	27.539035	54.580965
	1200mg	.8962500	6.4357288	.891	-12.624715	14.417215
1200mg	normal	52.3045000*	6.4357288	.000	38.783535	65.825465
	negatif	51.8137500*	6.4357288	.000	38.292785	65.334715
	positif	25.8887500*	6.4357288	.001	12.367785	39.409715
	300mg	40.1637500*	6.4357288	.000	26.642785	53.684715
	600mg	-.8962500	6.4357288	.891	-14.417215	12.624715

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

LAMPIRAN G. Hasil Uji *Kruskal-Wallis* Histopatologi HeparG1. *Kruskal-Wallis*

Ranks				Test Statistics ^{a,b}	
	kelompok	N	Mean Rank		manjaroenigk
manjaroenigk	normal	3	7.00	Chi-Square	12.431
	negatif	3	17.00	df	5
	positif	3	9.00	Asymp. Sig.	.029
	300mg	3	13.00		
	600mg	3	7.67		
	1.200mg	3	3.33		
	Total	18			

a. *Kruskal Wallis* Test
b. Grouping Variable: kelompok

Makna : Nilai Asymp sig. < 0,05 yang berarti terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok sehingga dilanjutkan uji *Post Hoc* (*Mann-Whitney*).

G2. *Mann-Whitney* Test

Kelompok		Asimp. Sig.
Normal	Negatif	0,046
	Positif	0,507
	Dosis 300 mg/kgBB	0,046
	Dosis 600 mg/kgBB	0,796
	Dosis 1.200 mg/kgBB	0,178
Negatif	Positif	0,050
	Dosis 300 mg/kgBB	0,050
	Dosis 600 mg/kgBB	0,046
	Dosis 1.200 mg/kgBB	0,046
Positif	Dosis 300 mg/kgBB	0,513
	Dosis 600 mg/kgBB	0,513
	Dosis 1.200 mg/kgBB	0,513
Dosis 300 mg/kgBB	Dosis 600 mg/kgBB	0,046
	Dosis 1.200 mg/kgBB	0,046
Dosis 600 mg/kgBB	Dosis 1.200 mg/kgBB	0,046