

HKI 2

by Iche Liberty

Submission date: 22-Apr-2021 12:06PM (UTC+0700)

Submission ID: 1566344909

File name: Tesis_Iche.pdf (8.05M)

Word count: 18133

Character count: 109742

POTENSI EFEK HIPOGLIKEMIK EKSTRAK BIJI DUKU
*(*Lansium domesticum* Corr)* **PADA TIKUS (*Rattus norvegicus*)**
DIABETES YANG DIINDUKSI ALOKSAN

TESIS

Diajukan Untuk Memenuhi Salah Satu Syarat Guna Memperoleh
Gelar Magister Kesehatan (M.Kes)
pada
Program Studi Magister Biomedik Program Pascasarjana
Universitas Sriwijaya

Oleh
Iche Andriyani Liberty
NIM.04122511043



PROGRAM STUDI MAGISTER BIOMEDIK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2014

HALAMAN PENGESAHAN

POTENSI EFEK HIPOGLIKEMIK EKSTRAK Biji DUKU
(Lansium domesticum Corv) PADA TIKUS *(Rattus norvegicus)*
DIABETES YANG DIINDUKSI ALOKSAN

TESIS

Digunakan Untuk Melengkapi Salah Satu Syarat
Memperoleh Gelar Magister Kesehatan (M.Kes)

Citra:
ICHE ANDRIYANI LIBERTY
04122511943

Palembang, April 2014

Pembimbing I

Pembimbing II

Prof. Dr. dr. H.M.T. Kurniawati, M.Si, Sp.PK
NIP. 1952 0930 198201 1 001

dr. Theodorus M. Med.Sc.
NIP. 1960 0915 198903 1 005

Mengetahui,

Dekan Fakultas Kedokteran UNSRI



Dr. dr. H.M.Zulkarnain M.MedSc,PKK
NIP. 1961 0903 148903 1 003

HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa Tesis ini dengan judul "Potensi Efek Hipoglikemik Sistrak Biji Deltu (*Lamprotes domesticus Corr*) pada Tikus (*Rattus norvegicus*) Diabetes yang Diinduksi Alkohol" telah dipersetujukan di hadapan Tim Pengaji Tesis Program Studi Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 14 April 2014.

Palembang, April 2014

Tim Pengaji Tesis

1. Prof.Dr.dr.H.M.T.Kurniawita, M.Sc., Sp.PK
NIP. 1952 0209 198203 1 001
2. dr. Theodore, M.Kes,M.Kes
NIP. 1960 0915 199203 1 001
3. Dr.dr.Mga.Iman Syah, M.Gizi,Nutri
NIP. 1966 0729 199203 1 001
4. dr.Sutomo Thorelli, M.Sc., Sp.PK
NIP. 19491216 197503 1 001
5. Prof.dr.H.Chahil Ansor, DAP&E, Sp.Park, PhD
NIP. 19531004 198303 1 002

Mengetahui,

Dekan Fakultas Kedokteran UNSRI



Dr.H.M.Zulkarnain, M.MedSc, PKK
NIP. 1961 0903 198903 1 002

Ketua Program Studi

Dr.dr.Muzirwan Saleh M.Biomed
NIP. 1966 0929 199603 1 001

HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Iché Andriyani Liberty

NIM : 04122511043

Judul : Potensi Efek Hipoglikemik Ekstrak Biji Duku (*Lansium domesticum* Cort) pada Tikus (*Rattus norvegicus*) Diabetes yang Diinduksi Aloksan

Menyatakan bahwa Tesis saya merupakan hasil karya sendiri didampingi tim pembimbing dan bukan hasil penjiplakan/plagiat. Apabila ditemukan unsur penjiplakan/plagiat dalam tesis ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik dari Universitas Sriwijaya sesuai aturan yang berlaku.

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.

Palembang, April 2014



Iché Andriyani Liberty
NIM. 04122511043

ABSTRACT

THE POTENTIAL EFFECT OF DUKU (*Lansium domesticum* Corr) SEED EXTRACT ON ALLOXAN INDUCED DIABETIC RATS

Iche Andriyani Liberty; supervised by M.T Kamaluddin and Theodorus

¹⁷
Potensi Efek Hipoglikemik Ekstrak Biji Duku (*Lansium domesticum* Corr) Pada Tikus Diabetes Yang Diinduksi Aloksan

xiv + 82 pages, 12 table, 14 pictures, 5 attachment

Background: Diabetes Mellitus is a chronic disease growing in prevalence worldwide. Pharmacologic therapy is often necessary to achieve optimal blood glucose control in the management of diabetes. *Lansium domesticum* (duku) seed extract is one of potential alternative treatment for diabetes. The objective of this study was to determine the hypoglycemic effect of *L. domesticum* seed extract.

Methods: Experimental study of pre-and post-test design with control group was carried out at Animal House, Faculty of Medicine, Sriwijaya University, in January 2014 to March 2014. Thirty albino rats aged 3 months and weighing 200-250g were randomly divided into five groups. After being acclimatized for seven days, rats were injected intraperitoneally with 160 mg/kg of alloxan to make them diabetic models. All subjects were divided into five groups. First group treated with aquadest, group 2, 3, 4 treated with 100, 200, and 300 mg/kgbw of *L. domesticum* seed extract, and group 5 treated with 0.018 mg/200gbw/day of glimepiride respectively. All treatments were administered orally for 2 weeks. The data obtained was analyzed with normality test, paired sample t test, ANOVA, and Post Hoc test by using SPSS version 20.

Result: Phytochemical analysis of *L. domesticum* seed extract showed the presence of flavonoid, triterpenoid, and saponin for its hypoglycemic properties. The treatment of 100mg/kg duku seed extract group 2 rats showed difference significantly ($P<0.05$) on the 2nd hours until 12th hours, but there were no significant differences from the 18th to 24th hours. Two-weeks oral administration of duku seed extract were significantly reduced ($p<0.05$) blood glucose amount of 44.72%.

Conclusion: It can be concluded that small dose of *L. domesticum* seed extract is potential in controlling blood glucose levels on alloxan induced diabetic rats.

Keywords: hypoglycemic, seed, *L. domesticum* Corr, alloxan, experimental, study

ABSTRAK

17

POTENSI EFEK HIPOGLIKEMIK EKSTRAK BIJI DUKU (*Lansium domesticum* Corr) PADA TIKUS DIABETES YANG DIINDUKSI ALOKSAN

Iche Andriyani Liberty; dibimbing oleh M.T Kamaluddin and Theodorus

The Potential Effect Of Duku (*Lansium domesticum* Corr) Seed Extract On Alloxan Induced Diabetic Rats

xiv + 82 halaman, 12 tabel, 14 gambar, 5 lampiran

Latar Belakang: Diabetes Mellitus merupakan penyakit kronis dengan prevalensi yang terus berkembang di seluruh dunia. Terapi farmakologis diperlukan untuk mencapai kontrol glikemik yang optimal dalam pengelolaan diabetes. Terapi dengan ekstrak biji *L. domesticum* (duku) merupakan alternatif pengobatan untuk diabetes. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menyelidiki efek hipoglikemik dari ekstrak biji duku.

Metode: Desain penelitian ini adalah eksperimental dengan rancangan *pre-and post-test* dengan kontrol group yang dilakukan di *Animal House* Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya pada bulan Januari 2014 sampai Maret 2014. Tiga puluh ekor tikus putih dengan berat antara 200-250g secara acak dibagi menjadi lima kelompok. Setelah diaklimatisasi selama tujuh hari, tikus diinduksi dengan aloksan 160mg/kg secara intraperitoneal. Kelompok pertama diberi aquadest, kelompok kedua, ketiga, keempat diberi perlakuan 100, 200, dan 300mg/kgbb ekstrak biji duku, dan kelompok kelima diberi perlakuan glimepiride 0,018mg/kg/hari. Semua perlakuan diberikan sec₁₆ oral selama 2 minggu. Data yang diperoleh dianalisis dengan uji normalitas, uji₁ berpasangan, ANOVA, dan Post Hoc test menggunakan SPSS versi 20.

Hasil: Analisis fitokimia ekstrak biji duku menunjukkan adanya flavonoid, triterpenoid, dan saponin. Perlakuan ekstrak biji duku dengan 100mg/kgbb pada tikus menunjukkan perbedaan yang signifikan ($P<0,05$) pada jam 2 sampai jam 12, tetapi tidak ada perbedaan yang signifikan pada jam ke-18 sampai jam 24. Kadar glukosa darah menturan secara signifikan setelah dua minggu pemberian oral ekstrak biji duku ($p<0,05$). Besar penurunan kadar glukosa darah setelah dua minggu pemberian ekstrak biji duku dosis 100mg/kgbb adalah sebesar 44,72%.

Kesimpulan: Dapat disimpulkan bahwa ekstrak biji duku berpotensi dalam mengendalikan kadar glukosa darah pada tikus diabetes yang diinduksi aloksan.

Kata kunci: hipoglikemik, biji, *L. domesticum*, aloksan, studi, eksperimental

KATA PENGANTAR

Syukur Alhamdulillah, segala puji hanya bagi Allah SWT yang telah mencurahkan seluruh karunia dan rahmatNya, sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini yang berjudul Potensi Efek Hipoglikemik Ekstrak Biji Duku (*Lansium domesticum* Corr) pada Tikus (*Rattus norvegicus*) Diabetes yang Diinduksi Aloksan. Tesis yang merupakan salah satu persyaratan dalam menyelesaikan pendidikan dalam Program Studi Biomedik, Bidang Kajian Utama Farmakologi Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang. Dalam penyusunan tesis ini, penulis banyak mendapat pengarahan, bimbingan dan saran dari berbagai pihak. Dengan rasa hormat dan terimakasih, penulis ucapan kepada para Dosen pembimbing, Prof. Dr. dr. M.T.Kamaluddin, M.Sc.SpFK, dan dr. Theodorus, M.Med.Sc yang senantiasa meluangkan waktunya dengan penuh kesabaran mendorong, membimbing hingga penulisan tesis ini dapat diselesaikan. Semoga Allah SWT membalas kebaikan dan pengabdianya serta melimpahkan rahmat dan karuniaNya. Selain itu, penulis juga mengucapkan terima kasih kepada:

1. Ibu Prof.Dr.Hj.Badia Perizade, MBA selaku Rektor Universitas Sriwijaya.
2. Bapak Dr.dr.Zulkarnain, M.Med.Sc, PKK selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.
3. Bapak Dr.dr.Mgs.Irsan Saleh, M.Biomed sebagai Ketua Program Studi ilmu Biomedik Universitas Sriwijaya.
4. Para Dosen BKU Farmakologi yang terhormat yang selalu memberikan motivasi, ilmu, serta bimbingan.
5. Para Dosen Penguji yang terhormat yang telah memberikan ilmu dan motivasi.
6. Dinas Perkebunan Kabupaten Ogan Komering Ilir yang telah memberikan bantuan untuk identifikasi spesies tanaman untuk penelitian.
7. PT.Dexa Medica yang telah memberikan bantuan bahan untuk penelitian.
8. Kedua orang tuaku berserta adikku yang selalu mendo'akan dan memberikan dukungan.
9. Sahabatku, Mbak Sri, Yuk Romsia, Mbak Intan, Mbak Nana, Mbak Fanny yang selalu memberikan bantuan dan semangat.
10. Bapak Supratman, assisten *Animal House* FK Unsri yang selalu memberikan bantuan dan bimbingan.
11. Teman-teman BKU Farmakologi angkatan 2012.

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari kesempurnaan, karena itu diharapkan masukan dan saran yang membangun. Semoga tesis ini bermanfaat khususnya bagi penulis dan pihak lain yang membutuhkan. Amin.

Palembang, April 2014

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
Halaman Judul	i
Halaman Pengesahan	ii
Halaman Persetujuan	iii
Halaman Pernyataan	iv
Abstrak	v
Abstract	vi
Kata Pengantar	vii
Daftar Isi	viii
Daftar Bagan	x
Daftar Gambar	xi
Daftar Tabel	xii
Daftar Lampiran	xiii
Daftar Istilah dan Singkatan	xiv

BAB I. PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang	1
1.2. Perumusan Masalah	3
1.3. Tujuan Penelitian	4
1.4. Manfaat Penelitian	4
1.5. Premis	5
1.6. Hipotesis	7
1.7. Kerangka Konsep	8

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Tanaman Duku (<i>Lansium domesticum C</i>)	9
2.1.1 Morfologi Tanaman Duku	9
2.1.2 Klasifikasi Tanaman Duku	11
2.1.3 Manfaat Tanaman Duku	11
2.2. Metode Ekstraksi	13
2.3. Aloksan	16
2.4. Tikus (<i>Rattus norvegicus</i>)	18
2.5. Diabetes Melitus	19
2.5.1 Klasifikasi Diabetes Melitus	20
2.5.2 Patofisiologi Diabetes Melitus	21
2.5.3 Mekanisme Homeostatis Glukosa	22
2.5.4 Pengobatan Diabetes Melitus	25
2.6. Glimepiride	27
2.7. Stres Oksidatif pada Diabetes Melitus	28
2.8. Peran Antioksidan pada Diabetes Melitus	31

BAB III. METODE PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian	33
3.2. Waktu dan Tempat Penelitian	33
3.3. Populasi Penelitian	33
3.4. Sampel Penelitian	33
3.5. Variabel Penelitian	34
3.6. Definisi Operasional	35
3.7. Pelaksanaan Penelitian	36
3.8. Parameter Keberhasilan	40
3.9. Analisis Data	40
3.10. Alur Penelitian	41
3.11. Karakteristik Hewan Uji	43

BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1. Ekstraksi Biji Duku	45
4.2. Uji Fitokimia Biji Duku	45
4.3. Induksi Hewan Uji	46
4.4. Analisa Data	47
4.5. Pembahasan	57

BAB IV. SIMPULAN DAN SARAN

5.1. Simpulan	72
5.2. Saran	72

DAFTAR PUSTAKA 73**LAMPIRAN** 83

DAFTAR BAGAN

	Halaman
1.1 Kerangka Konsep	8
2.1 Alur Penelitian Ekstraksi	41
2.2 Alur Penelitian Uji Antidiabetes	42

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1. Tanaman dan buah duku	10
2.2. Struktur kimia aloksan	17
2.3. Fase respon aloksan.....	18
2.4. Tikus (<i>Rattus norvegicus</i>)	18
2.5. Glukosa menstimulasi sekresi insulin	23
2.6. Rumus molekul glimepiride	27
4.1. Grafik kadar glukosa darah setiap kelompok sampai jam ke-24	50
4.2. Grafik kadar glukosa darah setiap kelompok sampai hari ke-15	51
4.3. Model mekanisme kerja hipoglikemik berbagai golongan senyawa	60
4.4. Model mekanisme penghambatan penyerapan glukosa oleh quercetin	63
4.5. Mekanisme kerja flavonoid ekstrak biji duku.....	64
4.6. Mekanisme kerja triterpenoid ekstrak biji duku.....	66
4.7. Mekanisme kerja saponin ekstrak biji duku.....	68

DAFTAR TABEL

	Halaman
2.1. Penggolongan obat hipoglikemik oral	25
3.1. Uji homogenitas karakteristik kelompok hewan uji, kontrol, dan perlakuan	43
3.2. Uji efektivitas ekstrak biji duku terhadap kadar gula darah tikus	43
2.1. Uji kesetaraan dosis ekstrak biji duku dengan glimepiride	43
4.1. Hasil ekstraksi biji duku	45
4.2. Hasil uji kualitatif fitokimia ekstrak biji duku	45
4.3. Kadar glukosa darah sebelum dan sesudah induksi	46
4.4. Uji normalitas berat bandan dan glukosa darah sebelum perlakuan	47
4.5. Perbandingan kadar glukosa darah setiap kelompok sampai jam ke-24	49
4.6. Persentase penurunan kadar glukosa darah setelah 14 hari perlakuan	52
4.7. Uji kesesuaian dosis dengan uji <i>Post hoc</i>	53
4.8. Koefisien regresi	55

DAFTAR ISTILAH DAN SINGKATAN

ADA	: <i>America Diabetes Association</i>
ANOVA	: <i>analysis of variant</i>
ATP	: <i>adenosine triphosphatase</i>
BB	: <i>berat badan</i>
CMC	: <i>Carboxy Methyl Cellulose</i>
DM	: <i>diabetes melitus</i>
DNA	: <i>deoxyribonucleic acid</i>
DW	: <i>destilted water</i>
FBD	: fraksi biji duku
GDM	: <i>gastrointestinal diabetes melitus</i>
GIP	: <i>glucose-dependent insulinotropic polypeptide</i>
GLIP	: <i>glukagon-like peptide</i>
GLUT	: <i>glucose transporter</i>
HE	: <i>hematoksilin-eosin</i>
HLA	: <i>human leucocyte antiter</i>
IDDM	: <i>insulin dependent diabetes melitus</i>
IUPAC	: <i>international union of pure and applied chemistry</i>
NIDDM	: <i>non insulin dependent diabetes melitus</i>
PBS	: <i>phosphat buffer saline</i>
PERKENI	: perkumpulan penyakit endokrin nasional indonesia
PPARY	: <i>peroxisome prolliferator activated receptor-gamma rancangan</i>
RAL	: <i>rancangan acak lengkap</i>
ROS	: <i>reactive oxygen species</i>
TTGO	: tes toleransi glukosa oral
WHO	: <i>World Health Organization</i>



BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Diabetes Mellitus (DM) merupakan suatu penyakit metabolisme multisistem akibat kelainan sekresi insulin, kerja dan fungsi insulin, atau keduanya. Kelainan pada sekresi atau kerja insulin tersebut menyebabkan abnormalitas dalam metabolisme karbohidrat, lemak dan protein. Estimasi prevalensi DM pada usia 20-79 tahun sebanyak 6,4% pada tahun 2010 dan akan meningkat menjadi 7,7% pada 2030 (Alberti *et al.*, 2009). Indonesia sendiri menempati urutan ke-9 dalam estimasi epidemiologi DM dunia pada tahun 2010 dengan 7 juta kasus dan akan terus naik menjadi peringkat ke-5 pada tahun 2030 dengan 20 juta kasus (Cheng, 2005).

Terdapat dua tipe utama diabetes mellitus yaitu tipe I dan II. Diabetes mellitus tipe II atau *Non-insulin Dependent Diabetes Mellitus* (NIDDM) merupakan jenis diabetes yang jumlahnya semakin meningkat di Indonesia. Dari seluruh populasi penderita diabetes mellitus, kurang lebih 90% pasien mengalami diabetes mellitus tipe II yang penyebabnya bervariasi, mulai dari resistensi insulin hingga defisiensi insulin relatif (Baynes, 2003). Mediator mayor terjadinya defisiensi maupun resistensi insulin diinduksi oleh stres oksidatif. Stres oksidatif adalah keadaan ketidakseimbangan antara sistem antioksidan dengan radikal bebas (Evans, 2002; Oprescu *et al.*, 2007). Kondisi hiperglikemia pada diabetes mellitus dapat meningkatkan pembentukan radikal bebas. Hiperglikemia menyebabkan autooksidasi glukosa, glikasi protein, dan aktivasi jalur metabolisme poliol yang selanjutnya mempercepat pembentukan senyawa oksigen reaktif. Pembentukan senyawa oksigen reaktif tersebut dapat meningkatkan modifikasi lipid, DNA, dan protein pada berbagai jaringan (Ueno *et al.*, 2002).

19 Perkembangan ilmu pengetahuan mengarahkan pada penemuan berbagai intervensi baru terhadap diabetes mellitus, salah satunya adalah pemanfaatan antioksidan (Baynes, 2003). Antioksidan merupakan molekul yang mampu menetralkan dan menghancurkan radikal bebas yang dapat menyebabkan kerusakan sel dan juga merusak biomolekul tubuh (Silalahi, 2002). Peningkatan suplai antioksidan yang cukup akan membantu pencegahan komplikasi klinis diabetes mellitus. Berbagai komplikasi yang dapat muncul antara lain berupa penyakit vaskular sistemik (percepatan aterosklerosis), penyakit jantung, penyakit mikrovaskular pada mata sebagai penyebab kebutaan dan retinopati diabetik, katarak, kerusakan ginjal sebagai penyebab gagal ginjal serta kerusakan saraf tepi (neuropati diabetik). Luasnya komplikasi pada diabetes berkorelasi dengan konsentrasi glukosa darah, sehingga hiperglikemia diduga menjadi penyebab utama kerusakan jaringan (Rabbani *et al.*, 1999).

Berdasarkan estimasi *World Health Organization* (WHO), lebih dari 80% penduduk negara berkembang tergantung pada obat tradisional untuk mengatasi masalah kesehatan. Masyarakat selalu berupaya untuk mencari sumber antioksidan misalnya dari bahan alam. Antioksidan dari bahan alam dipercaya relatif lebih aman bagi keshatan. Namun, hendaknya pemilihan bahan alam untuk pengobatan didasarkan pada bukti penelitian, agar diperoleh formulasi yang tepat sehingga penggunaan bahan alam lebih optimal. Di Indonesia, upaya peningkatan pembuktian ilmiah tersebut dikenal sebagai program saintifikasi jamu. Saintifikasi mendorong pembuktian ilmiah pada penelitian berbasis pelayanan kesehatan yang diutamakan untuk upaya preventif, promotif, rehabilitatif dan paliatif serta ditujukan untuk mengetahui nilai keamanan dan efektivitas jamu yang diaplikasikan pada klinik pelayanan, rumah sakit, ataupun puskesmas (Depkes RI, 2000). Salah satu tanaman yang mempunyai efek antioksidan dan sering digunakan oleh masyarakat Indonesia dalam pengobatan diabetes adalah Mahoni (*Swietenia macrophyllea* King).

Penelitian yang dilakukan oleh Kalaivanan dan Pugalendi (2011) menunjukkan bahwa biji mahoni (*Swietenia macrophilla*) mempunyai efek antihiperglikemik. Selain itu, pada spesies *S. mahagoni* L.Jacq juga menunjukkan potensi sebagai antidiabetik dan antioksidatif pada tikus diabetes (Debasis *et al.*, 2011). Biji mahoni mengandung alkaloid, flavonoid dan saponin. Ketiga golongan senyawa tersebut pada umumnya merupakan antioksidan yang mampu memperbaiki fungsi sel β pankreas, sehingga defisiensi insulin dapat diatasi. Selain itu juga, golongan senyawa tersebut memiliki kemampuan untuk menghambat enzim α glukosidase sehingga penyerapan karbohidrat di usus terhambat. Mekanisme seperti inilah yang mampu memberikan efek hipoglikemik pada hewan uji (Mursiti, 2004).

Mahoni merupakan tumbuhan dari famili *Meliaceae*. Tanaman duku (*Lansium domesticum* Corr) juga merupakan tumbuhan dari famili *Meliaceae*. Menurut Venkataraman (1972), secara kematotaksonomi spesies-spesies dalam famili yang sama akan memiliki senyawa dengan kerangka dasar yang sama. Begitu pula dengan bioaktivitasnya juga akan berpeluang memiliki bioaktivitas yang sama secara kualitatif dan akan berbeda secara kuantitatif. Perbedaan kuantitas dari masing-masing senyawa dipengaruhi oleh ekosistem tumbuhan. Sehingga kemungkinan besar biji duku dapat digunakan sebagai obat diabetes seperti halnya biji mahoni.

Uji fitokimia biji duku menunjukkan semua fraksi ekstrak mengandung flavonoid dan terpenoid, sedangkan fraksi aseton dan residu mengandung alkaloid dan saponin (Arbiastutie *et al.*, 2008). Kebanyakan tumbuhan yang mengandung senyawa bioaktif seperti flavonoid, saponin dan triterpenoid mempunyai aktivitas antioksidan dan mekanisme lain sebagai zat yang berpotensi menimbulkan efek hipoglikemik. Meskipun demikian, sampai saat ini penelitian mengenai potensi efek hipoglikemik ekstrak biji duku belum ditemukan. Mengingat estimasi epidemiologi diabetes yang semakin meningkat, maka penulis merasa perlu melakukan penelitian mengenai potensi efek hipoglikemik ekstrak biji duku pada tikus diabetes, sekaligus menjadi wujud pelestarian tanaman obat yang bersumber dari *local wisdom* masyarakat Sumatera Selatan.

1.2. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan diatas, rumusan masalah dalam penelitian ini adalah ; Apakah ekstrak biji duku (*L. domesticum*) mempunyai potensi efek hipoglikemik ?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk menilai potensi efek hipoglikemik ekstrak biji duku (*L. domesticum*) pada tikus diabetes yang diinduksi aloksan.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk menilai efek hipoglikemik pemberian ekstrak biji duku (*L. domesticum*) pada tikus diabetes yang diinduksi aloksan dengan berbagai variasi dosis.
2. Untuk menilai pada dosis berapa ekstrak biji duku (*L. domesticum*) memberikan efek hipoglikemik yang tidak berbeda dengan glimepiride.
3. Untuk menilai golongan senyawa kimia aktif apa yang terkandung dalam ekstrak biji duku (*L. domesticum*) yang berpotensi memberikan efek hipoglikemik.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat dijadikan dasar bagi penelitian lebih lanjut mengenai potensi efek hipoglikemik ekstrak biji duku (*L. domesticum*) pada tikus diabetes.

1.4.2. Klinis

Penelitian ini diharapkan juga menjadi upaya bentuk pengembangan ekstrak biji duku (*L. domesticum*) sebagai obat penyakit diabetes.

1.4.3. Praktis

Penelitian ini diharapkan menjadi salah satu referensi dan bahan informasi bagi masyarakat tentang manfaat tanaman duku (*L. domesticum*) sebagai obat penyakit diabetes.

1.5. Premis-premis

1. Senyawa aloksan secara luas digunakan untuk menimbulkan kondisi diabetes pada hewan uji, karena kemampuan senyawa aloksan secara spesifik membuat kerusakan pada sel β pankreas yang menyebabkan produksi insulin berkurang sehingga menimbulkan kondisi hiperglikemik (Badole *et al.*, 2007).
2. Mekanisme aksi aloksan adalah efek toksik pada sel β pankreas diperantara oleh ROS (*Reactive Oxygen Species*) (Szkudelski, 2001).
3. Aloksan dapat menginduksi pengeluaran ion kalsium dari mitokondria yang mengakibatkan proses oksidasi sel terganggu, keluarnya ion kalsium dari mitokondria ini mengakibatkan gangguan homeostasis yang merupakan awal dari matinya sel (Suharmiati, 2003). ⁸
4. Aloksan dapat menginaktivasi glukokinase, suatu enzim yang berperan dalam mekanisme untuk mengontrol kadar gula darah dalam memproduksi insulin (Baltrusch *et al.*, 2006). ¹⁰
5. Uji fitokimia biji duku (*L. domesticum*) menunjukkan semua fraksi ekstrak mengandung flavonoid dan terpenoid, sedangkan fraksi aseton dan residu mengandung alkaloid dan saponin (Arbiastutie *et al.*, 2008).
6. Flavonoid berperan secara signifikan meningkatkan aktivitas enzim antioksidan, mampu meregenerasi sel β pankreas yang rusak sehingga defisiensi insulin dapat diatasi, serta dapat memperbaiki sensitifitas reseptor insulin (Abdelmoaty *et al.*, 2010).
7. Flavonoid mampu mengurangi resistensi insulin, mencegah perkembangan disfungsi dan kerusakan sel β pankreas serta memperbaiki homeostatis kalsium (Stefek, 2011).
8. Flavonoid dapat menghambat enzim α -glucosidase dan α -amylase yang mengakibatkan gagalnya proses pemecahan karbohidrat menjadi bentuk monosakarida, sehingga tidak dapat diabsorpsi oleh usus (Ho & Bray, 1999).
9. Triterpenoid mampu menghambat produksi TNF- α di jaringan pankreas akibat aktivitas ROS (Gwozdziewiczova *et al.*, 2005).

10. Triterpenoid dapat berperan sebagai insulin yang mampu berikatan dengan reseptor insulin, sehingga aktivasi reseptor insulin dapat menstimulasi *glucose transporter* untuk memfasilitasi masuknya molekul glukosa ke sel-sel otot (Lee & Thuong, 2010).
11. Triterpenoid dapat menghambat enzim α -glucosidase yang terlibat dalam produksi glukosa dari katabolisme oligosakarida. (Kang *et al.*, 2009).
12. Triterpenoid dapat menstimulasi translokasi GLUT4 di jaringan adiposa dan sel-sel otot melalui aktivasi *AMPK pathway*, sehingga pemasukan glukosa ke dalam sel akan semakin meningkat (Bevan, 2001; Asante & Kennedy, 2003; Jia *et al.*, 2008).
13. Saponin mempunyai efek antioksidan dan radikal *scavenger* dengan membentuk hidroperokida sebagai senyawa antara (Khan *et al.*, 2012).
14. Saponin mampu merangsang sekresi insulin pada sel beta pankreas dan dapat bertanggung jawab untuk mempertahankan konsentrasi Ca^{2+} intraselular dan homeostasis Ca^{2+} (Gulmaraes *et al.*, 2000; Mythili *et al.*, 2012).
15. Saponin diduga menurunkan kadar glukosa darah dengan mekanisme melalui jalur yang sama dengan insulin pada jalur sinyal intraseluler (Singh *et al.*, 2011).
16. Saponin dapat untuk menghambat penyerapan glukosa dalam usus kecil melalui penundaan laju pengosongan lambung, inhibisi enzim α -glukosidase, dan menghambat transpor glukosa (Atangwho *et al.*, 2009; Singh *et al.*, 2011; Dou *et al.*, 2013).

1.6. Hipotesis

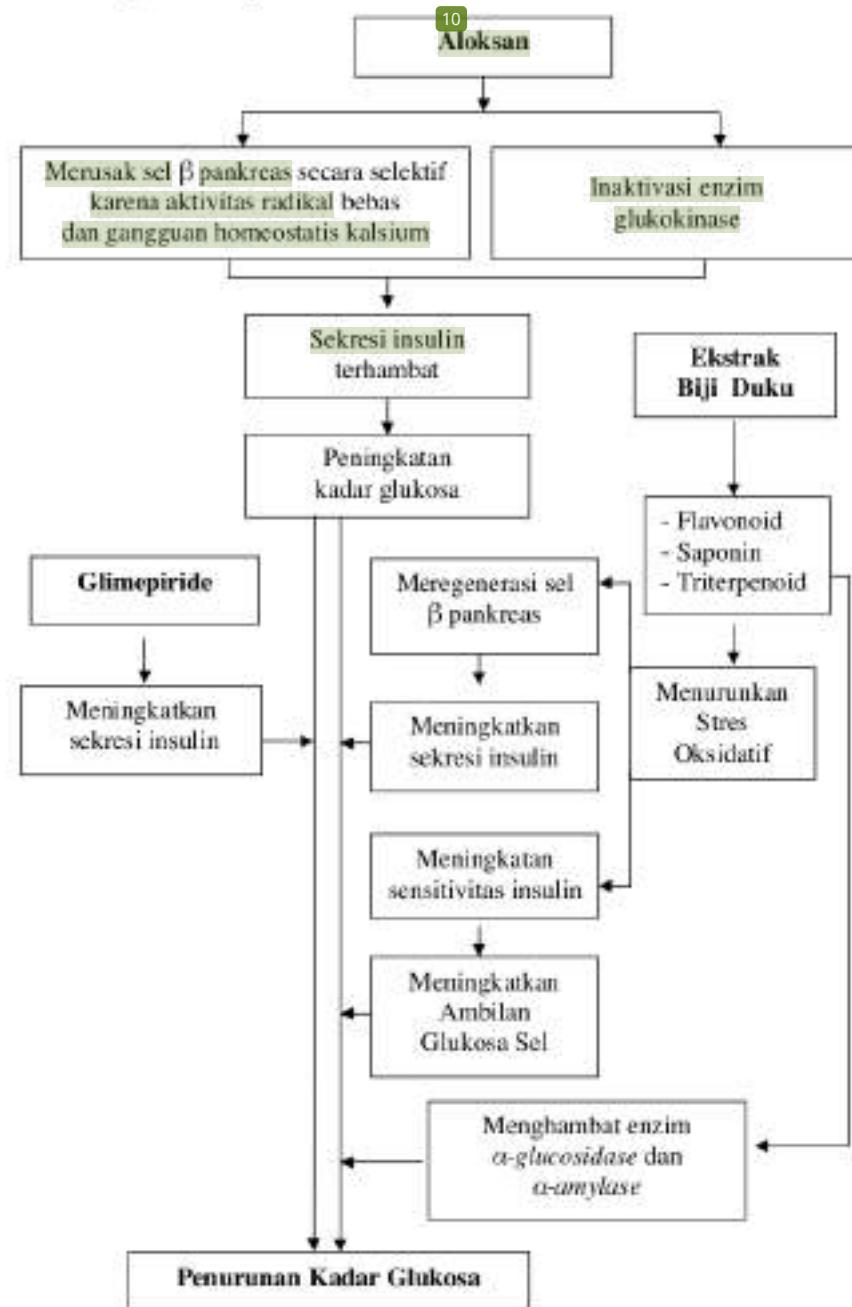
Berdasarkan premis-premis diatas dapat disusun hipotesis sebagai berikut:

3

H₀ : Tidak ada perbedaan efektivitas yang bermakna antara ekstrak biji duku (*L.domesticum*) dengan glimepiride dalam menurunkan kadar glukosa darah tikus (*Rattus norvegicus*) diabetes yang diinduksi aloksan.

H_a : Ada perbedaan efektivitas yang bermakna antara ekstrak biji duku (*L.domesticum*) dengan glimepiride dalam menurunkan kadar glukosa darah tikus (*Rattus norvegicus*) diabetes yang diinduksi aloksan.

1.7. Kerangka Konsep



Bagan 1.1 Kerangka Konsep

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Tanaman Duku (*Lansium domesticum* Corr)

2.1.1. Morfologi Tanaman Duku

L.domesticum merupakan salah satu tanaman dari Famili *Meliaceae* dan merupakan tanaman bergetah dengan sosok tanaman berupa pohon tinggi yang tegak dan menahun. *L. domesticum* merupakan pohon buah dengan tinggi 15 hingga 20 m dan diameter batangnya 35-40 cm. Pada batangnya beralur-alur dalam dan menjulur tinggi (Heyne, 1987). Kulit batang duku berwarna cokelat kehijau-hijauan atau keabu-abuan, pecah-pecah dan bergetah putih. Selain itu, kulit batang ini juga tipis dan agak sulit dilepaskan dari batangnya. Daunnya merupakan daun majemuk ganjil yang tersusun berseling-seling. Setiap rangkaian daun terdapat 5-7 helai anak daun yang berbentuk elips panjang, berpinggir rata, pangkal asimetrik dan ujungnya meruncing. Kedua permukaan daun berwarna hijau tua dan kadang agak kekuningan (Verheij & Coronel, 1992).

Bunga duku merupakan bunga majemuk tandan. Bentuk bunga seperti mangkok, dalam satu bunga terdapat putik dan benang sari. Kelopak bunga tebal dan berjumlah 5 helai, sedangkan mahkota bunga terdiri dari 4-5 helai dan tebal juga. Bakal buahnya terdiri dari 4-5 ruang (Verheij & Coronel, 1992). Buahnya berupa tandan. Buahnya berbentuk bulat atau bulat memanjang dengan diameter berkisar antara 2-4 cm. Di pohnnya, buah duku terdapat dalam tandan. Dalam setiap tandan jumlah buahnya maat bervariasi. Kebanyakan buahnya beruang 5. Kulit buah duku muda berwarna hijau dan berubah menjadi kuning setelah buah masak (Verheij & Coronel, 1992).

Daging buahnya tebal, berwarna putih jernih dan agak transparan, agak kenyal dan rasanya manis atau manis keasaman. Buahnya paling enak dan kulit buah duku bila buahnya masak tidak mengeluarkan getah bila dibuka, bijinya sedikit, kecil dan daging buahnya tebal, banyak dan manis (Heyne, 1987). Duku tumbuh liar dan biasanya dibudidayakan di Jawa pada ketinggian kurang dari 1200m. Habitat duku membutuhkan curah hujan 2000-3000 mm per tahun dengan temperatur 25-35°C, membutuhkan musim kemarau selama 3-4 minggu untuk merangsang perkembangan bunga. Duku tumbuh pada ketinggian kurang dari 600 m dengan jenis tanah berupa tanah liat yang mempunyai pH 5,5-6,6 dan sistem drainasenya baik. Ada tiga varietas dari *L. domesticum* yaitu duku (*L. domesticum* var. *duku*), pisitan (*L. domesticum* var. *piedjieten*) dan kokosan (*L. domesticum* Corr var. *kokossan*) (Widhyastuti, 2000).

Duku yang masak memiliki kulit buah yang tidak mengeluarkan getah bila dibuka, bijinya sedikit, kecil dan daging buah tebal, banyak dan manis. Buah pisitan kecil, bentuknya memanjang dengan sedikit getah dalam kulit buahnya, bijinya besar dan banyak, daging buah tipis dan tidak mengandung banyak cairan serta rasanya sangat asam, buahnya tidak dapat dikupas sehingga isinya harus ditekan keluar. Kokosan berbuah besar, berbentuk bulat peluru, rasanya enak, bergetah putih dalam kulit buahnya, berbiji kecil dan sedikit, daging buahnya tebal, mengandung cairan dan agak keasam-asaman (Heyne, 1987).

2.1.2. Klasifikasi Tanaman Duku

Menurut UPTD Dinas Pertanian Kecamatan Tanjung Lubuk Kabupaten OKI Sumsel, tanaman duku diklasifikasikan sebagai berikut:

Kingdom	:	Plantae
Divisio	:	Spermatophyta
Sub.Divisi	:	Angiospermae
Kelas	:	Dicotyledonae
Ordo	:	Meliaceae
Famili	:	Meliaceae
Genus	:	Angbeia
Species	:	<i>Lansium domesticum</i> Corr
Varietas	:	Duku Palembang



Gambar 2.1. Tanaman dan Buah Duku (Hasil Dokumentasi)

2.1.3. Manfaat Tanaman Duku

Duku (*L. domesticum*) merupakan salah satu buah tropik yang menjadi unggulan Provinsi Sumatera Selatan dan banyak digemari oleh masyarakat Indonesia. Tanaman ini dibudidayakan masyarakat dengan tujuan utama memanen buahnya saja. Batang dari *L. domesticum* terdiri dari kayu yang cukup awet, keras, padat, berat dan berwarna pucat, banyak digunakan untuk tangkai perkakas dan

kadang-kadang juga digunakan untuk tiang rumah. Manfaat utama tanaman duku sebagai makanan buah segar atau makanan olahan lainnya. Buah duku biasanya dikonsumsi dan sangat digemari. Berikut ini manfaat dari bagian-bagian tanaman duku yaitu:

1. Biji buah duku sangat pahit; ekstraknya dapat digunakan sebagai obat cacing bagi anak-anak, penolak demam, dan obat diare (Verheij & Coronel, 1997).
2. Sari daun duku dapat mengobati radang mata dan wasir (Morton, 1987).
3. Di Jawa, batang duku sering dimanfaatkan untuk tiang rumah dan tangkai perkakas. Selain itu biasa digunakan untuk mengobati disentri dan malaria, tepungnya digunakan untuk mengobati racun gigitan kalajengking (Verheij & Coronel, 1997).
4. Kulit batang dan kulit buah duku digunakan untuk racun panah; bila disuntikkan sebanyak 50 mg kepada seekor kodok maka setelah 3-4 jam dapat menyebabkan kelumpuhan jantung. Kandungan tanin dari kulit buah duku sebagai obat sakit perut dan wasir (Heyne, 1987).
5. Kulit buah duku yang masak dan kering merupakan campuran bahan bakar dupa setanggi dan asapnya cukup ampuh untuk menghalau nyamuk, karena mengandung oleoresin. Kandungan resin juga dapat digunakan untuk menghentikan diare dan kejang pada perut serta digunakan juga sebagai obat malaria dan demam lainnya (Morton, 1987).
6. Ekstrak daun, kulit batang, kulit buah, dan biji duku telah diteliti secara *in vitro* dapat menghambat siklus hidup salah satu parasit penyebab penyakit malaria yaitu *Plasmodium falciparum* (Yapp & Yap, 2002).
7. Dari hasil isolasi daun *L. domesticum* kultivar duku diperoleh senyawa golongan triterpen sikloartanoid baru. Senyawa tersebut adalah asam 3-okso-24-sikloarten-21-oat (39) yang

memiliki aktivitas sebagai penghambat timbulnya tumor kulit. Beberapa senyawa turunannya juga memperlihatkan aktivitas yang sama. Senyawa asam 3-okso-24-sikloarten-21-oat diperoleh dalam bentuk kristal yang tidak berwarna, memiliki rumus molekul $C_{20}H_{34}O_3$ dan titik lelehnya terukur pada suhu 185-186 °C (Nishizawa *et al.*, 1989)

8. Penelitian yang dilakukan oleh Mokosuli Yermia Semuel di Laboratorium Pusat Studi Biofarmaka IPB dan Laboratorium Kimia Bahan Alam Institut Teknologi Bandung. Penelitian dimulai bulan September 2007 sampai dengan Januari 2008. Pengujian aktivitas antikanker menunjukkan bahwa ekstrak kulit batang langsat berpotensi dikembangkan sebagai sumber senyawa fitokimia antikanker.

2.2. Metode Ekstraksi

Ekstraksi merupakan suatu proses yang secara selektif mengambil zat terlarut yang terkandung dalam suatu campuran dengan bantuan pelarut. Metode pemisahan pada ekstraksi pelarut menggunakan prinsip kelerutan *like dissolve like*, yaitu pelarut polar akan melarutkan zat polar dan sebaliknya. Dalam pemilihan pelarut, hal-hal yang perlu dipertimbangkan adalah selektivitas, sifat racun, dan kemudahannya untuk diaplikasikan (Khopkar, 2002). 16 Definisi ekstrak itu sendiri yang tercantum dalam buku Farmakope Indonesia Edisi 4 adalah sediaan kental yang diperoleh dengan mengekstraksi senyawa aktif dari simplisia nabati atau simplisia hewani menggunakan pelarut yang sesuai, kemudian semua atau hampir semua pelarut diuangkan, dan massa atau serbuk yang tersisa diperlakukan sedemikian hingga memenuhi baku yang telah ditetapkan. Proses yang terjadi selama ekstraksi adalah pemisahan senyawa-senyawa dalam simplisia keluar dari simplisia dan melarutnya kandungan senyawa kimia oleh pelarut keluar dari sel tanaman melalui proses difusi.

Tahapan dalam proses ekstraksi yaitu:

1. Penetrasi pelarut ke dalam sel tanaman sehingga terjadi pengembangan (*swelling*) sel tanaman.
16
2. Proses disolusi yaitu melarutnya kandungan senyawa didalam pelarut. Isi sel akan larut karena adanya perbedaan konsentrasi antara larutan di dalam sel dengan di luar sel.
16
3. Difusi dari senyawa tanaman keluar dari sel tanaman (*simplisia*), larutan yang konsentrasi tinggi akan terdesak keluar dan diganti oleh pelarut dengan konsentrasi rendah.

2

Ada beberapa metode ekstraksi yang umum dan biasa digunakan yaitu:

1. Ekstraksi Dengan Menggunakan Pelarut

- a. Cara Dingin.

Ekstraksi dengan cara dingin meliputi metode maserasi dan perkolasasi.

- 1) Maserasi

Adalah proses pengekstraksian sederhana dengan cara merendam sampel dalam pelarut selama waktu tertentu yang dilakukan pada suhu kamar, sehingga sampel menjadi lunak dan larut. Jumlah pelarut yang dipakai tergantung pada banyaknya sampel. Cara ini dapat menarik zat-zat berkhasiat yang tahan pemanasan maupun yang tidak tahan pemanasan. Maserasi dilakukan dengan cara memasukkan 10 bagian simplisia dengan derajat yang cocok ke dalam bejana, kemudian dituangi dengan penyari 75 bagian, ditutup dan dibiarkan selama 5 hari, terlindung dari cahaya sambil diaduk sekali-kali setiap hari lalu diperas dan ampasnya dimaserasi kembali dengan cairan penyari. Kemudian telah pelarut tidak berwarna lagi, lalu dipindahkan ke dalam bejana tertutup, dibiarkan pada tempat yang tidak berbahaya, setelah dua hari lalu endapan dipisahkan (Mills & Bone, 2000).

2) Perkolasi

Adalah proses pengekstraksian dengan melewakan pelarut yang sesuai secara lambat pada sumpel dalam suatu perkolator. Cara ini lebih sempurna dari maserasi. Zat berkhasiat yang rusak atau tidak rusak dengan pemanasan dapat tertarik seluruhnya, tetapi dibutuhkan pelarut yang lebih banyak (Mills & Bone, 2000).

2. Cara Panas

Ekstraksi dengan cara panas meliputi metode sokletasi dan digestasi.

a. Sokletasi

Adalah proses pengekstraksian dengan memakai pelarut organik dengan menggunakan alat soklet. Pengekstraksian dilakukan berulang-ulang sehingga lebih sempurna dan pelarut yang digunakan relatif sedikit.

b. Digestasi

Adalah proses pengekstraksian yang hampir sama dengan maserasi tapi dengan menggunakan pemanasan pada suhu 30°-40°C (Mills & Bone, 2000).

c. Dekoktasi dan Infus

Adalah sediaan cair yang dibuat dengan mengekstraksi simpisia nabati dengan air pada suhu 90°C selama 15-20 menit untuk infus sedangkan dekoktasi 30 menit dengan suhu $\geq 30^{\circ}\text{C}$ dan temperaturnya sampai titik didih.

d. Refluks

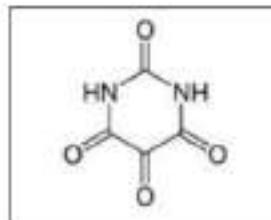
Adalah ekstraksi dengan pelarut pada temperatur titik didihnya, selama waktu tertentu dan jumlah pelarut terbatas yang relatif konstan dengan adanya pendingin balik. Biasanya dilakukan pengulangan sampai 3-5 kali sehingga dapat termasuk proses ekstraksi sempurna (Mills & Bone, 2000).

3. Destilasi Uap

Adalah ekstraksi senyawa kandungan menguap (minyak atsiri) dari bahan (*simplisia*) dengan uap air berdasarkan peristiwa tekanan parsial senyawa kandungan menguap dengan fase uap air dari kental secara kontinu sampai sempurna dan diakhiri dengan kondensasi fase uap campuran (senyawa kandungan menguap ikut terdestilasi) menjadi destilat air bersama senyawa kandungan yang memisah sempurna atau memisah sebagian (Mills & Bone, 2000).

2.3. Aloksan⁸

Aloksan adalah suatu substrat yang secara struktural adalah derivat pirimidin sederhana. Nama lain dari aloksan adalah 2,4,5,6-tetraoxypyrimidin; 2,4,5,6-primidinetetron; 1,3-Diazinan-2,4,5,6-tetron (IUPAC) dan asam Mesoxalylurea 5-oxobarbiturat. Rumus kimia aloksan adalah C₄H₂N₂O₄ (Szkudelski, 2001).

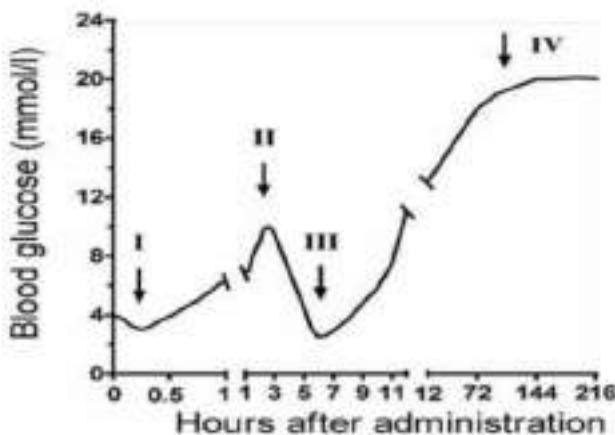


Gambar 2.2. Rumus Kimia Aloksan (Szkudelski, 2001)

Aloksan merupakan bahan kimia yang digunakan untuk menginduksi binatang percobaan untuk menghasilkan kondisi diabetik eksperimental (hiperglikemik) secara cepat. Aloksan dapat diberikan secara intravena, intraperitoneal atau subkutan pada binatang percobaan. Menurut Chougale *et al.* (2007) hewan uji yang diinduksi aloksan secara intraperitoneal dengan dosis 140mg/kgbb dapat menginduksi hewan uji menjadi diabetes, namun dapat kembali normal dalam waktu 7 hari, dosis 160mg/kgbb mampu mempertahankan kadar glukosa darah tikus pada kisaran 400mg/dL selama 3 bulan, sedangkan dosis 180mg/kgbb dapat

menginduksi hewan menjadi diabetes namun menyebabkan toksitas pada ginjal. Mekanisme kerja aloksan diawali dengan ambilan aloksan ke dalam sel-sel β pankreas dan kecepatan ambilan ini akan menentukan sifat diabetogenik aloksan (Amma, 2009). Penelitian terhadap mekanisme kerja aloksan secara invitro juga menunjukkan bahwa aloksan menginduksi pengeluaran ion kalsium dari mitokondria yang mengakibatkan proses oksidasi sel terganggu. Keluarnya ion kalsium dari mitokondria ini mengakibatkan gangguan homeostasis yang merupakan awal dari matinya sel (Suharmiati, 2003).

Selain itu, aloksan dapat menginaktivasi glukokinase, suatu enzim yang berperan dalam mekanisme untuk mengontrol kadar gula darah dalam memproduksi insulin. Glukokinase merupakan enzim yang memfosforilasi glukosa menjadi glukosa 6 phosphate dalam sel beta pankreas. Langkah ini menjadi penentu kecepatan metabolisme glukosa dalam sel beta dan sekresi insulin melalui pengaturan kanal kalsium yang peka ATP (Baltrusch *et al.*, 2005). Mekanisme inaktivasi enzim ini karena aloksan menyebabkan terjadinya oksidasi komponen SH dari glukokinase (Mc Letchie, 2002). Gugus sulfhidril merupakan gugus yang peka terhadap serangan radikal bebas. Oksidasi gugus ini menjadi ikatan disulfida (S-S) menimbulkan ikatan antar atau intra molekul sehingga kehilangan fungsi biologisnya (Suryohudoyo, 2007). Kemampuan aloksan untuk dapat menimbulkan diabetes juga tergantung pada jalur penginduksian, dosis, senyawa, hewan percobaan dan status gizinya (Amma, 2009). Hal yang perlu diperhatikan lainnya adalah fase-fase yang terjadi setelah dilakukannya induksi aloksan sehingga dapat menyebabkan keadaan hiperglikemik agar dapat mengetahui waktu yang tepat untuk memberikan perlakuan pada hewan uji. Fase-fase tersebut dapat digambarkan pada grafik berikut ini:



Gambar 2.3. Grafik Respon Glukosa Darah terhadap Dosis Diabetogenik Aloksan (Lenzen, 2008)

24. Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

Hewan percobaan yang umum digunakan dalam penelitian ilmiah adalah tikus. Tikus (*Rattus norvegicus*) telah diketahui sifat-sifatnya yang mudah dipelihara, dan merupakan hewan yang relatif sehat dan cocok untuk berbagai penelitian. Ciri-ciri morfologi *Rattus norvegicus* antara lain memiliki berat 150-600 gram, hidung tumpal dan badan besar dengan panjang 18-25 cm, kepala dan badan lebih pendek dari ekornya, serta telinga relatif kecil dan tidak lebih dari 20-23 mm. Terdapat tiga galur atau varietas tikus yang biasa digunakan sebagai hewan percobaan yaitu galur Sprague dawley, galur Wistar dan galur Long evans (Malole & Pramono 1989).



Gambar 2.4. Tikus (*Rattus norvegicus*) galur Wistar (Onu, 2013).

Taksonomi tikus menurut Natawidjaya (1983):

Kingdom	:	Animalia
Filum	:	Chordata
Kelas	:	Mamalia
Ordo	:	Rodentia
Famili	:	Muridae
Genus	:	<i>Rattus</i>
Species	:	<i>Rattus norvegicus</i>
Galur	:	Wistar

7 Secara hormonal tikus putih jantan lebih stabil dibandingkan dengan tikus putih betina karena tikus putih betina mengalami masa esterus dan masa bunting. Ciri hewan uji yang sehat terutama pada jenis tikus dapat dilihat dari gerakannya yang aktif, bulu tikus yang lebat dan tidak berdiri dan matanya yang bersinar (tidak redup). Ketersediaan jumlah hewan uji 7 yang akan digunakan harus dipertimbangkan. Hal ini berkaitan dengan kebermaknaan statistik sebagai salah satu landasan penarikan kesimpulan hasil uji dan prinsip ekstrapolasi kejadiannya pada diri manusia (Maria *et al.*, 2012). Kadar gula darah normal pada *Rattus norvegicus* adalah 50–135 mg/dl. Kadar gula di atas 200 mg/dl dinyatakan mengalami diabetes (Carvalho *et al.*, 2003).

18

2.5. Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus (DM) adalah suatu kelompok penyakit metabolismik dengan karakteristik hiperglikemik yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya (PERKENI, 2006). Keluhan klasik pada diabetes mellitus adalah : sering merasa haus (polidipsia), sering buang air kecil (poliuria), mudah lapar (polifagia), penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya, dan dapat juga disertai dengan keluhan lain yang dapat berupa: lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur, dan disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulva pada wanita.

Menurut PERKENI (2006) diagnosis terhadap DM dapat ditegakkan melalui tiga cara yaitu:

1. Jika keluhan klasik ditemukan, maka pemeriksaan glukosa plasma sewaktu >200 mg/dL sudah cukup untuk menegakkan diagnosis DM
2. Pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL dengan adanya keluhan klasik.
3. Kadar gula plasma 2 jam pada tes toleransi glukosa oral (TTGO) ≥ 200 mg/dL.

2.5.1. Klasifikasi Diabetes Mellitus

Klasifikasi diabetes mellitus menurut *American Diabetes Association* (2011) antara lain:

1. Insulin Dependent Diabetes Mellitus (IDDM)

Yaitu defisiensi insulin karena kerusakan sel-sel langerhans yang berhubungan dengan tipe HLA (*Human Leucocyte Antiter*) spesifik, predisposisi pada insulitis fenomena autoimun (cenderung ketosis dan terjadi pada semua usia muda).

2. Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus (NIDDM)

Yaitu diabetes resisten, lebih sering pada dewasa, tapi dapat terjadi pada semua umur.

3. Diabetes Mellitus tipe yang lain

Adalah DM yang berhubungan dengan keadaan atau sindrom tertentu hiperglikemia terjadi karena penyakit lain: penyakit pankreas, hormonal, obat atau bahan kimia, endokrinopati, kelainan reseptor insulin, sindroma genetik tertentu.

4. *Impaired Glucose Tolerance* (gangguan toleransi glukosa)

Kadar glukosa antara normal dan diabetes, dapat menjadi diabetes atau menjadi normal atau tetap tidak berubah.

5. Gastrointestinal Diabetes Mellitus (GDM)

Intoleransi glukosa yang terjadi selama kehamilan.

2.5.2. Patofisiologi Diabetes Mellitus

Diabetes tipe 1 lebih umum di kalangan anak-anak dan dewasa muda (sekitar 20 tahun). Dalam kasus DM tipe II, produksi hormon insulin adalah normal, tetapi sel-sel tubuh resisten terhadap insulin, karena sel-sel tubuh dan jaringan non responsif terhadap insulin, glukosa tetap dalam aliran darah. Hal ini umumnya terjadi pada orang dewasa setengah baya di atas 40 tahun (Porth, 2006). Dalam patofisiologi DM tipe 2 terdapat beberapa keadaan yang berperan yaitu:

1. Resistensi insulin

⁹

Resistensi insulin adalah keadaan dimana insulin tidak dapat bekerja optimal pada sel-sel targetnya seperti sel otot, sel lemak dan sel hepar. Keadaan resisten terhadap efek insulin menyebabkan sel β pankreas mensekresi insulin dalam kuantitas yang lebih besar untuk mempertahankan homeostasis glukosa darah, sehingga terjadi hiperinsulinemia kompensator untuk mempertahankan keadaan euglikemia. Pada fase tertentu dari perjalanan penyakit DM tipe 2, kadar glukosa darah mulai meningkat walaupun dikompensasi dengan hiperinsulinemia (Leahy, 2005).

2. Disfungsi sel β pankreas

⁹

Keadaan glukotoksitas dan lipotoksitas akibat kekurangan insulin relatif (walaupun telah dikompensasi dengan hiperinsulinemia) mengakibatkan sel β pankreas mengalami disfungsi dan terjadilah gangguan metabolisme glukosa berupa Glukosa Puasa Terganggu, Gangguan Toleransi Glukosa dan akhirnya menyebabkan DM tipe 2. Namun, akhir-akhir ini diketahui juga bahwa pada DM tipe 2 ada peran sel β pankreas yang menghasilkan glukagon. Glukagon berperan pada produksi glukosa di hepar pada keadaan puasa. Pengetahuan mengenai patofisiologi DM tipe 2 masih terus berkembang, masih banyak hal yang belum terungkap (Hawkins & Rosetti 2005).

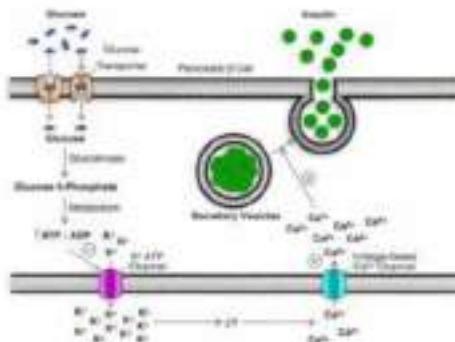
2.5.3. Mekanisme Homeostasis Glukosa

Mekanisme homeostatis berperan untuk memasukkan glukosa ke dalam sel dan penggunaannya oleh jaringan tubuh. Bila kadar glukosa turun, mekanisme pelepasan glukosa simpanan berupa glikogen dalam sel akan diuraikan dan dilepas kembali dalam darah sehingga kadar glukosa normal tetap terpelihara. Mekanisme homeostatik kadar glukosa darah melibatkan kerja hormon. Kelenjar endokrin yang berperan dalam pengaturan kadar glukosa darah dan metabolisme karbohidrat adalah kelenjar pankreas, kelenjar hipofisis bagian anterior, dan kelenjar adrenal (Hadley, 2000). Menurut Defronzo *et al.*, (2004), terdapat tiga mekanisme utama homeostasis glukosa yang terkoordinasi secara ketat. Ketiga mekanisme tersebut adalah :

1. Biosintesa dan sekresi insulin

Insulin merupakan protein kecil dengan berat molekul 5080 dalton yang berpengaruh pada metabolisme karbohidrat, protein dan lemak. Insulin erat kaitannya dengan pembentukan energi. Pada kadar glukosa >70 mg/dl akan merangsang sintesis insulin. Glukosa merangsang sekresi insulin dengan cara masuk ke dalam sel beta pulau Langerhans pankreas melalui transporter glukosa GLUT 2. Selanjutnya di dalam sel, glukosa mengalami proses fosforilasi oleh enzim glukokinase. Glukosa darah akan mengalami glikolisis, siklus asam sitrat dan pembentukan adenosine triphosphate (ATP). Peningkatan konsentrasi ATP akan menutup saluran K^+ yang sensitif terhadap ATP sehingga menyebabkan depolarisasi membran sel β pulau Langerhans pankreas. Keadaan tersebut akan meningkatkan aliran masuk Ca^{2+} sehingga terjadi peningkatan kadar Ca^{2+} di dalam sel β pulau Langerhans pankreas yang akan menstimulasi pelepasan insulin (Murray *et al.*, 2003).

1 Insulin dalam memberikan efeknya harus berikatan dengan reseptor insulin. Reseptor insulin memiliki struktur heterotetramer yang terdiri dari subunit glikoprotein 2 α dan 2 β, yang dibubungkan dengan ikatan disulfida dan berlokasi di membran sel. Gen yang mengkode reseptor insulin terletak pada lengan pendek dari kromosom 19. Insulin berikatan dengan subunit α ekstraseluler, yang mengakibatkan perubahan bentuk sehingga mengakibatkan ikatan ATP pada komponen intraseluler dari subunit β. Ikatan ATP akan memicu fosforilasi dari subunit β melalui enzim tyrosine kinase. Fosforilasi tyrosine pada substrat intraseluler ini disebut sebagai *insulin receptor substrates (IRS)*. IRS dapat mengikat molekul-molekul sinyal yang lain, yang dapat mengaktifasi insulin (Wilcox, 2005). Mekanisme glukosa menstimulasi sekresi insulin oleh sel β pankreas dapat digambarkan seperti berikut ini:



Gambar 2.5. Glukosa menstimulasi sekresi insulin oleh sel β pankreas (Trinity, 2009)

2. ¹³ Pengambilan (*uptake*) glukosa oleh sel

Glukosa merupakan bahan utama pemicu sekresi insulin. Glukosa melewati dan masuk ke dalam sel beta pankreas secara difusi pasif dengan memanfaatkan fasilitas protein membran yang disebut GLUT-2 (Glukose Transport-2). GLUT-2 ini mempunyai

afinitas yang rendah terhadap glukosa, sehingga saat koncentrasi glukosa darah tinggi, glukosa akan lebih mudah masuk ke dalam sel beta pankreas. Setelah glukosa masuk ke dalam sel akan terjadi rangkaian mekanisme seluler sehingga insulin disekresikan (Rujianto, 1997).

3. ¹³ **Produksi Glukosa hepar**

Hati merupakan organ yang sensitif terhadap insulin. Pada keadaan normal glukagon akan menghambat pemecahan glikogen dan menurunkan pembentukan glukosa (Wiyono & Sinta, 2004). Berkebalikan dengan kerja insulin yang meningkatkan ambilan glukosa dari darah, glukagon meningkatkan proses glikogenolisis maupun glukoneogenesis oleh hepar (Turner & Bagnara, 1998).

4. Terdapat faktor lain yang berpengaruh dalam keseimbangan glukosa darah diantaranya adalah:

1. *Insulin like growth factor* (IGF-I dan IGF-II) merupakan salah satu faktor yang mempunyai kemampuan menurunkan glukosa dalam darah. Kekuatan menurunkan kadar glukosa 6% dari kekuatan insulin. Peran regulasi glukosa darah oleh IGF-I dimungkinkan adanya struktur dan fungsi yang sangat berkait dengan insulin (Fox, 2006; Turner & Bagnara, 1976).
2. *Glukagon like peptides* (GLP-I) merupakan suatu transmitter endokrin yang diproduksi di lambung. Transmitter ini akan dikeluarkan pada saat makan dan berpengaruh pada sekresi insulin. GLP-I juga dapat mengakibatkan penurunan sekresi glukagon, memperlambat pengosongan lambung, merangsang biosintesa proinsulin dan mungkin juga meningkatkan kepekaan terhadap insulin (Rujianto, 1997).

2.5.4. Pengobatan Diabetes Mellitus

1. Insulin Parenteral

7

Pemberian insulin dilakukan apabila pankreas dari pasien tidak dapat bekerja memproduksi insulin secara maksimal. Insulin tidak dapat digunakan secara oral karena terurai oleh enzim-enzim protease di lambung, maka selalu diberikan sebagai injeksi. Di dalam hati, insulin dirombak dengan cepat, plasma t½ nya hanya 5-10 menit, maka kerjanya hanya pendek, lebih kurang 40 menit. Efek kerja insulin adalah membantu transport glukosa dari darah ke dalam sel, insulin mempunyai pengaruh yang sangat luas terhadap metabolisme, baik metabolisme karbohidrat dan lipid, maupun metabolisme protein dan mineral (Suherman, 2007).

2. Obat Hipoglikemik Oral

Obat-obat hipoglikemik oral terutama ditujukan untuk membantu penanganan pasien DM Tipe II.

Tabel 2.1. Daftar Obat Hipoglikemik Oral

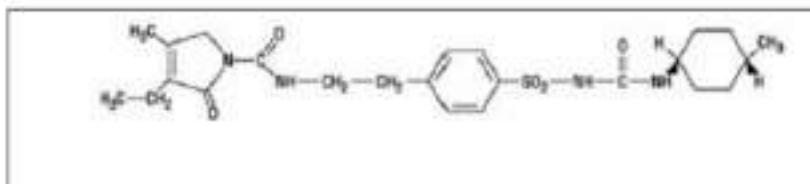
Klasifikasi	Golongan	Mekanisme Kerja
Insulin Secretagogue	Sulfonilurea - Gliburida/ Glibenklamid - Glipizid - Glikuzid - Glimepirid - Glikuidon	Mekanisme kerjanya dengan menutup K^+ channel pada membran sel. Penutupan ini berakibat terhambatnya pengeluaran ion K dari dalam sel yang menyebabkan terjadinya depolarisasi membran sel, yang kemudian diikuti dengan pembukaan Ca^{++} channel. Keadaan inilah yang memungkinkan masuknya ion Ca^{++} sehingga menyebabkan peningkatan kadar ion Ca^{++} intrasel. Suasana ini dibutuhkan bagi proses sekresi insulin.
	Meglitinida - Repaglinide - Nateglinide	Mekanisme kerjanya sama dengan sulfonilurea tetapi struktur kimia sangat berbeda.

Insulin sensitizing	Biguanida - Metformin	Mekanisme kerjanya dengan menurunkan produksi glukosa di hepar dan meningkatkan sensitivitas jaringan otot dan adipose terhadap insulin. Efek ini terjadi karena adanya aktivasi kinase di sel (<i>AMP-activated protein kinase</i>). Meski masih belum jelas, adanya penurunan produksi glukosa di hepar, banyak data yang menyatakan bahwa efeknya terjadi akibat penurunan gluconeogenesis. Pemparat ini tidak mempunyai efek pada sekresi glucagon, kortisol, hormone pertumbuhan dan somatostatin.
	Tiazolidinedion - Rosiglitazone - Troglitazone - Pioglitazone	Tiazolidinedion merupakan antagonis poten dan selektif PPAR γ . mengaktifkan PPAR γ membentuk kompleks PPAR γ -RXR dan terbentuklah GLUT baru. Di jaringan adipose PPAR γ mengurangi keluarannya asam lemak menuju ke otot, dan dapat mengurangi resistensi insulin.
Inhibitor intestinal α -Glukosidase	- Acarbose - Miglitol	Mekanisme kerjanya dengan menghambat kerja enzim alfa glukosidase yang terdapat pada "brush border" dipermukaan membran usus halus. Enzim alfa glukosidase berfungsi sebagai enzim pemecah karbohidrat menjadi glukosa di usus halus. Dengan pemberian Inhibitor intestinal α -Glukosidase maka pemecahan karbohidrat menjadi glukosa di usus akan menjadi berkurang, dengan sendirinya kadar glukosa darah akan berkurang.
Incretin-base drugs	Analog GLP-1 - Exenatide	Eksatide berikatan dengan GLP-1 diproduksi oleh sel L yang terdapat pada ileum dan kolon. Ikatan tersebut merangsang eksosiosis dari insulin.
	Dipeptidyl Peptidase IV (DPP IV) inhibitor - Sitagliptin	Bekerja menghambat penguraian hormon glucagon like peptide-1 (GLP-1). GLP-1 dalam tubuh bekerja menginduksi sekresi dan biosintesa insulin, menurunkan konsentrasi glucagon, dan memstimulasi neogenesis sel β pankreas. Dengan mekanisme kerja ini DPP-IV inhibitor dapat meningkatkan sekresi dan biosintesa insulin, mekanisme pengosongan usus juga meningkat, dan kadar glukosa darah akan menurun.

(Sumber : Katzung, 2004)

2.6. Glimepiride

⁶ Glimepiride merupakan obat antidiabetik oral dari kelas sulfonilurea. Secara kimia memiliki nama 1-[1p-[2-(3-ethyl-4-methyl-2-oxo-3-pyrroline-1-carboxamido) ethyl]phenyl]sulfonyl]-3-(trans-4-methylcyclohexyl)- urea. Rumus molekul dari glimepiride adalah C₂₄H₃₂N₄O₅, yang berupa ⁶ kristal berwarna putih kekuningan, serbuk tidak berbau, memiliki berat molekul 490,62, dan praktis tidak larut dalam air (Bonfilio *et al.*, 2011).



Gambar 2.6. Struktur molekul glimepiride (Bonfilio *et al.*, 2011)

⁶ Glimeperide termasuk golongan sulfonilurea (SU), yang secara luas digunakan sebagai obat hipoglikemik, yang merangsang sekresi insulin secara primer dengan berikatan pada reseptor SU yang terletak pada sel membran plasma β pankreas. ⁶ Glimeperide secara khusus menginduksi aktivitas transkripsi PPAR-γ dalam transpoter luciferase. Glimeperide meningkatkan rekruitmen *coactivator* DRIP205 dan disosiasi *corepressor* seperti inti reseptor *corepressor* dan mediator tersembunyi untuk reseptor retinoid dan hormon tiroid. Glimeperide secara langsung berikatan PPAR-γ secara kompetitif, yang membuktikan kemampuannya sebagai ligand dari PPAP-γ. Selain itu didalam 3T3-L1 adiposit, glimeperide merangsang aktifitas transkripsi dari gen promoter yang mengandung PPAR *respon element* dan merubah target mRNA pada PPAP-γ yang meliputi αP2, leptin dan adiponektin. Glimeperide juga menginduksi diferensiasi adipose di sel 3T3-F442A (Fukuen *et al.*, 2005).

2.7. Stres Oksidatif pada Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus disebabkan karena kelainan kerja insulin, sekresi insulin atau kedua-duanya. Hiperglikemia pada DM menyebabkan kenaikan kadar radikal bebas. Radikal bebas dapat merusak membran sel, menjadi lipid peroksida atau Malondialdehyde (MDA), bila berlanjut mengakibatkan kerusakan sistem membran sel dan kematian sel (Yasa *et al.*, 2007). Pada Diabetes mellitus mudah sekali terjadi pembentukan ROS yang berlebih (Christianto, 2000). Pembentukan senyawa oksigen reaktif tersebut dapat meningkatkan modifikasi lipid, DNA, dan protein pada berbagai jaringan.

Modifikasi molekuler pada berbagai jaringan tersebut mengakibatkan ketidakseimbangan antara antioksidan protektif (pertahanan antioksidan) dan peningkatan produksi radikal bebas. Hal itu merupakan awal kerusakan oksidatif yang dikenal sebagai stres oksidatif (Ueno *et al.*, 2002). Stress oksidatif merupakan hasil dari ketidakseimbangan antara prooksidan ROS (*Reactive Oxygen Species*) dan antioksidan (Agarwal *et al.*, 2005). ROS adalah radikal bebas dan senyawa yang mudah membentuk radikal bebas yang cenderung reaktif dan bereaksi dengan senyawa lain. Di dalam tubuh ROS cenderung bereaksi dengan jaringan sehingga menimbulkan reaksi berantai yang menimbulkan kerusakan jaringan (Christianto, 2000). Kerusakan utama yang ditimbulkan oleh ROS adalah perubahan makromolekul seperti poliunsaturasi asam lemak dalam lipid membran, protein esensial dan DNA. ROS yang berlebihan juga mengganggu fungsi sel termasuk sel beta, sel endothelial, lemak, otot dan sel saraf (Chertow, 2004). Tiga mekanisme utama peningkatan stres oksidatif pada kondisi diabetes yaitu:

1. Jalur Poliol-Sorbitol (Aldosa Reductase)

Pada keadaan hiperglikemia, produksi berbagai gula pereduksi antara lain glukosa, glukosa-6-fosfat, dan fruktosa, akan meningkat melalui proses glikolisis dan jalur poliol. Glukosa sebagai gula pereduksi dapat menjadi agen yang bersifat toksik. Sifat toksik tersebut disebabkan oleh kemampuan kimiai gugus karbonil aldehid yang dimilikinya. Meskipun sebagian besar keberadaan gula pereduksi dalam larutan

sebagai struktur cincin nonaldehid, glukosa dalam bentuk rantai lurusnya merupakan aldehid (Rahbani *et al.*, 1999). Aldehid merupakan senyawa yang mampu berikatan secara kovalen sehingga terjadi modifikasi protein. Modifikasi tersebut dapat dibangkitkan dalam tubuh melalui berbagai mekanisme enzimatik dan nonenzimatik (Anderson *et al.*, 1999).

Jalur poliol, merupakan hiperglikemik intrasel dimana glukosa dimetabolisme oleh aldose reduktase menjadi sorbitol. Peningkatan sorbitol akan mengakibatkan berkurangnya kadar inositol yang menyebabkan gangguan ismolaritas membran basal. Jalur poliol yang merupakan sitosolik monomerik oksidoreduktase yang mengkatalisa NADPH dependent reduction dari senyawa karbon, termasuk glikosa. Aldose reduktase mereduksi aldehid yang dihasilkan oleh ROS menjadi inaktif alkohol serta mengubah glukosa menjadi sorbitol dengan menggunakan NADPH sebagai kofaktor. Pada sel, aktivitas aldose reduktase cukup untuk mengurangi glutathione (GSH) yang merupakan tambahan stres oksidatif. *Sorbitol dehydrogenase* berfungsi untuk mengoksidasi sorbitol menjadi fruktosa menggunakan NAD sebagai kofaktor (Anderson *et al.*, 1999).

2. Glikasi Nonenzimatik pada Protein

Berbagai contoh reaksi glikasi protein antara lain reaksi secara nonenzimatik glukosa darah dengan protein di dalam tubuh yang akan berlanjut sebagai reaksi browning dan oksidasi (Rahbani, 1999). Reaksi tersebut selanjutnya dapat menyebabkan akumulasi modifikasi kimia protein jaringan. Pada hewan uji diabetes, proses glikasi dapat teramatii secara luas pada berbagai organ dan jaringan termasuk ginjal, hati, otak, paru, dan saraf. Secara keseluruhan, perubahan kimia ini dikenal sebagai reaksi Maillard. Reaksi Maillard dapat terjadi pada kondisi penuaan fisiologis serta meningkat pada keadaan hiperglikemia. Selain itu, reaksi Maillard juga berkaitan dengan komplikasi kronik diabetes (Soesilowati, 2003).

Reaksi ini secara umum terdiri atas empat tahap, yaitu:

- a. Kondensasi nonenzimatis gula pereduksi, aldehid atau ketosa, dengan gugus amino bebas dari protein atau asam nukleat membentuk glikosilamin. Reaksi ini dikenal sebagai fase 1 serta secara alamiah bersifat reversibel dan terjadi dalam beberapa jam (kurang dari 24 jam).
- b. Pada fase 2 akan terjadi penataan ulang glikosilamin menjadi produk Amadori. Reaksi ini terjadi akibat kadar glukosa yang masih tinggi dalam waktu lebih dari 24 jam. Produk Amadori tersebut bersifat toksik bagi jaringan namun masih reversibel. Kadar produk Amadori pada sejumlah protein meningkat sebanding dengan derajat hiperglikemia pada Diabetes mellitus.
- c. Penataan ulang dan dehidrasi berganda produk Amadori menjadi amino atau senyawa karbonil reaktivitas tinggi seperti 3-deoxyglucosone.
- d. Reaksi antara senyawa karbonil dengan gugus amino lain dilanjutkan proses penataan ulang membentuk beragam *advance glycosylation end products* (AGE-products/AGEs) sebagai petunjuk *cross linking* dan *browning* pada protein.

3. Autooksidasi Glukosa

Proses autooksidasi glukosa dikatalisis oleh senyawa logam dalam jumlah kecil seperti besi dan seng. Hasil katalisis tersebut adalah senyawa oksigen reaktif (Soesilowati, 2003). Autooksidasi glukosa terjadi pada fase 1 proses glikasi nonenzimatis pada protein yang secara alamiah masih bersifat reversibel. Selain hidrogen peroksida, radikal superoksiida juga dihasilkan oleh proses autooksidasi glukosa tersebut serta terkait dengan pembentukan protein glikasi dalam plasma penderita diabetes. Akibat yang ditimbulkan berupa peningkatan aktivitas radikal superoksiida serta kerusakan enzim superoksiida dismutase (Droge, 2002).

2.8. Peran Antioksidan pada Diabetes Mellitus

Antioksidan adalah bahan yang mampu mengurangi dampak buruk senyawa oksigen reaktif, senyawa nitrogen reaktif atau keduanya dalam kondisi fungsi fisiologis normal pada manusia. Sumber-sumber antioksidan dapat dikelompokkan menjadi dua kelompok, yaitu antioksidan sintetik dan antioksidan alami (Trilaksani 2003). Cara kerja antioksidan melalui satu dari dua cara yaitu: memutus rantai atau pencegahan. Antioksidan memutus rantai (Vitamin C, E, karotenoid, flavonoid dan lain-lain), memutus rantai pembentukan radikal bebas yang berantai, misalnya memutus rantai lipid peroksidase. Untuk pencegahan, berperan antioksidan enzim (SOD, catalase, dan GPx), yang mencegah proses oksidasi rantai awal, misalnya membasmi radikal bebas sejak awal pembentukan atau menstabilkan radikal logam seperti tembaga dan besi (Huy *et al.*, 2008). Beberapa manfaat antioksidan dari tanaman yaitu:

Flavonoid merupakan komponen polyphenolic yang terdapat pada banyak tanaman. Berdasarkan struktur kimia, diketahui terdapat lebih 4000 flavonoid, yang efeknya menguntungkan bagi kesehatan tubuh. Efek perlindungan dari flavonoid dalam sistem biologikal adalah kapasitasnya untuk mentransfer elektron kepada radikal bebas, mengikat katalis logam, mengaktifkan antioksidan enzimatik, mengurangi radikal α -tocopherol, dan menghambat oksidase (Heim *et al.*, 2002).

Saponin merupakan komponen sekunder yang ditemukan dalam banyak tanaman dapat berbentuk busa stabil dalam larutan yang mengandung air, seperti sabun. Sebagai antioksidan, saponin mempunyai kekuatan mereduksi, aktivitas membasmi radikal superoksid, aktivitas mengikat logam, dan antibakteri (Li *et al.*, 2009).

Triterpenoid adalah senyawa yang kerangka karbonnya berasal dari enam satuan isoprene dan secara biosintesis diturunkan dari hidrokarbon C₃₀ asiklik, yaitu skualena. Senyawa golongan triterpenoid diduga memiliki aktivitas antioksidan, dimana senyawa triterpenoid pada strukturnya memiliki gugus hidroksil yang dapat mendonorkan atom hidrogennya kepada radikal bebas (Ery, *et al.*, 2013).

Penderita diabetes memerlukan asupan antioksidan dalam jumlah besar karena peningkatan radikal bebas akibat hiperglikemia (Baynes, 2003). Beberapa studi mengungkapkan penurunan status antioksidan dalam plasma dan serum sampel dibandingkan kontrol berdasarkan usia. Fenomena ini dapat terjadi sejak anak-anak serta berjalan secara progresif dan memburuk sesuai perjalanan waktu dan berkembangnya komplikasi. Stres oksidatif dan gangguan pertahanan antioksidan merupakan keistimewaan Diabetes mellitus yang terjadi sejak awal penyakit. Di samping itu, stres oksidatif juga memiliki kontribusi pada perburukan dan perkembangan kejadian komplikasi. Pada diabetes anak ditemukan penurunan glutationeritrosit, glutation total, α-tokoferol plasma, dan -karotenplasma secara bermakna. Penurunan berbagai antioksidan tersebut terkait dengan pembentukan senyawa penanda adanya stres oksidatif, misalnya peningkatan lipid hidroperoksida, diena terkonjugasi, dan protein karbonil secara bermakna. Pada diabetes usia 50-60 tahun ditemukan peningkatan peroksidasi lipid sejak onset diabetes (Nuttal *et al.*, 1999).

Peranan antioksidan sangat penting dalam menetralkan dan menghancurkan radikal bebas yang dapat menyebabkan kerusakan sel dan juga merusak biomolekul, seperti DNA, protein, dan lipoprotein di dalam tubuh (Silalahi, 2002). Senyawa antioksidan sintetik maupun alami (dari berbagai tanaman) mampu mengontrol kadar glukosa darah dan mencegah komplikasi diabetes (Widowati, 2008).

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan rancangan *pre and post test with control group design*. Kelompok kontrol digunakan sebagai pembanding. Kontrol negatif adalah placebo dan kontrol positif adalah glimipiride.

3.2. Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Januari 2014 sampai Maret 2014, bertempat di *Animal House* Fakultas Kedokteran dan Laboratorium Fakultas MIPA Kimia Universitas Sriwijaya.

3.3. Populasi Penelitian

Populasi dalam penelitian ini adalah semua tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar yang diperoleh dari Institut Teknologi Bandung (ITB).

3.4. Sampel Penelitian

Sampel dalam penelitian ini dipilih dari populasi dengan mempertimbangkan beberapa kriteria. Kriteria inklusi yang digunakan adalah:

1. Tikus putih jantan dewasa
2. Umur 3 bulan
3. Berat badan 200-250 gram
4. Kondisi fisik sehat
5. Kadar Gula Darah 50-135mg/dl

Sedangkan kriteria eksklusi adalah:

1. Kondisi fisik tampak sakit
2. Terdapat abnormalitas anatomi yang tampak
3. Tikus pernah dijadikan hewan uji pada penelitian lain

Cara menentukan besar sampel (n) dengan menggunakan:

$$\text{Rumus Federer} = (t-1) (n-1) \geq 15$$

dimana n = jumlah sampel tiap kelompok

$$t = \text{jumlah kelompok} = 5$$

Maka:

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

$$n \geq 5$$

Dari rumus tersebut diperoleh jumlah sampel untuk setiap perlakuan adalah 5 ekor. Untuk mengantisipasi kejadian *drop out* jumlah sampel ditambahkan 10-15% yaitu menjadi 6 sampel, sehingga jumlah tikus jantan dewasa yang dibutuhkan untuk 5 kelompok perlakuan adalah 30 ekor.

3.5. Variabel Penelitian

Variabel dalam penelitian ini adalah:

1. Variabel dependen : kadar gula darah tikus
2. Variabel independen : ekstrak biji duku dengan variasi dosis (100, 111, 200, 300 mg/kgbb)
3. Variabel universal : Umur, berat badan, dan makanan tikus

3.6. Instrumen Penelitian

3.6.1. Bahan Uji

Bahan uji yang digunakan adalah biji duku yang diserbukkan kemudian diekstrak. Biji duku diperoleh dari Desa Jambu Ilir Kecamatan Tanjung Lubuk Kabupaten Ogan Komering Ilir. Identifikasi spesies duku akan dilakukan oleh Dinas Pertanian Kabupaten Ogan Komering Ilir.

3.6.2. Bahan Pembanding

Obat antihiperglikemik yang digunakan yaitu glimepiride 0,018mg/200gb/tikus yang diperoleh dari PT.Dexa Medica Dosis awal terapi yang biasa digunakan untuk hiperglikemik pada manusia adalah 1xsehari 1mg. Konversi dosis manusia (70kg) ke tikus (200mg) = 0,018 (Laurence & Bacharach, 1964). Berdasarkan konversi diatas, maka dosis glimipiride untuk tikus putih adalah:
Dosis glimipiride = 1 mg x 0,018 = 0,018 mg/200gb/tikus

3.6.3. Hewan uji

Tikus putih jantan galur wistar dewasa yang berumur 3 bulan, berat badan 200-250 gram yang diperoleh dari Institut Teknologi Bandung (ITB).

3.6.4. Bahan Pensuspensi

Larutan CMC 1%.

3.6.5. Bahan Untuk Pembentuk Ekstrak

Bahan yang digunakan yakni etanol.

3.6.6. Alat Untuk Pembentuk Ekstrak

Alat ekstraksi terdiri dari spektrofotometer, autoklaf, timbangan analitik, lampu bunsen, blender, oven, seperangkat alat destilasi, labu erlenmeyer, botol flacon, dan alat *rotary evaporator*.

3.6.7. Alat Untuk Uji Efek Hipoglikemik

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah kandang hewan uji dan perlengkapannya, alat timbang tikus, jarum suntik (oral dan ip), sarung tangan, peralatan bedah, kain planel, masker, ¹² *blood glucose test meter* (Roche), dan *Strips Test* (Roche).

3.7. Pelaksanaan Penelitian

3.7.1. Persiapan Hewan Uji

1. Tikus diaklimatisasi dalam ruangan penelitian selama satu minggu sebelum diberikan perlakuan. Tikus yang digunakan adalah tikus yang sehat yakni berat badan selama aklimatisasi tidak mengalami perubahan lebih dari 10% dan secara visual menunjukkan perilaku normal.
2. Tikus dipuasakan selama 8 jam (minum tetap diberikan) lalu tikus diinduksi aloksan dengan dosis 160 mg/kgbb secara intraperitoneal. Tikus diperlihara selama satu minggu untuk dan kemudian diukur kadar gula darahnya. Kadar gula darah tikus >200 mg/dl dikelompokkan sebagai tikus hiperglikemik.
3. Tikus hiperglikemik dikelompokkan secara acak menjadi 5 kelompok. Tikus kelompok uji diberi sediaan ekstrak biji duku dengan 3 variasi dosis, secara oral. Kelompok pembanding diberi glimipiride, sedangkan kelompok kontrol diberi *aquadest* masing-masing selama 14 hari berturut-turut. Semua kelompok tikus diberi makan dan minum *ad-libitum*.

3.7.2. Persiapan Bahan Uji

Untuk mendapatkan ekstrak kental dari biji duku dilakukan tahapan sebagai berikut:

1. Biji duku yang telah dikeringkan ditimbang sebanyak 2 kg dan di potong kecil-kecil, dihaluskan dengan blender dan diayak dengan ukuran 80 – 100 mesh.

2. Dilakukan penyaringan dengan cara maserasi menggunakan Etanol.
3. Hasil maserasi diuapkan dengan destilasi vakum dan dilanjutkan dengan *rotary evaporator* sampai didapatkan ekstrak yang kental.

3.7.3. Uji Kualitatif Fitokimia Ekstrak biji duku (*L.domesticum*)

Ekstrak biji duku (*L.domesticum*) yang telah didapatkan selanjutnya dikirim ke Laboratorium Pusat Studi Biofarmaka LPPM IPB untuk dilakukan pengujian fitokimia secara kualitatif. Uji fitokimia secara kualitatif ini menggunakan teknik analisis dengan visualisasi warna.

1. Identifikasi Alkaloid

Ekstrak biji duku diuapkan sampai kering, kemudian residu ditambah 1,5-2% HCl dan larutan dibagi dalam tiga tabung. Tabung 1 larutan ditambah 0,5 ml larutan asam encer sebagai pembanding, tabung 2 ditambah 2-3 tetes reagensia Dragendorff, dan tabung 3 ditambah 2-3 tetes reagensia Mayer. Jika tabung 2 terbentuk endapan jingga dan pada tabung 3 terbentuk endapan kekuning kuningan menunjukkan adanya alkaloid.

2. Identifikasi Flavonoid

Ekstrak biji duku diuapkan sampai kering, kemudian dilarutkan dalam 1-2 ml metanol panas 50%. Setelah itu ditambahkan logam Mg dan 4-5 tetes HCl pekat. Jika larutan berwarna merah atau jingga yang terbentuk menunjukkan adanya flavonoid,

3. Identifikasi Steroid dan Triterpenoid

Ekstrak biji duku diuapkan sampai kering, kemudian residu yang dihasilkan dilarutkan dalam 0,5 ml kloroform, lalu ditambah dengan 0,5 ml asam asetat anhidrat. Selanjutnya campuran ini ditetesi dengan 1-2 ml H_2SO_4 pekat melalui dinding tabung tersebut. Jika hasil yang diperoleh berupa cincin kecoklatan atau violet pada perbatasan dua pelarut menunjukkan

adanya triterpenoid, sedangkan munculnya warna hijau kebiruan menunjukkan adanya steroid.

4. Identifikasi Tannin

Ekstrak biji duku dilarutkan dalam 1-2 ml air dan ditambahkan 2 tetes larutan FeCl_3 , timbulnya warna biru kehitaman menunjukkan adanya senyawa tannin galat dan jika warnanya hijau kehitaman menunjukkan adanya senyawa tannin katekol.

5. Identifikasi Saponin

Ekstrak biji duku dalam tabung reaksi ditambah air (1 : 1) sambil dikocok selama 5 menit. Adanya busa yang dapat bertahan selama 30 menit menunjukkan adanya senyawa saponin.

6. Identifikasi Fenol Hidroquinon

Ekstrak biji duku ditambahkan 2 tetes larutan FeCl_3 5%. Terbentuknya warna hijau atau hijau biru menunjukkan adanya senyawa fenol hidroquinon dalam bahan.

3.7.4. Perencanaan Dosis

Ekstrak biji duku diberikan secara *single dose*, dosis yang digunakan adalah 100, 200, 300 mg/kgbb. Penentuan dosis ini mengacu pada penelitian tumbuhan yang memiliki taksonomi famili (*Meliaceae*) yang sama dengan tanaman Duku yakni Mahoni. Pada berbagai penelitian mengenai efek hipoglikemik ekstrak biji mahoni diperoleh bahwa pada *range* dosis 100-300 mg/kgbb, biji mahoni dapat memberikan efek hipoglikemik yang baik serta tidak menimbulkan toksitas pada hewan uji hiperglikemik.

3.7.5. Pembuatan Sedasan Uji

Untuk membuat ekstrak biji duku menjadi sediaan oral, dibuat larutan dalam air dengan menambahkan CMC 1% dari volume sediaan.

3.7.6. Uji Efek Hipoglikemik

Pada hari ke-0, sebelum diberi sediaan uji, dilakukan pengukuran kadar gula darah. Selanjutnya dilakukan pengukuran pada jam ke-2, 10, 12, 18, dan 24 setelah pemberian, lalu dilanjutkan pada hari ke-1, 3, 7, 11, dan 15. Penentuan kadar gula darah dilakukan dengan *blood glucose test meter* (Roche). Darah diambil melalui ekor tikus, ekor tikus dibersihkan lalu diurut perlahan kemudian bagian ujung digunting. Darah yang ada diteteskan pada *strip test* glukosa yang telah dihubungkan dengan *blood glucose test meter* dan kemudian akan diketahui kadar gula darah tikus dalam satuan mg/dL.

3.7.7. Perlakuan Sediaan Uji

Perlakuan sediaan uji diberikan selama 14 hari. Masing-masing kelompok diberi perlakuan *single dose* sebagai berikut:

1. Kelompok kontrol diberi perlakuan dengan *aquadest*.
2. Kelompok perlakuan I diberikan ekstrak biji duku peroral dengan dosis 100 mg/kgbb + Larutan CMC 1% 2ml/200gbb.
3. Kelompok perlakuan II diberikan ekstrak biji duku peroral dengan dosis 200 mg/kgbb + Larutan CMC 1% 2ml/200gbb.
4. Kelompok perlakuan III diberikan ekstrak biji duku peroral dengan dosis 300 mg/kgbb + Larutan CMC 1% 2ml/200gbb.
5. Kelompok pembanding diberi glimipiride dengan dosis 0,018mg/200gbb + Larutan CMC 1% 2ml/200gbb.

3.8. Definisi Operasional

No	Variabel	Definisi	Alat ukur	Skala Ukur	Cara Ukur	Hasil Ukur
1	Ekstrak biji duku (EBD)	Hasil penyarian secara masherasi dari biji duku dengan menggunakan etanol.	Metode masherasi	Ratio	Self assessment	gram
2	Kadar glukosa darah	12 Kadar glukosa darah tikus yang diambil dari pembuluh darah ekor tikus yang sebelumnya disterilkan dengan kapas alkohol.	ACCU-Check Active (Roche)	Ratio	Blood Glucose Test Meter	mg/dl

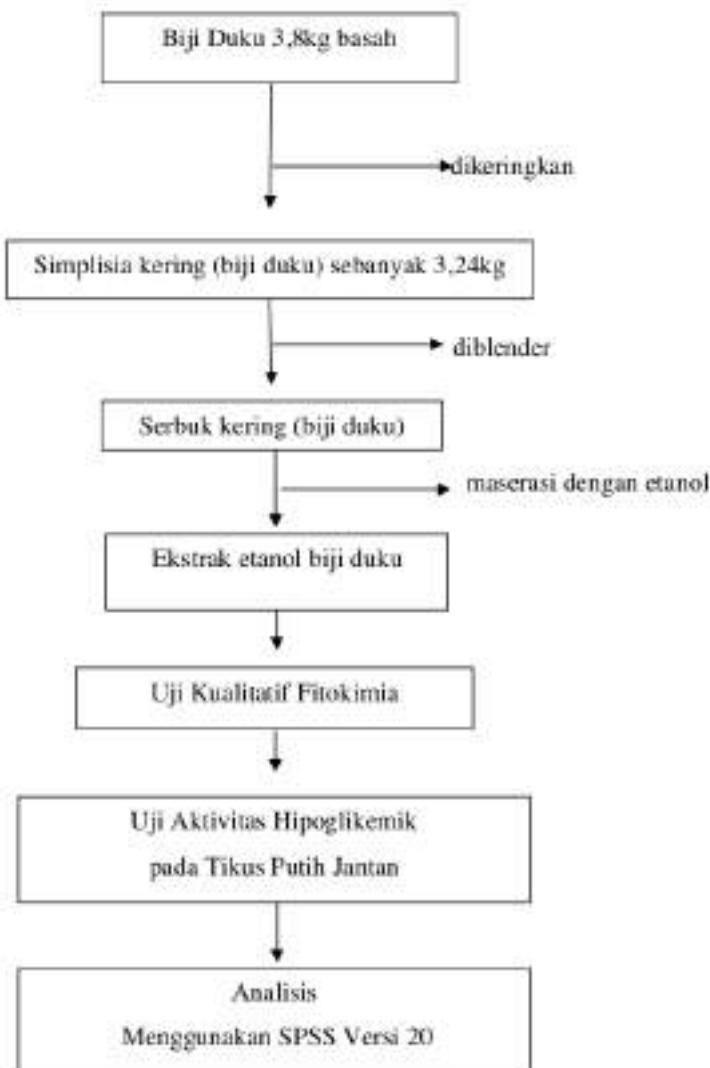
3.9. Parameter Keberhasilan

Parameter keberhasilan dari pengujian potensi efek hipoglikemik ekstrak biji duku adalah bila terjadi penurunan kadar gula darah tikus yang telah diberi sediaan uji selama 14 hari secara signifikan.

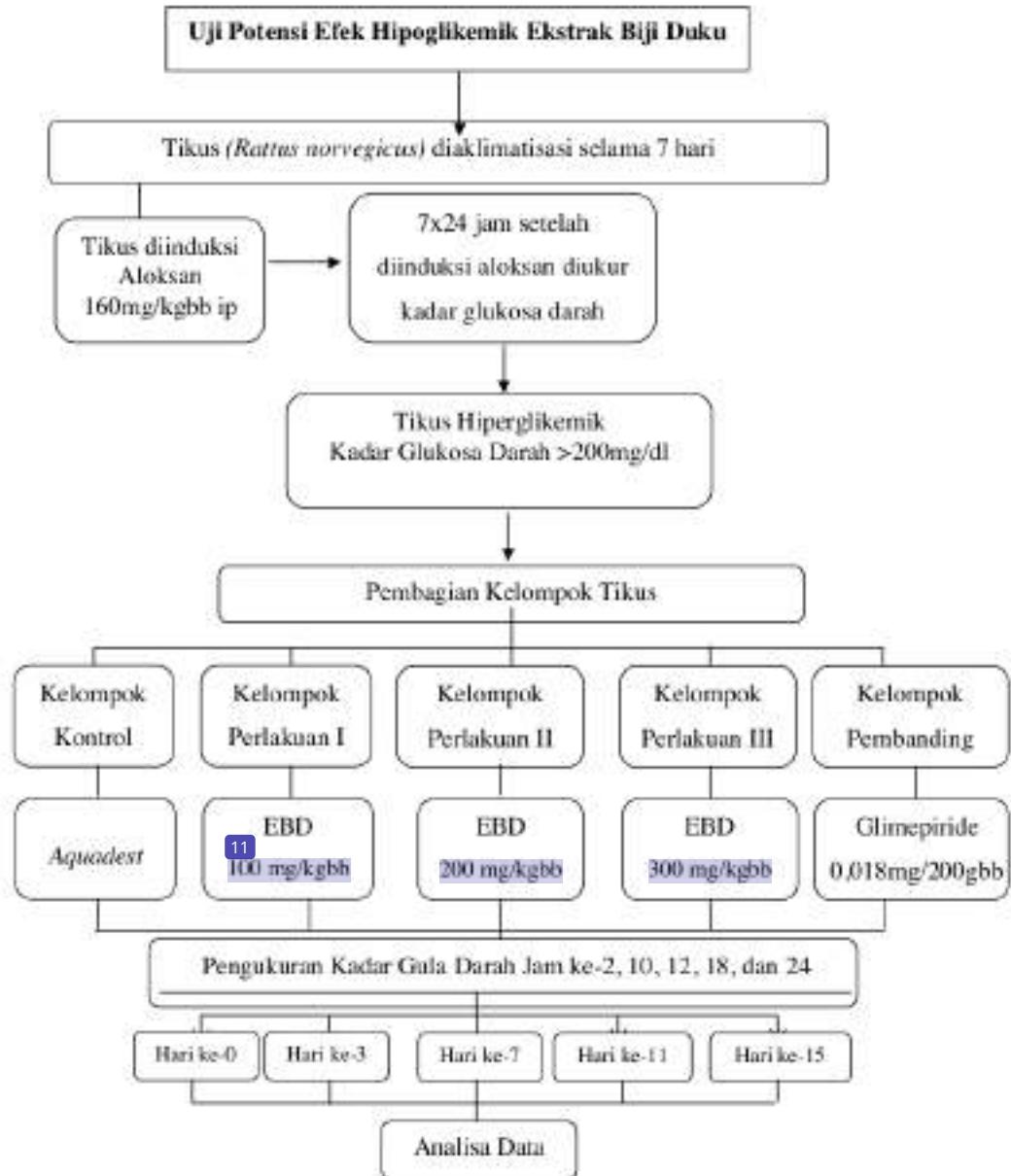
3.10. Analisis Data

Data karakteristik sampel dan hasil pengukuran dinilai homogenitasnya dengan menggunakan uji *Kolmogorov smirnov* ($p>0,05$). Data hasil pengukuran kadar glukosa darah tikus sebelum dan sesudah pemberian ekstrak biji duku ataupun glimipiride dianalisis dengan menggunakan Uji t berpasangan (*Paired-Sample T Test*). Sedangkan data sesudah pemberian ekstrak biji duku atau glimipiride dianalisis dengan menggunakan Uji t tidak berpasangan (*Independent-Sample T Test*). Selain itu untuk menguji kelima kelompok secara bersamaan dilakukan uji dengan menggunakan *One-Way ANOVA*. Selanjutnya dilakukan uji kesetaraan dosis menggunakan *Post Hoc Test*, kemudian dilanjutkan dengan uji kesesuaian dosis dengan menggunakan regresi logistik. Analisa data tersebut dengan menggunakan program SPSS (*Statistical Product and Service Solution*) Versi 20.

3.11. Alur Penelitian



Bagan 2.1. Alur Penelitian Ekstraksi Biji Duku



Bagan 2.2. Alur Penelitian Uji Potensi Efek Hipoglikemik

3.12. Uji Homogenitas, T Berpasangan, T Tidak Berpasangan, dan Post Hoc Test

Tabel 2.2. Uji homogenitas karakteristik kelompok hewan uji

Variabel	Kelompok Kontrol (Placebo) (K ₁)	Kelompok ekstrak biji duku 100 mg/kgbb (K ₂)	Kelompok ekstrak biji duku 200 mg/kgbb (K ₃)	Kelompok ekstrak biji duku 300 mg/kgbb (K ₄)	Kelompok Kontrol Positif (Glimepiride) (K ₅)	P
Berat Badan (Gram)	±	±	±	±	±	
Umur (Minggu)	±	±	±	±	±	

Homogenitas dari karakteristik sampel diuji dengan menggunakan *Kolmogorof Smirnov*, dinyatakan homogen apabila nilai p=0,05.

Tabel 2.3. Uji efektivitas ekstrak biji duku terhadap kadar gula darah tikus

Variabel	K I	K II	K III	K IV	K V	p**
	B A p*					
Glukosa Darah (mg/dL)	± ±	± ±	± ±	± ±	± ±	

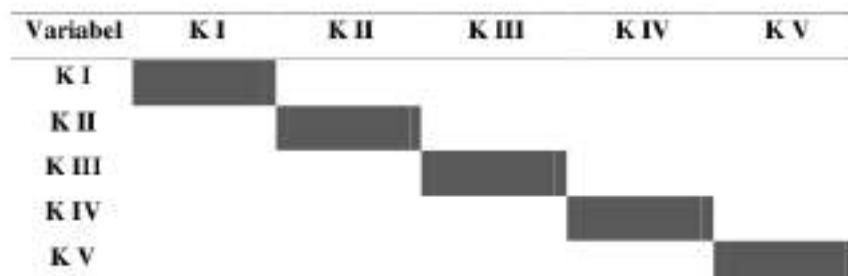
B : glukosa darah sebelum perlakuan

A : glukosa darah sesudah perlakuan

p* : *Paired-Sample T Test*

p** : *Independent-Sample T Test*

Tabel 2.4. Uji kesetaraan dosis ekstrak biji duku dengan glimepiride



Kesetaraan dosis sampel uji dengan kontrol positif diuji menggunakan *Post-hoc Test* p=0,05.

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian yang bertujuan untuk menguji potensi efek hipoglikemik ekstrak biji duku (*Lansium domesticum* C) pada tikus diabetes yang diinduksi aloksan telah dilakukan pada bulan Januari-Maret 2014. Penelitian ini dilakukan melalui beberapa tahapan yakni:

1. Persiapan bahan uji. Bahan uji dalam penelitian ini adalah biji duku (*L. domesticum*) yang diperoleh dari Desa Jambu Ilir Kecamatan Tanjung Lubuk. Identifikasi spesies tanaman *L. domesticum* diverifikasi atas kerjasama dengan Dinas Perkebunan Kabupaten Ogan Komering Ilir Provinsi Sumatera Selatan. Setelah simplisia biji duku didapatkan, kemudian dilakukan ekstraksi di Laboratorium Fakultas MIPA Kimia Universitas Sriwijaya.
2. Uji kualitatif fitokimia ekstrak biji duku. Ekstrak biji duku yang telah didapatkan dikirim ke Laboratorium Pusat Studi Biofarmaka LPPM IPB untuk dilakukan pengujian fitokimia secara kualitatif.
3. Induksi hewan uji agar terjadi kondisi diabetes. Induksi dilakukan di *Animal House* Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya. Hewan uji diinduksi dengan aloksan monohidrat (*Aldrich-Sigma*) secara intraperitoneal.
4. Pemberian perlakuan dengan bahan uji maupun obat pembanding selama 14 hari. Bahan uji yakni ekstrak biji duku, sedangkan obat pembanding yakni glimepiride yang diperoleh dari PT.Dexa Medica.
5. Pengukuran kadar glukosa darah. Pengukuran kadar glukosa darah dilakukan dengan menggunakan *ACCU-Check Active* (Roche) yang telah diverifikasi dan dikalibrasi.
6. Analisa dan interpretasi data. Data hasil pengukuran kadar glukosa darah dianalisa dengan menggunakan program SPSS versi 20.

4.1. Ekstraksi Biji Duku (*Lansium domesticum C*)

Ekstraksi biji duku yang dilakukan dengan cara maserasi menggunakan Etanol. Selama 2 x 24 jam dengan 3 kali perendaman menghasilkan ekstrak sebanyak 257 gram:

Tabel 4.1 Hasil Ekstraksi Biji Duku (*L.dominesticum*)

No	Berat Buah Duku	Berat Basah Biji Duku	Berat Serbuk Biji Duku	Berat Ekstrak Etanol Biji Duku	Persentase Berat Ekstrak
1	40 kg	3800 gram	3050 gram	267 gram	8,75 %

4.2. Uji Fitokimia Ekstrak Biji Duku (*Lansium domesticum C*)

Berdasarkan pengujian yang telah dilakukan, diperoleh hasil bahwa ekstrak biji duku positif mengandung tiga golongan senyawa yakni flavonoid, saponin, dan triterpenoid.

Tabel 4.2. Hasil Uji Kualitatif Fitokimia Ekstrak Biji Duku

No	Parameter	Hasil	Teknik Analisis
1	Alkaloid	Wagner Negatif	
	Mayer	Negatif	
	Dragerndorf	Negatif	
2	Steroid	Negatif	Visualisasi Warna
3	Flavonoid	Positif	
4	Tanin	Negatif	
5	Saponin	Positif	
6	Triterpenoid	Positif	
7	Hidroquinon	Negatif	

Hasil Uji No Sertifikat : 405.001/LPSB IPB/II/14

4.3. Induksi Hewan Uji

Setelah 7 hari pasca induksi aloksan monohidrat (*Aldrich-Sigma*) dosis 160mg/kgbb, dilakukan pengukuran kadar glukosa darah kembali untuk memastikan apakah kadar glukosa hewan uji >200mg/dL. Hasil pengukuran kadar glukosa darah dapat dilihat pada tabel dibawah ini:

Tabel 4.3. Kadar Glukosa Darah Tikus Sebelum dan Sesudah Induksi

Kelompok Perlakuan	Kadar Glukosa Sebelum Induksi (n=30)	Kadar Glukosa Sesudah Induksi (n=30)	Selisih Kadar Glukosa (Δ) (n=30)	Persentase Kenaikan Kadar Glukosa (%)
Aquadest	I	126	460	334 72,61
	II	112	376	264 70,21
	III	127	402	275 68,41
	IV	135	280	145 51,79
	V	106	268	162 60,45
	VI	124	324	200 61,73
	Rata-rata	125	392	267 68,11
EBD 100mg/kgbb	I	124	392	268 68,37
	II	122	250	128 51,20
	III	118	259	141 54,44
	IV	135	359	224 62,40
	V	126	204	78 38,24
	VI	102	278	176 63,31
	Rata-rata	113	335	222 66,27
EBD 200mg/kgbb	I	124	233	109 46,78
	II	124	390	266 68,21
	III	126	300	174 58,00
	IV	134	217	83 38,25
	V	116	486	370 76,13
	VI	119	402	283 70,40
	Rata-rata	121,5	317,5	196 61,73
EBD 300mg/kgbb	I	135	347	212 61,10
	II	132	230	98 42,61
	III	126	402	276 68,66
	IV	124	217	93 42,86
	V	124	380	256 67,37
	VI	116	440	324 73,64
	Rata-rata	125,5	393,5	268 68,11
Glimepiride	I	135	439	304 69,25
	II	132	320	188 58,75
	III	126	357	231 64,71
	IV	124	295	171 57,97
	V	116	204	88 43,14
	VI	116	204	88 43,14
	Rata-rata	125,5	321,5	196 60,96

4.4. Analisis Data

4.4.1. Uji Homogenitas Karakteristik Sampel Penelitian

Sampel dalam penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar. Sebelum dan sesudah diinduksi, dilakukan pengukuran berat badan dan kadar glukosa darah. Data hasil pengukuran dapat dilihat dalam lampiran 2. Hasil pengukuran berat badan dan kadar glukosa darah tikus merupakan data primer penelitian yang dianalisis secara statistik menggunakan Program SPSS versi 20. ³ Hasil analisis menunjukkan bahwa berat badan, kadar glukosa darah sebelum induksi berdistribusi normal, dapat dilihat pada tabel 4.4 dibawah ini.

Tabel 4.4 Uji Normalitas Berat Badan Tikus Sebelum Perlakuan

Variabel	Aquades	EBD 100mg/kgbb	EBD 200mg/kgbb	EBD 300mg/kgbb	Glimepiride	p
BB (gram)	218,33±4,08	218,33±4,08	218,33±4,08	218,33±4,08	220,00±0,00	0,215
GD (mg/dL)	121,67±10,67	121,17±10,96	123,83±6,21	126,17±6,70	124,83±7,91	0,604

Levene test, p=0,05

Keterangan:

- EBD : Ekstrak Biji Duku
- BB : Berat Badan
- GD : Glukosa Darah

4.4.2. Uji Efektifitas Ekstrak Biji Duku Terhadap Kadar Glukosa Darah Pada Jam Ke-0 Sampai Jam Ke-24

Pada hari pertama dimulainya penelitian, hewan uji diberi perlakuan sesuai kelompok masing-masing yakni:

- a. Kelompok kontrol diberi *aquadext* peroral.
- b. Kelompok perlakuan I diberikan ekstrak biji duku peroral dengan dosis 100 mg/kg¹¹ + Larutan CMC 1% 2ml/200gbb.
- c. Kelompok perlakuan II diberikan ekstrak biji duku peroral dengan dosis 200 mg/kg¹¹ + Larutan CMC 1% 2ml/200gbb.
- d. Kelompok perlakuan III diberikan ekstrak biji duku peroral dengan dosis 300 mg/kg¹¹ + Larutan CMC 1% 2ml/200gbb.
- e. Kelompok pembanding diberi glimepiride dengan dosis 0,018mg/200gbb + Larutan CMC 1% 2ml/200gbb.

Selanjutnya setelah 2 jam pasca pemberian perlakuan kadar glukosa darah hewan uji diukur untuk mengetahui efek yang dihasilkan oleh masing-masing sediaan uji. Kemudian dilanjutkan pada jam ke-10, 12, 18, dan 24. Hasil pengukuran lalu dianalisis dengan menggunakan uji t berpasangan (*paired-sample t test*). Hasil analisis dapat dilihat pada tabel berikut ini:

Tabel 4.5 Perbandingan Kadar Glukosa Darah Setiap Kelompok Pada Jam ke-0 Sampai Jam ke-24

Waktu Observasi	Kelompok Perlakuan	Glukosa Darah Rerata±SD Sebelum	Glukosa Darah Rerata±SD Sesudah	Selisih Kadar Glukosa (Δ)	p value
Jam ke-2	Aquadest	351,67±74,51	367,67±87,69	16	0,354
	EBD 100mg/kgbb	290,33±71,08	192,83±32,49	-97,5	0,003
	EBD 200mg/kgbb	338,00±105,65	300,33±112,80	-37,67	0,032
	EBD 300mg/kgbb	336,00±92,33	424,17±92,31	88,17	0,033
	Glimepiride	303,17±90,95	103,83±4,07	-199,34	0,003
Jam ke-10	Aquadest	351,67±74,51	369,17±90,61	17,5	0,392
	EBD 100mg/kgbb	290,33±71,08	201,00±31,69	-89,33	0,005
	EBD 200mg/kgbb	338,00±105,65	213,67±28,73	-124,33	0,022
	EBD 300mg/kgbb	336,00±92,33	476,83±105,89	140,83	0,114
	Glimepiride	303,17±90,95	91,50±5,28	-211,67	0,002
Jam ke-12	Aquadest	351,67±74,51	370,50±88,96	18,83	0,375
	EBD 100mg/kgbb	290,33±71,08	209,00±35,23	-81,33	0,010
	EBD 200mg/kgbb	338,00±105,65	267,83±93,40	-70,17	0,033
	EBD 300mg/kgbb	336,00±92,33	449,00±118,57	113	0,205
	Glimepiride	303,17±90,95	102,67±9,39	-200,5	0,003
Jam ke-18	Aquadest	351,67±74,51	372,00±82,16	20,33	0,326
	EBD 100mg/kgbb	290,33±71,08	243,83±30,59	-46,50	0,102
	EBD 200mg/kgbb	338,00±105,65	295,83±92,87	-42,17	0,082
	EBD 300mg/kgbb	336,00±92,33	408,00±144,86	72,00	0,455
	Glimepiride	303,17±90,95	124,83±23,01	-178,34	0,003
Jam ke-24	Aquadest	351,67±74,51	369,00±76,43	17,33	0,337
	EBD 100mg/kgbb	290,33±71,08	270,17±35,63	-20,16	0,460
	EBD 200mg/kgbb	338,00±105,65	307,17±93,89	-30,83	0,160
	EBD 300mg/kgbb	336,00±92,33	350,50±106,52	14,50	0,859
	Glimepiride	303,17±90,95	151,67±7,60	-151,50	0,010

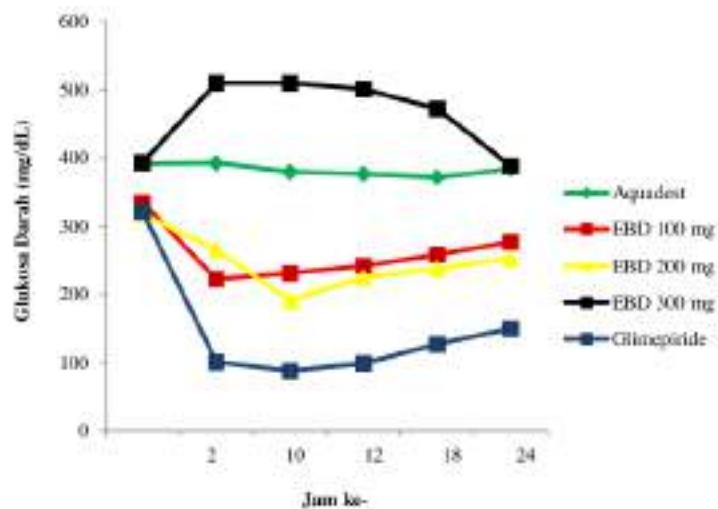
Paired sample t-test, p=0,05

Keterangan:

EBD : Ekstrak Biji Duku

SD : Standar Deviasi

Dari tabel 4.5 dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan kadar glukosa darah sebelum dan setelah diberikan aquadest. Sedangkan pada kelompok kontrol positif yang diberikan glimepiride 0,09 mg/kgbb, baik setelah 2 jam perlakuan maupun 10, 12, 18, 24 jam setelah perlakuan terdapat perbedaan kadar glukosa darah. Pada kelompok ekstrak biji duku 100 mg/kgbb, setelah 2 jam, 10 jam, dan 12 jam pasca pemberian perlakuan terdapat perbedaan kadar glukosa darah, namun pada jam ke-18 dan 24 sudah tidak terdapat perbedaan. Hal ini mengindikasikan bahwa ekstrak biji duku 100 mg/kgbb akan lebih efektif jika dikonsumsi 2 kali sehari. Begitupun pada kelompok ekstrak biji duku 200 mg/kgbb, setelah 2 jam, 10 jam, dan 12 jam pasca pemberian perlakuan terdapat perbedaan kadar glukosa darah, namun pada jam ke-18 dan 24 sudah tidak terdapat perbedaan. Sedangkan pada kelompok ekstrak biji duku 300 mg/kgbb, meskipun terdapat perbedaan pada 2 jam setelah perlakuan, perbedaan tersebut terjadi karena kenaikan kadar glukosa darah. Berikut ini merupakan grafik kadar glukosa darah tikus sebelum dan setelah perlakuan.

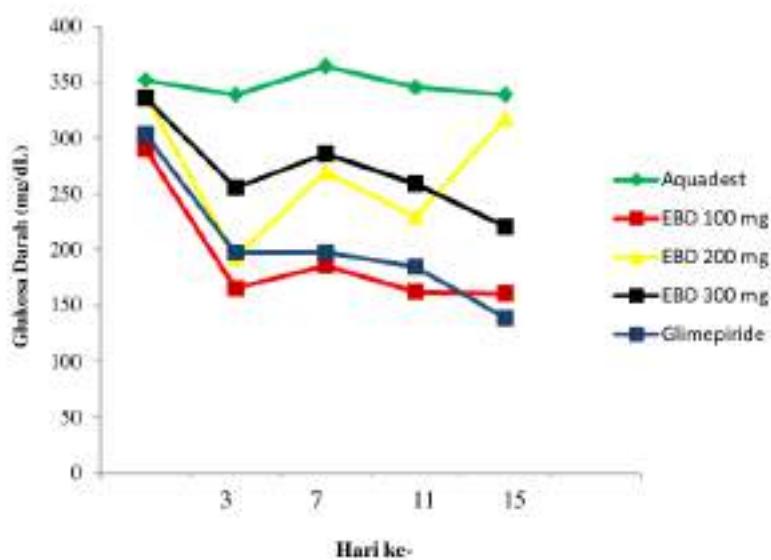


Gambar 4.1. Grafik Kadar Glukosa Darah Setiap Kelompok Setelah Diberi Perlakuan Pada Jam ke-0, 2, 10, 12, 18, dan 24

Dari grafik 4.1 terlihat bahwa glimepiride selama 24 jam efektif menurunkan kadar glukosa darah hingga ke kadar normal yakni dibawah 200 mg/dL. Begitupun dengan ekstrak biji duku 100 mg/kgbb dan 200 kg/bb juga efektif menurunkan kadar glukosa darah, meskipun tidak sampai ke kadar normal. Sebaliknya selama 24 jam setelah perlakuan, ekstrak biji duku 300 mg/kgbb tidak efektif untuk menurunkan kadar glukosa darah hewan uji. Begitupun dengan kelompok hewan uji yang diberi *aquadest*, hewan uji masih memiliki kadar gula darah yang tinggi.

4.4.3. Uji Efektifitas Ekstrak Biji Duku Terhadap Kadar Glukosa Darah Hingga Hari Ke-15

Berikut ini disajikan grafik kadar glukosa darah hewan uji antar kelompok pada setiap waktu pengamatan yakni pada hari ke-0, 3, 7, 11, dan ke-15.



Gambar 4.2. Grafik Kadar Glukosa Darah Setiap Kelompok Setelah Diberi Perlakuan Pada Hari ke-0, 3, 7, 11, dan 15.

Dari grafik tersebut diketahui bahwa ekstrak biji duku dengan dosis 100 mg/kgbb ternyata lebih mampu menurunkan kadar glukosa darah hewan uji, dibandingkan ekstrak biji duku dosis 200 mg/kgbb maupun 300 mg/kgbb. Selain itu diketahui pula pada hari ke-11 terjadi penurunan kadar glukosa darah pada tiap kelompok, hal ini mengindikasikan bahwa ekstrak biji duku dosis 100, 200, dan 300 mg/kgbb dapat mencapai efek optimum pada hari ke-11. Berikut ini disajikan juga tabel persentase penurunan kadar glukosa darah setelah diberi sediaan uji selama 14 hari.

Tabel 4.6. Persentase Penurunan Kadar Glukosa Darah Setelah 14 Hari Perlakuan

Kelompok Perlakuan	Rata-Rata Kadar Glukosa Hari ke-0	Rata-Rata Kadar Glukosa Hari ke-15	Persentase Penurunan Kadar Glukosa (%)
Aquadest	351,67	338,50	3,74
EBD 100 mg/kgbb	290,33	160,50	44,72
EBD 200 mg/kgbb	338,00	317,33	6,11
EBD 300 mg/kgbb	336,00	220,67	34,33
Cilimepiride	303,17	138,67	54,26

Dari tabel 4.6 diketahui bahwa pemberian ekstrak biji duku dosis 100mg/kgbb selama 14 hari pada hewan uji diabetes dapat menurunkan kadar glukosa darah sebesar 44,72%. Efektifitas ekstrak biji duku terhadap kadar glukosa darah hewan uji antar kelompok pada setiap waktu pengamatan yakni pada hari ke-0, 3, 7, 11, dan ke-15 juga dianalisis dengan ANOVA. Dari hasil analisis diperoleh kesimpulan bahwa teratai kadar glukosa darah antar kelompok pada hari ke-3, 7, 11, dan 15 terdapat perbedaan yang bermakna, nilai $p < 0,05$. Hasil analisis dapat dilihat pada lampiran 2.

4.4.4. Uji Kesesuaian Dosis Kelompok Ekstrak Biji Duku terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah

Untuk mengetahui kesesuaian dosis ekstrak biji duku terhadap penurunan kadar glukosa darah, dilakukan uji statistik *post-hoc* guna melihat ada tidaknya perbedaan kadar glukosa darah diantara kedua kelompok tertentu. Hasil analisis dapat dilihat pada tabel 4.7.

Tabel 4.7 Uji Kesesuaian Dosis Kelompok Aquadest-Ekstrak Biji Duku-Glimepiride Setiap Waktu Observasi

Kelompok	Kelompok Perlakuan (n=30)	<i>p value</i>			
		Hari ke-3	Hari ke-7	Hari ke-11	Hari ke-15
Aquadest	EBD 100 mg/kgbb ¹¹	0,005	0,002	0,006	0,022
	EBD 200 mg/kgbb	0,059	0,391	0,075	0,998
	EBD 300 mg/kgbb	0,760	0,635	0,649	0,342
	Glimepiride	0,012	0,006	0,015	0,013
EBD 100 mg/kgbb	Aqudest	0,005	0,002	0,006	0,022
	EBD 200mg	0,936	0,453	0,162	0,215
	EBD 300mg	0,660	0,404	0,484	0,723
	Glimepiride	0,225	0,976	0,784	0,944
EBD 200 mg/kgbb	Aqudest	0,059	0,391	0,075	0,998
	EBD 100mg	0,936	0,453	0,162	0,215
	EBD 300mg	0,910	0,999	0,982	0,717
	Glimepiride	1,000	0,519	0,379	0,157
EBD 300 mg/kgbb	Aqudest	0,760	0,635	0,649	0,342
	EBD 100mg	0,660	0,404	0,484	0,723
	EBD 200mg	0,910	0,999	0,982	0,717
	Glimepiride	0,892	0,465	0,671	0,570
Glimepiride	Aqudest	0,012	0,006	0,015	0,013
	EBD 100mg	0,225	0,976	0,784	0,944
	EBD 200mg	1,000	0,519	0,379	0,157
	EBD 300mg	0,892	0,465	0,671	0,570

Uji Post-hoc, p=0,05

Dari tabel 4.7 dapat disimpulkan bahwa pada hari ke-3, 7, 11, dan 15 pada kelompok ¹¹ekstrak biji duku dosis 100 mg/kgbb berbeda dengan kelompok yang diberi perlakuan dengan *aquadest*. Begitupun dengan kelompok yang diberi glimepiride, pada hari ke-3 juga memiliki perbedaan dengan kelompok yang diberi perlakuan dengan *aquadest*. Berdasarkan tabel 11 diketahui pula ekstrak biji duku pada dosis ¹⁸100 mg/kgbb efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah hewan uji diabetes yang tidak berbeda dengan glimepiride sebagai kontrol positif sejak hari ke-3 sampai ke-15. Sedangkan pada kelompok ekstrak biji duku dosis 200 mg/kgbb dan 300 mg/kgbb, bila masing-masing dibandingkan dengan kelompok kontrol positif yang diberi glimepiride meskipun diperoleh hasil bahwa rerata kadar glukosa darah tidak berbeda pada ¹⁸p>0.05 tetapi juga tidak berbeda dengan kelompok yang diberi *aquadest*.

Maka dari itu, perlu dilakukan uji t-tidak berpasangan untuk melihat diantara dosis 200 mg/kgbb dengan 300 mg/kgbb ekstrak biji duku mana yang lebih efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah. Dari hasil analisis dengan menggunakan uji t-tidak berpasangan (lampiran 2) dapat disimpulkan bahwa pada hari ke-15 terdapat perbedaan antara kadar glukosa darah pada kelompok yang diberi ekstrak biji duku dosis 200 mg/kgbb dengan kelompok yang diberikan glimepiride, sedangkan dosis 300 mg/kgbb tidak berbeda jika dibandingkan dengan kelompok yang diberikan glimepiride. Hal ini mengindikasikan bahwa ekstrak biji duku dosis 300 mg/kgbb lebih efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah jika dibandingkan dengan ekstrak biji duku dosis 200mg/kgbb.

4.4.5. Uji Kesetaraan Ekstrak Biji Duku dengan Glimepiride

Uji kesetaraan diperlukan untuk mengetahui berapa besar dosis ekstrak biji duku dan glimepiride yang diperlukan untuk menghasilkan efek yang sama yakni dalam menurunkan kadar glukosa darah pada hewan uji diabetes. Uji kesetaraan ini dilakukan dengan cara membandingkan kadar glukosa darah pada kelompok yang diberi ekstrak biji duku dengan kadar glukosa darah kelompok yang diberi glimepiride. Dengan menggunakan analisis regresi linier pada SPSS, hasil analisis disajikan pada tabel 4.8 dibawah ini.

Tabel 4.8. Koefisien Regresi

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients		Sig.
	B	Sid. Error	Beta	T	
1 (Constant)	114,444	63,853		1,792	,092
Dosis Ekstrak	.451	.296	.356	1,525	,147

Persamaan garis regresi:

$$Y = ax + b$$

Keterangan:

Y : kadar glukosa darah

x : log dosis ekstrak

a : dosis ekstrak

b : nilai konstan

Dari hasil analisis regresi linier dapat diperoleh nilai x dengan cara substitusi kadar glukosa darah terendah yang dihasilkan oleh pemberian glimepiride dosis 0,018 mg yakni 172 mg/dL. Sehingga diperoleh:

$$\begin{aligned}
 Y &= ax + b \\
 172 &= 0,451x + 114,444 \\
 -0,451x &= 114,444 - 172 \\
 x &= \frac{-57,556}{-0,451} \\
 \text{Antilog } x &= 127,61 \\
 x &= 1,78 \text{ mg}
 \end{aligned}$$

Artinya, 1,78 mg ekstrak biji duku setara dengan 0,018 mg glimepiride. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak biji duku juga memiliki potensi yang hampir sama dengan glimepiride dalam ¹⁸ menurunkan kadar glukosa darah pada bewan uji diabetes. Ekstrak biji duku mengandung flavonoid, saponin, dan triterpenoid, ketiga golongan senyawa tersebut memiliki aktivitas utama sebagai antioksidan. Kandungan antioksidan dalam tanaman ini dapat menghambat terbentuknya ⁴ radikal bebas dan dapat melindungi sel β pankreas dari efek agen diabetogenik dan merangsang sekresi insulin.

4.5. Pembahasan

Berdasarkan hasil analisa data dapat disimpulkan bahwa hipotesis yang diajukan (H_0) diterima, yakni tidak terdapat perbedaan efektivitas yang bermakna antara ekstrak biji duku (*L. domesticum*) dengan glimepiride dalam menurunkan kadar gula darah tikus (*Rattus norvegicus*) diabetes yang diinduksi aloksan. Beberapa teori yang mendukung penerimaan hipotesis tersebut akan dijelaskan pada bagian ini.

³ Senyawa aloksan merupakan salah satu zat diabetogenik yang bersifat toksik, terutama terhadap sel beta pankreas, dan apabila diberikan kepada hewan coba seperti tikus maka dapat menyebabkan hewan coba tikus menjadi diabetes. Induksi aloksan dosis 120mg/kgbb secara intraperitoneal pada tikus Wistar tidak menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah yang bermakna, hal ini diakibatkan oleh adanya regenerasi sel β -pankreas setelah 12 hari pemberian aloksan dosis 120 mg/kgbb. Sedangkan pada tikus wistar yang diinjeksikan aloksan dosis 140mg/kgbb akan mengalami peningkatan kadar glukosa darah yang kembali normal dalam waktu beberapa bulan (Yuriska, 2009). Menurut Chougale, *et al* (2007) hewan uji yang diinduksi aloksan dengan dosis 160mg/kgbb mampu mempertahankan kadar glukosa darah tikus pada kisaran 400mg/dL selama 3 bulan.

Pada penelitian ini dosis aloksan yang digunakan adalah 160mg/kgbb, sehingga penurunan kadar glukosa darah pada kelompok perlakuan diharapkan merupakan efek dari sediaan uji yang diberikan selama 14 hari. Mekanisme toksitas aloksan diawali dengan masuknya aloksan ke dalam sel β pankreas. Kerusakan sel β pankreas akibat dari induksi aloksan dikarenakan aloksan merupakan penghasil radikal bebas melalui pembentukan spesies oksigen reaktif (ROS). Pembentukan oksigen reaktif merupakan faktor utama pada kerusakan sel tersebut. Aloksan mempunyai aktivitas tinggi terhadap senyawa yang mengandung gugus SH, glutation tereduksi (GSH), sistein dan senyawa sulfhidril terikat protein (misalnya SH-containing enzyme) (Szkudelski, 2001).

Diketahui bahwa senyawa penting yang mengandung gugus SH untuk glukosa merangsang pelepasan insulin adalah glukokinase. Aloksan bereaksi dengan 2 gugus SH yang terdapat pada sisi ikatan gula glukokinase menghasilkan bentuk ikatan disulfide dan enzim yang inaktif. Asam dialurik dibentuk dari hasil reduksi aloksan. Asam dialurik dioksidasi kembali menjadi loksan melalui siklus redoks untuk membentuk radikal superoksida. Radikal superoksida dapat membebaskan ion ferri dari ferinitin, dan mereduksi menjadi ion ferro. Adanya ion ferro dan hidrogen peroksida membentuk radikal hidroksil yang sangat reaktif melalui reaksi fenton. Kerusakan sel β pankreas berdampak pada penurunan insulin sehingga kadar glukosa dalam darah meningkat (hiperglikemik) karena tidak ada yang merubah glukosa menjadi glikogen (Szkudelski, 2001).

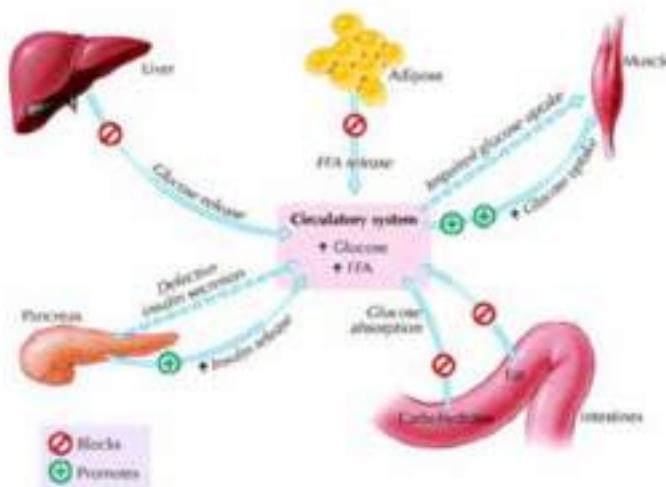
Faktor lain selain pembentukan oksigen reaktif adalah gangguan pada homeostatis kalsium intraseluler. Aloksan dapat meningkatkan konsentrasi ion kalsium bebas sitosolik pada sel β Langerhans pankreas. Efek tersebut diikuti oleh influx kalsium dari cairan ekstraseluler, mobilisasi kalsium dari simpanannya secara berlebihan, dan eliminasinya yang terbatas dari sitoplasma. Influx kalsium akibat aloksan tersebut mengakibatkan depolarisasi sel β Langerhans, lebih lanjut membuka kanal kalsium tergantung voltase dan semakin menambah masuknya ion kalsium ke sel. Pada kondisi tersebut, konsentrasi insulin meningkat sangat cepat, dan secara signifikan mengakibatkan gangguan pada sensitivitas insulin perifer dalam waktu singkat (Szkudelski, 2001).

Diabetes mellitus merupakan penyakit kelainan metabolisme dengan karakteristik peningkatan glukosa darah secara absolut maupun relatif. Kontrol terhadap kadar glukosa darah merupakan target dari pengelolaan diabetes. Senyawa antioksidan sintetik maupun alami mampu mengontrol kadar glukosa darah dan mencegah komplikasi diabetes.

Beberapa literatur menyebutkan bahwa pada kebanyakan tumbuhan yang mempunyai efek hipoglikemik, ada beberapa mekanisme yang terlibat didalamnya. Mekanisme tersebut antara lain melalui:

1. Peningkatan fungsi pankreas dengan upaya proteksi, regenerasi, perbaikan sel β , peningkatan ukuran dan jumlah sel pada jaringan langerhans (Mohamed *et al.*, 2006)
2. Stimulasi sekresi insulin dari sel β pankreas dan menghambat proses degradasi insulin (Pulok & Kuntal, 2006).
3. Penyediaan unsur-unsur yang diperlukan seperti *calcium*, *zinc*, *magnesium*, *manganese* dan *copper* untuk sel β pankreas (Pulok & Kuntal, 2006).
4. Penghambatan reabsorpsi glukosa dan merangsang penurunan resistensi insulin (Esmaeili, 2004).
5. Stimulasi glikogenesis dan glikolisis di hati, meningkatkan pencernaan dengan mengurangi glukosa darah (Heidari *et al.*, 2005).
6. Inhibisi terhadap α -amilase dan α -glukosidase. Penghambatan enzim ini menunda pencernaan karbohidrat dan menyebabkan penurunan tingkat penyerapan glukosa, akibatnya mengurangi kenaikan glukosa plasma postprandial (Fauci *et al.*, 2010).
7. Stimulasi *glucose transporter* untuk memfasilitasi masuknya molekul glukosa ke dalam sel, terutama sel otot (Murray *et al.*, 2003).

Berdasarkan beberapa literatur diatas, kandungan metabolit sekunder tumbuhan yang diperkirakan dapat menurunkan kadar glukosa darah dapat digambarkan sebagai berikut:



Gambar 4.3. Model Mekanisme Kerja Hipoglikemik dari Berbagai Kandungan Golongan Senyawa pada Tumbuhan (modifikasi Cheng *et al.*, 2005)

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak biji duku memiliki potensi efek hipoglikemik pada tikus diabetes yang diinduksi aloksan. Efek hipoglikemik ekstrak biji duku diperkirakan karena adanya efek sinergistik dari kandungan metabolit sekunder yang dimilikinya, yakni flavonoid, saponin, dan triterpenoid. Berikut ini akan dijelaskan terminologi farmakodinamika masing-masing kandungan metabolit sekunder yang diperkirakan dapat dihubungkan dengan pengaruhnya terhadap organ dalam memberikan efek hipoglikemik.

1. Flavonoid Sebagai Hipoglikemik Agent

Flavonoid merupakan komponen *polyphenolic* yang terdapat pada banyak tanaman. Berdasarkan struktur kimia, diketahui terdapat lebih 4000 flavonoid, yang efeknya menguntungkan bagi kesehatan tubuh. Lebih dari 15 tahun yang lalu, banyak studi *in vitro* menunjukkan bahwa flavonoid mempunyai aktivitas sebagai antioksidan.

Beberapa flavonoid mempunyai efek hipoglikemik karena aktivitasnya sebagai antioksidan dan meningkatkan metabolisme glukosa pada kondisi diabetes (Vidyasagar, 2009).

Flavonoid sebagai Antioksidan

- a. Flavonoid diketahui mampu menangkap radikal bebas (ROS atau RNS) melalui transfer elektron, serta menghambat reaksi peroksidasi. Aktivitas antioksidan tersebut memungkinkan flavonoid untuk menangkap atau menetralkan radikal bebas terkait dengan gugus OH fenolik sehingga dapat memperbaiki keadaan jaringan yang rusak dengan kata lain proses inflamasi dapat terhambat (Lugasi *et al.*, 2003).
- b. Flavonoid dapat memproteksi sel-sel makrofag dari stress oksidatif melalui mekanisme menghambat aktivitas enzim dari derivat *glutathione* yaitu *glutathione S-transferase* (GST) yang diketahui berhubungan dengan proses inflamasi. Pada proses inflamasi, keberadaan ROS merupakan akibat dari adanya enzim oksidatif seperti GST (Moskaug *et al.*, 2005).
- c. Flavonoid mempunyai kapasitas untuk menghambat enzim seperti siklookksigenase dan protein kinase yang terlibat dalam proliferasi dan apoptosis sel (Estany *et al.*, 2007).
- d. Flavonoid mampu mengikat ion logam (*chelating*) dan memblokade jalur polid dengan menghambat enzim aldose reduktase (Firuzi *et al.*, 2005). Efek *chelating* dari flavonoid dengan menetralkan ion besi dari kelebihan besi dalam sel hepar, sehingga menghambat kerusakan oksidatif. Reaksi dari besi fero dengan hidrogen peroksid menghasilkan radikal hidroksil yang kemudian mengoksidasi biomolekul di sekitarnya. Dikenal sebagai reaksi fenton, yang berhubungan dengan konsentrasi tembaga atau besi. Reaksi fenton ini dapat dihambat dengan kuat oleh flavonoid (Heim *et al.*, 2002).

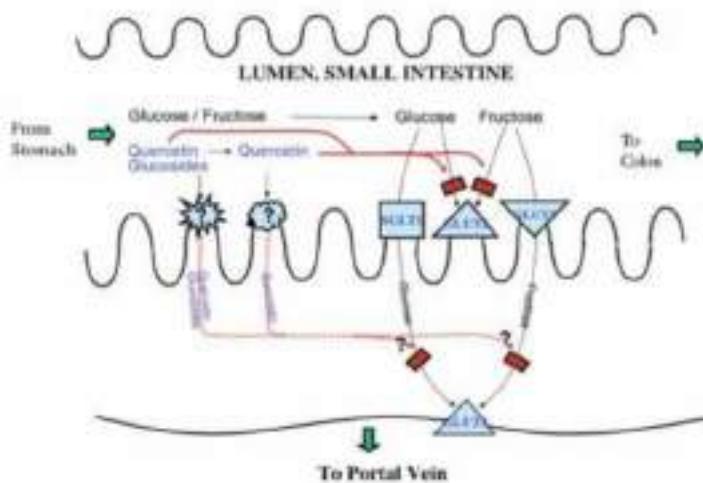
- c. Flavonoid ³ dapat menurunkan kadar glukosa darah hiperglikemik dan memproteksi efek hiperglikemik melalui glikasi *non-enzymatic* pada protein (Anjaneyulu & Chopra, 2004; Ghosh & Konishi, 2007). Flavonoid ³ berperan dalam memperbaiki kerusakan jaringan pankreas yang disebabkan oleh alkilasi DNA akibat induksi aloksan, sebagai akibatnya dapat memperbaiki morfologi pankreas (Sandhar *et al.*, 2011).

Flavonoid sebagai Insulin *Secretagogue*

Flavonoid dapat bekerja secara langsung terhadap sel β pankreas, dengan memicu pengaktifan kaskade sinyal cAMP dalam memperkuat sekresi insulin yang disensitivasi oleh glukosa (Brahmachari, 2011).

Flavonoid sebagai Inhibitor Transporter GLUT2 di Saluran Cerna

Penghambatan penyerapan glukosa di saluran cerna oleh flavonoid (quercetin) seperti model yang ditampilkan pada gambar 4.4, dimana flavonoid menghambat penyerapan glukosa baik secara kompetitif pada transporter glukosa 2 (GLUT2) dari lumen usus halus ke enterosit, maupun secara non kompetitif. Akan tetapi mekanisme penghambatan transpor glukosa dari enterosit ke aliran vena porta belum dapat dijelaskan sepenuhnya. Selain melalui GLUT2, penghambatan diduga juga dapat melalui jalur transporter SGLUT1 untuk glukosa dan GLUT5 untuk fruktosa (Kwon *et al.*, 2007).

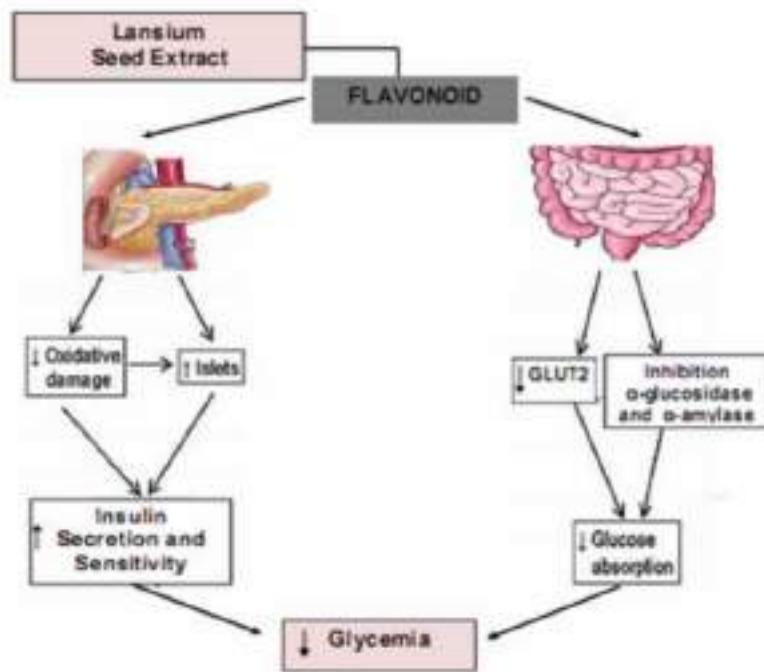


Gambar 4.4. Model mekanisme penghambatan penyerapan glukosa di saluran pencernaan oleh quercetin (Kwon *et al.*, 2007)

Flavonoid sebagai Inhibitor Enzim α -glucosidase dan α -amylase

Penghambatan pada α -glucosidase dan α -amylase oleh flavonoid mengakibatkan gagalnya proses pemecahan karbohidrat menjadi bentuk monosakarida, sehingga tidak dapat diabsorbsi oleh usus. Prinsip penghambatan ini serupa dengan acarbose yang selama ini digunakan sebagai obat untuk diabetes mellitus, yaitu dengan menghasilkan penundaan hidrolisis karbohidrat dan disakarida dan absorpsi glukosa serta menghambat metabolisme sukrosa menjadi glukosa dan fruktosa (Ho & Bray, 1999). Hal ini disebabkan karena flavonoid bereaksi pada enzim alfa amilase yang ligan aktifnya secara eksklusif menempati subsite "-1" dan berinteraksi dengan rantai dari Asp197, Glu233, dan Asp300. Semua inhibitor kuat dalam proses ini menempati sisi yang sama dan membentuk ikatan hidrogen dengan residunya pada sisi katalitik. Dengan kata lain, ligan aktif yang ada pada subsite pusat katalitik "-1", inilah yang mungkin menjelaskan mengapa aktivitas enzimatik alfa amilase dapat terblok dengan sukses oleh flavonoid. Hal inilah yang juga menjelaskan efek flavonoid dalam menurunkan kadar glukosa darah (Elena *et al.*, 2008).

Berdasarkan penjelasan diatas, diperkirakan mekanisme kerja flavonoid yang terkandung dalam biji duku dapat digambarkan seperti pada bagan di bawah ini;



Gambar 4.5. Mekanisme kerja flavonoid dari ekstrak biji duku alam menurunkan kadar glukosa darah (modifikasi Cheng *et al.*, 2005)

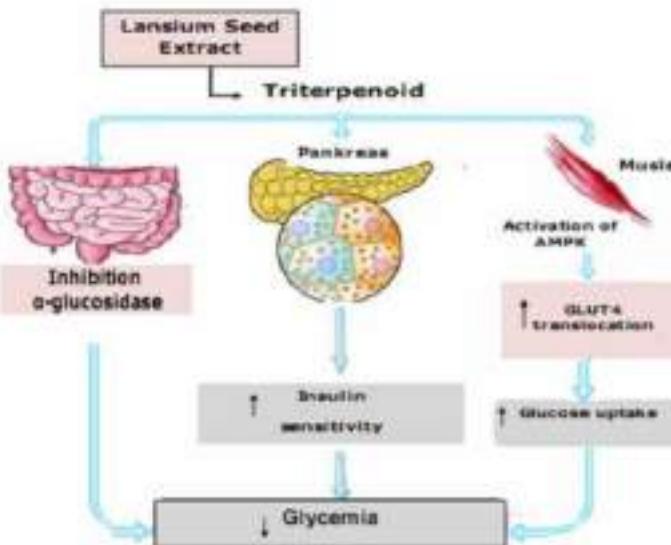
2. Triterpenoid Sebagai Hipoglikemik Agent

Triterpenoid adalah senyawa metabolit sekunder yang kerangka karbonnya berasal dari enam satuan isoprena dan diturunkan dari hidrokarbon C 30 asiklik, yaitu squalena. Senyawa ini berbentuk siklik atau asiklik dan sering memiliki gugus alkohol, aldehida, atau asam karboksilat. Sebagian besar senyawa triterpenoid mempunyai kegiatan fisiologi yang menonjol sehingga dalam kehidupan sehari-hari banyak dipergunakan sebagai obat seperti untuk pengobatan penyakit diabetes (Widiyati, 2006). Beberapa literatur melaporkan bahwa banyak golongan senyawa triterpenoid berperan sebagai hipoglikemik *agent* karena memiliki aktivitasnya sebagai berikut:

- a. Meningkatkan penyerapan glukosa dengan bertindak meniru kerja insulin dan sebagai *insulin sensitizer* (Ma L, 2010). Triterpenoid yang dapat berperan sebagai insulin (insulinotropik) mampu berikatan dengan reseptor insulin. Reseptor insulin teraktivasi kemudian menstimulasi *glucose transporter* untuk memfasilitasi masuknya molekul glukosa ke sel-sel otot (Lee & Thuong, 2010).
- b. Triterpenoid juga mampu menghambat produksi TNF- α di jaringan pankreas. TNF- α dihasilkan akibat aktivitas ROS. Peran penting TNF-alfa pada genesis resistensi insulin telah dilaporkan pada model hewan dan manusia terutama pada hubungannya dengan diabetes mellitus tipe 2 (Gwozdziewiczova *et al.*, 2005). Dengan dihambatnya produksi TNF- α , maka efek kerusakan serta menurunnya sensitivitas insulin lebih rendah.
- c. Menghambat enzim α -glucosidase (Kang W *et al.*, 2009). Glukosidase merupakan enzim yang terlibat dalam produksi glukosa dari katabolisme oligosakarida. Dengan adanya penghambatan glukosidase akan memperlambat pencernaan dan penyerapan karbohidrat, sehingga kadar glukosa postprandial dapat kembali ke batas normal (Ani & Akhilender, 2008).
- d. Menstimulasi translokasi GLUT4 di jaringan adiposa dan sel-sel otot melalui aktivasi *AMPK pathway* (Jia *et al.*, 2008).

GLUT4 merupakan transporter glukosa yang diatur oleh insulin, yang ditemukan pada jaringan otot lurik (rangka dan jantung) serta jaringan adiposa. GLUT4 yang belum aktif berada di dalam vesikel lipid bilayers pada sitoplasma. Semakin banyak GLUT4 yang teraktivasi pada permukaan membran sel, maka permasukan glukosa ke dalam sel akan semakin meningkat, yang dapat berakibat pada menurunnya kadar glukosa bebas dalam darah (Bevan, 2001; Asante & Kennedy, 2003). Sedangkan pada kondisi resistensi insulin, penghantaran sinyal phosphoinositide-3 kinase (PI3-K) terganggu dan berakibat pada kurangnya translokasi GLUT4 menuju ke membran plasma (Goldstein, 2000; Kahn and Saltiel, 2001; Powers, 2005).

Berdasarkan penjelasan diatas, diperkirakan mekanisme kerja triterpenoid yang terkandung dalam biji duku dapat digambarkan seperti pada bagan di bawah ini:



Gambar 4.6. Mekanisme Kerja Triterpenoid dari Ekstrak Biji Duku Dalam Menurunkan Kadar Glukosa Darah (modifikasi Cheng *et al.*, 2005)

3. Saponin Sebagai Hipoglikemik Agent

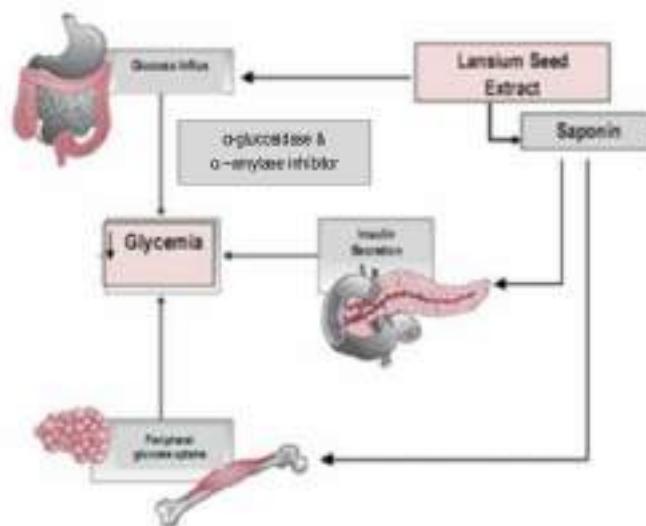
14

Saponin merupakan komponen sekunder yang ditemukan dalam banyak tanaman dapat berbentuk busa stabil dalam larutan yang mengandung air, seperti sabun. Beberapa literatur melaporkan bahwa banyak golongan senyawa saponin berperan sebagai hipoglikemik agent karena memiliki aktivitasnya sebagai berikut:

- a. Saponin dapat bertanggung jawab untuk mempertahankan konsentrasi Ca^{2+} intraselular dan homeostasis Ca^{2+} (Mythili *et al.*, 2012).
- b. Saponin diduga menurunkan kadar glukosa darah dengan bekerja seperti insulin yang dapat menstimulasi ambilan glukosa oleh sel otot. Mekanisme yang mungkin terjadi yaitu melalui jalur yang sama dengan insulin pada jalur sinyal intraseluler (Singh *et al.*, 2011)
- c. Merangsang sekresi insulin pada sel beta pankreas (Gulmaraes *et al.*, 2000). Menurut penelitian Kambouche *et al* (2009) mekanisme saponin sama seperti obat hipoglikemik oral golongan sulfonilurea. Mekanisme kerjanya dengan menghambat *channel* K-ATPase sehingga aliran kalium (K^+) keluar sel terganggu. Akibatnya terjadi depolarisasi membran sel β pankreas, sehingga *channel* Ca^{2+} -ATPase terbuka dan ion kalsium (Ca^{2+}) mengalir masuk ke sitoplasma. Keberadaan ion kalsium tersebut mengaktifkan enzim kalsmodulin dalam sel sehingga terjadi eksositosis insulin dari vesikel untuk dieksresikan ke luar sel (Murray *et al.*, 2003).
- d. Saponin dapat menghambat penyerapan glukosa dalam usus kecil
 - 1) Menunda laju pengosongan lambung. Namun penghambatan aktivitas di sini adalah tergantung pada tingkat glukosa serum dan dimediasi setidaknya sebagian oleh saraf sensorik capsaicin-sensitif dan sistem saraf pusat (Matsuda *et al.*, 1999).
 - 2) Menghambat enzim α -glucosidase dan α -amylase (Dou *et al.*, 2013). Penghambatan ini mengurangi penyerapan glukosa melalui tertunda karbohidrat pencernaan dan diperpanjang waktu pencernaan (Shimabukuro *et al.*, 2006).

- 3) Menghambat transpor glukosa (Atangwho *et al.*, 2009; Singh *et al.*, 2011). Pengaruh saponin terhadap susunan membran sel dapat menghambat absorpsi molekul zat gizi yang lebih kecil yang seharusnya cepat diserap, misalnya glukosa. Struktur membran sel yang terganggu inilah yang diduga menimbulkan gangguan pada sistem transporter glukosa sehingga akan terjadi hambatan untuk penyerapan glukosa (Mikito *et al.*, 1995; Francis *et al.*, 2002)

Berdasarkan penjelasan sebelumnya, diperkirakan mekanisme kerja saponin yang terkandung dalam biji duku dapat digambarkan seperti pada bagian di bawah ini:



Gambar 4.7. Mekanisme kerja saponin dari ekstrak biji duku dalam menurunkan kadar glukosa darah (modifikasi Cheng *et al.*, 2005)

Dari hasil analisis data dapat disimpulkan bahwa ekstrak biji duku dosis 100 mg/kg¹⁸ efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah hewan uji diabetes yang dinduksi aloksan. Pada pengamatan selama 24 jam, meskipun ekstrak biji duku dosis 100 mg/kg¹⁸ tidak lebih efektif dari kontrol positif yakni glimepiride, namun lebih efektif dibandingkan placebo yakni *aquadest*. Perbedaan kadar glukosa darah yang terjadi pada kelompok kontrol positif yang diberikan glimepiride ini sesuai dengan penelitian Sandya *et al.* (2012) yang menunjukkan bahwa pada jam ke-2 sampai ke-24 glimepiride 1 mg/kg¹⁸ dapat menurunkan kadar glukosa darah tikus diabetes secara signifikan.

Glimepiride merupakan sulfonilurea generasi ketiga yang mempunyai keunggulan dari sulfonilurea generasi sebelumnya. Glimepiride dapat mencapai penurunan glukosa darah dengan dosis paling rendah dari semua senyawa sulfonilurea. Dosis tunggal besar 1 mg terbukti efektif dan dosis harian maksimal yang dianjurkan adalah 8 mg. Glimepiride mempunya waktu paruh 5 jam (Katzung, 2002). Glimepiride memiliki dua aksi ganda yakni kemampuan untuk memperbaiki sekresi dan aksi insulin. Pada tingkat sentral glimepiride menstimulasi sekresi insulin oleh sel beta, sedangkan diperifer meningkatkan GLUT4 sehingga memperbaiki utilisasi glukosa dalam darah. Glimepiride meningkatkan kadar adiponektin serum serta menurunkan TNF α , dua hal yang berkhasiat sebagai insulin sensitizer (Manaf, 2010).

Jika mempertimbangkan kriteria penilaian bahwa dalam praktik klinis, pemilihan terapi oral pasien diabetes mellitus meliputi penilaian kemampuan terapi dalam mengendalikan kenaikan kadar glukosa darah terutama pada menit-menit awal setelah makan serta keamanan terapi baik dari efek samping maupun keamanan dari potensi hipoglikemia setelah terapi. ¹¹ Ekstrak biji duku dengan dosis 100 mg/kg¹⁸ dinilai memiliki potensi untuk dikembangkan. Hal ini dikarenakan suatu bahan obat berbahan dasar alam seperti ekstrak biji duku, berdasarkan cara kerjanya yang berbeda dapat menimbulkan efek yang bersifat holistik yakni bekerja pada banyak target organ.

Ekstrak biji duku dosis 100 mg/kgbb menunjukkan kemampuan menurunkan kadar glukosa darah pada jam ke-2 sampai jam ke-12 dan selama 14 hari pemberian ekstrak biji duku dengan dosis 100 mg/kgbb pada tikus diabetes memberikan persentase penurunan kadar glukosa darah yang tidak sampai di bawah batas normal, sehingga biji duku dengan dosis 100 mg/kgbb juga dinilai aman dari potensi hipoglikemia. Pemberian ekstrak biji duku selama 14 hari pada hewan uji yakni tikus putih jantan galur wistar, ekuivalen dengan 374 hari pada manusia. Menurut Sengupta (2011) tikus laboratorium dalam keadaan sehat dapat hidup 2-3 tahun, satu hari umur tikus ekuivalen dengan 26,7 hari umur manusia.

Perbedaan efek yang juga ditimbulkan oleh berbagai dosis ekstrak biji duku perlu dicermati, indikasi yang muncul adalah pada dosis kecil (100 mg/kgbb) dan sedang (200 mg/kgbb) senyawa-senyawa fitokimia yang terkandung kemungkinan berinteraksi secara sinergis dalam memberikan efek terhadap penurunan kadar glukosa darah. Sedangkan pada dosis besar (300 mg/kgbb) kemungkinan besar senyawa-senyawa yang terkandung dalam ekstrak biji duku berinteraksi dan menghasilkan efek antagonis sehingga memberikan efek yang berlawanan yakni meningkatkan kadar glukosa darah. Hal ini dimungkinkan dengan adanya peningkatan dosis, menyebabkan konsentrasi zat aktif yang terlarut juga semakin besar. Walaupun beberapa zat aktif yang terkandung dapat menekan peningkatan kadar glukosa darah, akan tetapi dalam dosis besar beberapa zat aktif tersebut mungkin bekerja secara antagonis. Dengan demikian, ekstrak biji duku tampaknya memiliki kurva dosis bentuk U terbalik (*inverted U shape dose respon*) yang mengindikasikan bahwa ketika batas optimal dosis telah terlampaui, maka jika dosis ditingkatkan akan mengurangi efek positif yang didapatkan dengan dosis yang lebih rendah, bahkan cenderung merugikan. Kemungkinan besar masing-masing golongan senyawa yang terkandung dalam biji duku merupakan suatu agonis atau antagonis parsial.

Agonis parsial atau antagonis parsial (kerja ganda). Sifatnya diantara *full agonist/antagonist*, yaitu setelah pengikatan reseptor dapat menimbulkan efek agonis maupun antagonis. Afinitas suatu agonis parsial terhadap reseptornya dapat sebesar afinitas suatu *full agonist*. Namun, efek maksimal suatu agonis parsial lebih kecil dari pada suatu *full agonist*, karena situasi suatu *full agonist* memungkinkan untuk membawa lebih banyak reseptor lebih banyak reseptor aktif dibandingkan dengan agonis parsial (Schmitz *et al.*, 2009).

Untuk menjelaskan bagaimana mekanisme tersebut diperlukan kajian mengenai terminologi farmakokinetiknya. Namun, sampai saat ini aspek farmakokinetik dari suatu sedian herbal yang mengandung golongan senyawa antidiabetes, seperti yang terdapat dalam ekstrak biji duku masih sangat terbatas. Padahal, efek biologik suatu obat selain tergantung pada aksi obat yang diukur dengan farmakodinamik juga tergantung pada parameter farmakokinetik. Parameter farmakokinetik adalah besaran yang diturunkan secara matematis dari kadar obat aktif di dalam darah/ urin/ cairan hidup yang lain selama waktu tertentu, yang menggambarkan proses absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (Shargel *et al.*, 2005).

Parameter-parameter tersebut dapat berupa parameter primer, yakni parameter yang dipengaruhi secara langsung oleh faktor fisiologi, contohnya kliren (Cl), volume distribusi (Vd) dan konstanta kecepatan absorpsi (Ka). Parameter yang tidak langsung dipengaruhi oleh faktor fisiologi, tetapi dipengaruhi oleh parameter primer disebut parameter farmakokinetika sekunder, misalnya waktu paruh eliminasi ($t_{1/2}$), dan konstanta kecepatan eliminasi (K). Parameter farmakokinetika yang diturunkan dari parameter primer maupun parameter sekunder disebut parameter turunan, yakni *Area Under the Curve* (AUC). Parameter farmakokinetika tersebut merupakan alat utama dalam mencentukan pengaturan dosis obat (*drug regimen dose*). Aturan dosis yang dirancang tepat, merupakan usaha untuk mencapai konsentrasi obat optimum pada reseptor, agar menghasilkan respon terapeutik yang optimal, dengan efek merugikan yang minimal (Shargel *et al.*, 2005).

BAB V

SIMPULAN DAN SARAN

5.1. Simpulan

1. Ekstrak biji duku mempunyai potensi efek hipoglikemik pada tikus diabetes yang diinduksi aloksan.
2. Dosis 100 mg/kgbb ekstrak biji duku merupakan dosis yang paling optimal dalam menurunkan kadar glukosa darah. Terdapat perbedaan kadar glukosa darah yang bermakna pada kelompok tikus yang diberi ekstrak biji duku dengan dosis 100 mg/kgbb setelah 2 jam, 10 jam, dan 12 jam perlakuan. Pemberian ekstrak biji duku dosis 100 mg/kgbb selama 14 hari mampu menurunkan kadar glukosa darah tikus diabetes sebesar 44,72%.
3. Hasil uji kesetaraan menunjukkan bahwa 1,78 mg ekstrak biji duku setara dengan 0,018 mg glimepiride.
4. Golongan senyawa aktif yang berperan dalam menurunkan kadar glukosa darah tikus diabetes yang diinduksi aloksan adalah flavonoid, saponin, dan triterpenoid.

5.2. Saran

Penelitian ini perlu dilanjutkan:

1. Dengan dosis >300mg/kgbb dan dengan sampel yang lebih besar.
2. Dengan waktu perlakuan yang lebih lama dan dengan variasi dosis <100mg/kgbb.
3. Dengan meningkatkan metode isolasi flavonoid, saponin, dan triterpenoid.
4. Dengan menguji toksitas akut dan kronik, histopatologinya terhadap pankreas, hati dan ginjal.
5. Dengan parameter lain untuk membuktikan kondisi "subjek hiperglikemik" seperti: insulin, glukagon, epinefrin, nor-epinefrin, antioksidan, TNF- α , pengamatan ekspresi protein GLUT-4 pada jaringan otot, maupun pemeriksaan imunohistokimia petanda disfungsi sel β dan resistensi insulin.
6. Dengan kombinasi obat diabetes oral seperti glimepiride atau metformin.
7. Dengan meningkatkan metode pada ekstrak yang terpurifikasi dan dengan menggunakan parameter primer maupun sekunder dalam menentukan profil farmakokinetiknya.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdelmoaty, M.A., Ibrahim, M.A., Ahmed, N.S., Abdelaziz, M.A. 2010. Confirmatory Studies on the antioxidant and antidiabetic effect of quercetin in rats. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 25(2):188-192.
- 5 Agarwal, A., S. Gupta., R.K. Sharma. 2005. Role of oxidative stress in female reproduction. *Repro. Biol. & Endocrin.*, 3:28.
- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. 2009. The metabolic syndrome: a new worldwide definition. *Lancet* 24, 1059–1062.
- Amma, N. R. 2009. Efek Hipoglikemik Ekstrak daun Murbei (*Morus multicaulis*) Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus DM. Tesis. Program Studi Gizi Masyarakat dan Sumberdaya Keluarga IPB.
- Anderson MM, Requena JR, Crowley JR, Thorpe SR, Heinecke JW. 1999. The myeloperoxidase of human phagocytes generates N- (carboxymethyl)lysine on proteins: a mechanism for producing advanced glycation end products at sites of inflammation. *Journal Clinical Invest* 1999;104(1):103-13.
- Anjaneyulu M., Chopra K. 2004. Quercetin, an anti-oxidant bioflavonoid, attenuates diabetic nephropathy in rats. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 31, 244-248.
- Ani V, Akhilender NK. 2008. Antihyperglycemic activity of polyphenolic components of black/bitter cumin *Centratherum anthelminticum* (L.) Kuntze seeds. *Eur Food res Technol* 226; 897-903.
- Arbiastutie dan Muflihat. 2008. Isolasi dan uji aktivitas kandungan kimia bioaktif dari Biji Duku (*Lansium domesticum* Corr). *Jurnal Edisi Pertanian dan Kehutanan*.
- Atangwho U, Ebong PE, Eyong EU, Wlliams IO, Eteng MU, Egbung GE. 2009. Comparative Chemical Composition of Leaves Antidiabetic Medicinal Plants. *Africal Journal of Biotechnology*. 2009;8(16):4688.
- Badole, S.L, N.M. Patel, P.A. Thakurdesai and S.L.Bodhankar. 2007. Interaction of Aqueous Extract of pleurotus pulmonarius (fr.) quel-champ with glyburide in alloxan induced diabetic mice. *eCAM*: 1- 6.
- Baltrusch S, Francini F, Lenzen S, Tiedge M. 2005. Interaction of glucokinase with the liver regulatory protein is conferred by leucine-asparagine motifs of the enzyme. *Journal Diabetes*, 54 :2829 –2837.

- ¹⁹ Baynes, JW. 2003. Role of oxidative stress in diabetic complications. A new perspective on an old paradigm. *Journal Diabetes*; 48:1-9.
- Bevan, P. 2001. Insulin Signaling. *J. Cell Sci.*, Vol. 114, pp. 1429-1430.
- Bonfilio, Rudy., Magali B., de Araújo., Hérida R., N. Salgado. 2011. Development and validation of an UV-derivative spectrophotometric method for determination of glimepiride in tablets. *J. Braz. Chem. Soc.* vol.22 no 2 São Paulo Feb. 2011.
- Brahmachari G. 2011. Bio-Flavonoids with Promising Anti-Diabetic Potentials: a critical survey : opportunity, challenge, and scope of natural products. *Medicines Chemistry*. 2011:187-212.
- Carvalho, E.N., N.A.S. Carvalho & L.M. Ferreira. 2003. Experimental model of induction of Diabetes mellitus in rats. *Acta Cir Bras* 18: 60-63.
- ¹ Cheng D. 2005. Prevalence, Predisposition and Prevention of Type II Diabetes. *Nutrition & Metabolism*; 2005; 2:29.
- Cheng, Alice, George Fantus. 2005. Oral Antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Canadian Medical Association*, 172 (2).
- ⁵ Chertow, B.. 2004. *Advances in Diabetes for the Millennium: Vitamins and Oxidant Stress in Diabetes and Its Complication*, Marshall University, Huntington.
- Chertow, B. 2004. Oxidative Stress and the Chronic Complication of Diabetes. *Medscape General Medicine* 6(3s):4.
- Chougale AD, Panaskar SN, Gurao PM, Arvindeka AU. 2007. Optimization of Alloxan Dose is Essential to Induce Stable Diabetes for Prolong Period. *Asian Journal of Biochemistry* 2(6):402-408.
- ⁵ Christianto, T. 2000. *Radikal Bebas dan Diabetes Mellitus*, Pertemuan Ilmiah Berkala-I Ilmu Penyakit Dalam.
- Debasis, D., Kausik, C., Kazi, M.A., Tushar, K.B., and Debidas, G., 2011. Antidiabetic Potentality of the Aqueous-Methanolic Extract of Seed of Swietenia mahagoni (L.) Jacq. In Streptozotocin-Induced Diabetic Male Albino Rat: A Correlative and Evidence-Based Approach with Antioxidative and Antihyperlipidemic Activities. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, Vol. 2011.
- ⁴ Defron Zo., R.A., Ferrannini, E., Keen., H dan Zimmet, P. 2004. *International Textbook of Diabetes Mellitus Vol 1 dan 2*, West Sussex: John Wiley and Sons, Ltd.

Departemen Kesehatan RI. 2007. *Pedoman Teknis Penemuan dan Tata laksana Penyakit Diabetes Mellitus*. Jakarta: Departemen Kesehatan RI.

Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2000. *Informatorium Obat Nasional Indonesia 2000*. Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan RI.

Dou F, Xi M, Wang J, Tian X, Hong L, Tang H, Wen. 2013. Alpha-Glucosidase and alpha-amylase inhibitory activities of saponins from traditional Chinese medicines in the treatment of diabetes mellitus. *Pharmazie*. 2013 Apr; 68(4):300-4.

Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Review* 2002; 82:47-95.

15

Elena Lo Piparo, Holger Scheib, Nathalie Frei, Gary Williamson, Martin Grigorov, and Chieh Jason Chou. 2008. Flavonoid for Controlling Strach Digestion : Structural Requirements for Inhibiting Human Alpha Amylase. *Journal of Medicinal Chemistry* 2008.

Ery, Al Ridh, Rafika, Sari., Sri, Wahdaningsih. 2013. Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Metanol Buah Lakum Dengan Metode DPPH. *Naskah Publikasi Program Studi Farmasi Fakultas kedokteran, Universitas Tanjungpura*.

Esmaeili, MA, Yazdanparast. 2004. R, Hypoglycaemic effect of Teucrium polium: studies with rat pancreatic islets, *J Ethnopharmacol*, 95, 2004, 27-30.

Estany S, Palacio J, Barnadas R, Sabes M, Iborra A, Martínez P. 2007. Antioxidant activity of N-acetylcysteine, flavonoids and α -tocopherol on endometrial cells in culture. *J Rep Immunol* 2007; 75: 1-10.

Evans, Joseph, et al. 2002. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: A Unifying Hypothesis of Type 2 Diabetes. *Endocr Rev*. 2002 Oct;23(5):599-622

Fauci AS, Braunwald E, kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. Harrison's *Principle of Internal Medicine*. 17th ed. New York: Mc Graw Hill; 2010. p.2279

Firuzi O., Lacanna A., Petrucci R., Martosu G., Saso L., 2005. Evaluation of the antioxidant activity of flavonoids by "ferric reducing antioxidant power" assay and cyclic voltammetry. *Biochim. Biophys. Acta* 1721, 174-184.

Fox, Stuart L. 2006. *Human Physiology 9 th edition*. New york: Mc Graw-Hill

Francis, George., Zohar, Kerem., Harinder P. S. Makkar and Klaus Becker. 2002. The biological action of saponins in animal systems: a review. *British Journal of Nutrition* (2002), 88, 587-605.

- Fukuen, Shuichi., Masanori, Iwaki., Atsutaka, Yasui., Makoto, Makishima., Morihiko Matsuda, and Ichiro Shimomura. 2005. Sulfonylurea Agents Exhibit Peroxisome Proliferator-activated Receptor γ Agonistic Activity. *The Journal of Biological Chemistry*, 280:23653-23659.
- Ghosh D., Konishi T., 2007. Anthocyanins and anthocyanin-rich extracts: role in diabetes and eye function. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 16, 200-208.
- Goldstein, B. J., 2000. Regulation of Insulin Action by Protein-Tyrosine Phosphatases. In: D. LeRoith, S. I. Taylor, J. M. Olefsky (Eds.), DM, A Fundamental and Clinical Text, 2nd Ed., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, p. 206-207.
- Gulmaraes PR, Galvao AMP, Batista CM, Azevedo GS, Oliveira RD, Lamounier RP, et al. Eggplant (*Solanum Melongena*) Infusion Has a Modest and Transitory Effect on Hypercholesterolemic Subjects. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2000;33:1027-36.
- Gwozdziewiczova S, Lichnovska R, Ben Yahia R, Chlup R, Hrebicek J. TNF α in the development of insulin resistance and other disorders in metabolic syndrome. *Biomed Pap Med Fac Uni Palacky Olomouc Czech Repub.* 2005;149:109-17.
- Hadley, M.L., 2000. Endocrinology. Edisi ke-5. USA: Prentice Hall International, Inc
- Hawkins M, Rossetti L. 2005. *Insulin Resistance and Its Role in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes*. In : Kahn CR, King GL, Moses AC, Weir GC, Jacobson AM, Smith RJ (Eds) Joslin's Diabetes Mellitus. Lippincott Williams & Wilkin. Philadelphia. Pg 425-448.
- Heidari, R, Zareae, S, Heidarizadeh, M. 2005. Extraction, Purification, and Inhibitory Effect of Alpha-Amylase Inhibitor from Wheat (*Triticum aestivum* Var. Zarrin). *Pakistan J Nutr*, 4, 2005,101-5
- Heim, K.E., Tagliaferro, A.R., Bobilya, D.J. 2002. Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. Vol: 13, issue 16, p. 572-684.
- Heyne, K. 1987. *Tumbuhan berguna Indonesia*. Jakarta : Badan Litbang Kehutanan Jakarta.
- ³ Ho, E and T.M. Bray. 1999. Antioxidants, NFkB Activation, and Diabetogenesis. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1999 Dec; 222(3): 205-13.
- Huy,L.A., He, H., Pham-Huy, C. 2008. Free Radical, Antioxidants in Disease and Health. *International Journal of Biomedical Science*, vol 4 no 2.

- Jia, Min-Tan, Ji-Ming Ye, Nigel Turner, Cordula Hohnen-Behrens, Chang-Qiang Ke, Chun-Ping Tang, Tong Chen, Hans-Christoph Weiss, Ernst-Rudolf Gesing, Alex Rowland, David E. James, and Yang Yel. 2008. Antidiabetic Activities of Triterpenoids Isolated from Bitter Melon Associated with Activation of the AMPK Pathway. *Chemistry & Biology* 15, 263–273, March 2008.
- Kahn, C. R., Saltiel, A. R., 2001. Insulin Signaling and the Regulation of Glucose and Lipid Metabolism. *Nature*, Vol. 414, pp. 799-806.
- Kalaivansan, Kalpana and Pugalendi, Kodukkur Vishwanthan. 2011. Antihyperglycemic effect of the alcoholic seed extract of *Swietenia macrophilla* on streptozotocin-diabetic rat. *Pharmacognosy Res.* 2011 Jan-Mar; 3(1): 67-71.
- Kambouche, N., Merah, B., Derdour, A., Bellahouel, S., Bouayed, J., Dicko, A., Younos, C. and Soulimani, R. 2009. Hypoglycemic and antihyperglycemic effects of *Anabasis articulata* (Forssk) Moq (Chenopodiaceae), an Algerian medicinal plant. *African Journal of Biotechnology* 8 (20): 5589–5594.
- Kang W, Zhang L, Song Y: Alpha-glucosidase inhibitors from *Luculia pinciana*. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi* 2009, 34:406–409.
- ¹⁸ Katzung, B.G. *Farmakologi Dasar dan Klinik edisi 10*.2004. EGC, Jakarta.
- Khan, M.M. Abid Ali, T.S. Naqvi and M.S. Naqvi. 2012. *Identification of Phytasaponins as Novel Biodynamic Agents: An Updated Overview*. Department of Botany, Department of Zoology Shia P.G. College, Sitapur Road, Lucknow- 226020 (India). 2012.
- Khopkar, S.M. 2002. *Konsep Dasar Kimia Analitik*. UI-Press. Jakarta
- Kwon O, Eck P, Shenglin C, Corpe CP, Lee JH, Kruhlak M, et al. Inhibition of the Intestinal Glucose Transporter GLUT2 by Flavonoids. *The FASEB J.* 2007; 21: 366-377.
- Laurence J, Bacharach M. 1964. *Analytical Toxicology*. Philadelphia: CRC Press
- Leahy JL. 2005. β -cell Dysfunction in Type 2 Diabetes. In : Kahn CR, King GL, Moses AC,
- ³ Lee, M.S & P.T.Thuong. 2010. Stimulation of glucose uptake by triterpenoids from *Weigela subsessilis*. *Phytotherapy Research* 24:49–53.
- Lenzen S. 2008. The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia*. Epub 2007 Dec 18.

- Li, Y., Du, Y., Zou, C. 2009. Effect of pH on antioxidant and antimicrobial properties of tea saponins. *European Food Resources Technological*. 228:1023-1028.
- Lugasi, A., J. Hovari, K.V. Sagi and L. Biro. The Role of Antioxidant Phytonutrients In The Prevention of Disease. *Acta Biologica Szegediensis*. 2003; 47: 119-125.
- Malole MBM, Pramono CSU.1989. *Penggunaan Hewan-Hewan Percobaan di Laboratorium*. Departemen Pendidikan dan Kebudayaan. Bogor : FKH.IPB Halm 28-45.
- ¹⁵ Manaf, Asman. 2006. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam, Jilid III Edisi IV*.
- Manaf, Asman. 2010. *Comprehensive Treatment on Type 2 Diabetes Mellitus for Delaying Cardiovascular Complication*. Subbagian Endokrin Metabolik Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas / RSUP Dr M Jamil Padang.
- ¹⁶ Maria, Fransiska, dkk. 2012. *Petunjuk Praktikum Toksikologi*. Laboratorium Farmakologi & Toksikologi Bagian Farmasi Klinik Fakultas Farmasi, Universitas Jember.
- Maria M, Kyriakos R, Dimitrios G. Protection against nuclear DNA damage offered by flavonoids in cells exposed to hydrogen peroxide: The role of iron chelation. *Free Rad Biol Med* 2005; 39: 1591-600.
- Matsuda H, Li YH, Murakami T, Yamahara J & Yoshikawa M (1999b) Structure-related inhibitory activity of oleanolic acid glycosides on gastric emptying in mice. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 7, 323-327.
- McLetchie, N. G. 2002. Alloxan Diabetes, a Discovery, albeit a Minor one. *Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh* 32 (2): 134-142. PMID 12434795.
- Mikito A, Yamashita C, Iwasaki Y. 1995. A Triterpenoid Saponin Extraction there of and use to. Treat or Prevent Diabetes Mellitus. *European Patent Application*: 1995.
- ³ Mills, S. and K. Bone. 2000. *Principles and Practice of Phytotherapy. Modern Herbal Medicine*. Churchill Livingstone. Toronto. pp. 569 – 578.
- Mohamed, B, Abderrahim, Z, Hassane, M, Abdelhafid, T, Abdelkhaleq, L.2006. Medicinal plants with potential antidiabetic activity – A review of ten years of herbal medicine research (1990-2000). *Int J Diabetes Metabol*, 14, 2006. 1-25.
- Morton, J. 1987. *Fruits of warm climates*. J.F.M, 201.

- Moskaug JS, Carlsen H, Myhrstad MCW, Blomhoff R. 2005; Polyphenols and Glutathione Synthesis Regulation. *Am J Clin Nutr.* 81(1): 277S-283.
- Murray, R.K., D.K. Grunner, P.A. Mayes & V.W.Rodwel. 2003. *Biokimia harper.* Ed.25 Terjemahan dari Harper's biochemistry, oleh Andry, H. Penerbit Buku Kedokteran, EGS, Jakarta.
- Mursiti, S. 2004. *Tesis UGM: Identifikasi senyawa alkaloid dalam biji mahoni bebas minyak (Swietenia Macrophylla king) dan efek biji mahoni terhadap kadar glukosa darah tikus putih (Rattus norvegicus).* Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada
- Mythili, Parameswari CS and J Dayana. 2012. Phytochemical analysis of the bark extract of Terminalia arjuna and its cardioprotective effect. 2nd National level students conference on nascent technologies in biomedical, *Electrical engineering and communications*, 2012; 40. Vol. 1: S 8.
- Natawidjaya, P. Suparman. 1983. *Mengenal Beberapa Binatang Di Alam Sekitarnya*. Jakarta : Pustaka Dian.
- Nishizawa, M., M. Emura, H. Yamada, M. Shiro, Chairul, Y. Hayashi, and H. Tokuda, 1989. Isolation of New Cycloartanoid Triterpene from Leaves of *Lansium domesticum* Novel Skin-Tumor Promotion Inhibitor. *Tetrahedron Lett.*, 30:41, 5615-18.
- Nuttal SL, Dunne F, Kendal MJ, Martin U. 1999. Age-independent oxidative stress in elderly patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Q J Med* 1999;92:33-8.
- ¹⁹ Oprescu, Andrei, dkk. 2007. Free Fatty Acid Induced Reduction in Glucose-Stimulated Insulin Secretion : Evidence for a Role of Oxidative Stress In Vitro and In Vivo. *Diabetes Journal* 2007; 56: 2927–2937.
- PERKENI. 2006. *Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Mellitus Tipe 2 di Indonesia*. PERKENI.
- Porth, C.M. 2006. *Essentials of Pathophysiology*. Lippincott Williams & Wilkins : 565-569
- Powers, A. C., DM. In: Dennis L. K., Anthony S. F., Dan L. L., Eugen B., Stephen L. H., J. Larry Jameson (Eds.). 2005. *Harrison's Principles of Internal Medicines*, Vol. 2, USA: McGraw-Hil.
- Pulok KM, Kuntal M, Kakali M, Peter JH. 2006. Leads from Indian medicinal plants with hypoglycemic potentials. *J Ethnopharmacol* 106: 1–28.

- Rahbani-Nobar ME, 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* 1999;12(4):109-14.
- ⁴ Rujianto, Ahmad. 1997. Pengendalian Glukosa pada Tingkat Seluler. *Majalah Kedokteran Unibraw* Vol. XIII No. 3, 97-101.
- ³ Sandhar, H.K., B. Kumar, S. Prashes, P. Tiwari, M. Salhan, P. Sharma. 2011. A Review Of Phytochemistry And Pharmacology Of Flavonoids. *Internationale Pharmaceutica Scientia* Jan-Mar 2011 Vol 1 Issue 1.
- Sandya, Thatipamula Rani, Samala Sujatha and Ciddi Veeresham. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Interaction of Curcumin with Glimepiride in Normal and Diabetic Rats. *Pharmacognosy Communications* Volume 2 | Issue 3 | Jul-Sep 2012.
- Schmitz, Gery, Hans Lepper & Michael Heidric. 2009. *Farmakologi dan toksikologi* (Edisi 3), EGC : Penerbit Buku Kedokteran.
- Sengupta, Pallav. 2011. Review, A Scientific Review of Age Determination for a Laboratory Rat: How Old is it in Comparison with Human Age ? *Biomedicine International Biomedicine International* 2011; 2: 81-89.
- Shargel L., Wu S.P., and Yu A.B.C., 2005, *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, 5th ed., McGraw-Hill Companies Inc., New York.
- Shimabukuro, M., Higa, N., Chinen, I., Yamakawa, K. and Takasu, N. (2006). Effects of a single administration of acarbose on postprandial glucose excursion and endothelial dysfunction in type 2 diabetic patients: a randomized crossover study, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 91: 837-842.
- Silalahi J. 2002. Senyawa polifenol sebagai komponen aktif yang berkhasiat dalam teh. *Majalah Kedokteran Indonesia* 52 (10) : 361-4.
- Singh J, Cumming E, Manoharan G, Adeghate E. Medicinal Chemistry of the Anti-Diabetic Effects of *Mamordica charantia*: Active constituents and modes of actions. *The Open Medicinal Chemistry. Journal*. 2011 ;5(2): 70-77.
- Soesilowati S. Diabetic neuropathy: pathogenesis and treatment. *Acta Medica Indonesiana* 2003; 35(1):27-34.
- Stefek, N. 2011. Natural flavonoid as prosential multifungsional agents in prevention of diabetic cataract. *Interdiseip Toxicol* Vol 4(2); 69-77.
- Suharmiati. 2003. Pengujian Bioaktivitas Antidiabetes Mellitus Tumbuhan Obat. *Cermin Dunia Kedokteran* (140): 8,12.

- Suherman, Suharti, K. 2007. *Insulin dan Antidiabetik Oral. Dalam: Farmakologi Dan Terapi*, Fakultas Kedokteran UI Edisi 5. Balai Penerbit FKUI, Jakarta : 485
- Suryohudoyo, P. 2007. *Kapita Selekta Ilmu Kedokteran Molekuler*. CV Sagung Seto, Jakarta.
- Szkudelski, T. 2001. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in cells of the rat pancreas. *Physiol. Res.* 50: 536-546.
- Turner dan Bagnara. 1976. *Endokrinologi Unum Edisi 6*. Yogyakarta: Airlangga University Press.
- Trilaksani, W. 2003. Antioksidan: Jenis, sumber, mekanisme kerja dan peran terhadap kesehatan, laporan penelitian IPB, Bogor.
- Trinity. 2009. *Pancreatic Hormones and Metabolic Regulation*. [Online] Diakses dari <http://www.trinity.edu/lespey/biol3449/lectures/lect10/lect10.htm>. [10 Oktober 2012].
- Ueno Y, Kizaki M, Nakagiri R, Kamiya T, Sumi H, Osawa T. 2—2. Dietary glutathione protects rats from diabetic nephropathy and neuropathy. *J Nutr* 2002;132:897-900.
- Venkataraman, K. 1972. Wood Phenolic in The Chemotaxonomy of The Moraceae, *Phytochemistry*, Vol. 11, page 1571-1586.
- Verheij, E.W.M., dan R.E. Coronel. 1992. Edible fruits and nuts. *Lansium domesticum* Correa. Plant Resources of South-East Asia. No: 2. Prosea Bogor Indonesia.
- Vidyasagar, Nikhil C, Rabindra K Nanda. 2012. Synthesis of some flavonoid derivatives and study of their antioxidant and in vivo antidiabetic activity contemporary investigations and observations in pharmacy. *J Pharmacy* 2012, 1(1), 9-18.
- Widiyati, Eni. 2006. Penentuan adanya senyawa triterpenoid dan uji aktifitas Biologi pada beberapa spesies tanaman obat tradisional masyarakat pedesaan Bengkulu. *Jurnal gradien*, 2, 116-122.
- Widowati, Wahyu. 2008. Potensi Antioksidan sebagai Antidiabetes. *Jurnal Kedokteran Maranatha*, 2 (7): Hal. 193 – 202.
- Widyastuti, Y.E. dan Regina K. 2000. *Duku: Jenis dan Budaya*. Penebar Swadaya Jakarta.

- ¹ Wilcox, Gisela. Insulin and Insulin Resistance. 2005. *Clin Biochem Rev*. 2005 May; 26(2): 19–39Winarno PG. 2008. *Kimia Pangan dan Gizi*. Bogor: M-BRIO Press.
- ⁴ Wiyono P dan Shinta M. 2004. Glimepiride: Generasi Baru Sulfonilurea Subag Endokrinologi dan Metabolik. Ilmu Penyakit dalam FK UGM. RS dr. Sardjito, Yogyakarta. *DEXAMEDIA*, No. 2, Vol. 17, April-Juni 2004.
- Yapp, D.T.T. and S.Y. Yap. 2002. *Lansium domesticum*: skin and leaf extracts of this fruit interrupt the lifecycle of *Plasmodium falciparum*, and are active towards a chloroquine-resistant strain of the parasite (T9) in vitro. *Journal of Ethnopharmacology* 85:145-50.
- Yasa IWPS, Suastika K, Djelantik AAOS dan Astawa INM. 2007. Hubungan Positif antara Ulkus Kaki Diabetik dengan Presentase Sel Bermarkanah CD4+ Pembawa Malondialdehid. *Jurnal UNUD*: 2007.
- Yuriska. 2009. *Efek aloksan terhadap kadar glukosa darah tikus Wistar*, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

Lampiran 1
Dokumentasi Penelitian

Eksstraksi Biji Duku (*Lansium domesticum C*)



Gambar Buah Duku



Gambar Biji Duku



Gambar Biji Duku Kering



Gambar Serbuk Biji Duku



Macerasi Biji Duku dengan Etanol



Desitilasi Biji Duku

Hasil Uji Kualitatif Fitokimia Ekstrak Biji Duku



Gambar Ekstrak Kental Biji Duku



Hasil Uji Hidroquinon-Flavonoid-Saponin-Tanin

Perawatan Tikus di Animal House FK Unsr



Pengukuran Kadar Glukosa Darah



Pemberian Bahan Uji Kepada Tikus



Induksi Aloksan secara Intraperitoneal



Bahan Uji yang Digunakan



Glimepiride



Aloksan Monohidrat



Ekstrak Biji Duku

Pembuatan Bahan Uji Berbagai Dosis



Alat yang Digunakan Selama Penelitian



Accu-Chek Active



Timbangan Digital



Gunting



Sonde Lambung



Disposable Syringe





UNIVERSITAS SRIWIJAYA
FAKULTAS KEDOKTERAN

Zona F, Gedung I, Kampus Unri Indralaya, OL, 30662, Sumatra Selatan, Indonesia, Tel.0711-580277
atau Jl. Dr. Moh. Ali Komp.RSMH Palembang 30126, Indonesia, Tel.0711-352342, Fax.0711-373438,
email: fakf.k.unri.ac.id

Rumah Sakit Umum Pusat Mohammad Hoesin dan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya
Mohammad Hoesin Central General Hospital and Faculty of Medicine Sriwijaya University

Komisi Etik Penelitian Kesehatan
Health Research Review Committee

SERTIFIKAT PERSETUJUAN ETIK
ETHICAL APPROVAL CERTIFICATE
No. 454/kepkramhfkunri/2014

Komisi Etik Penelitian Kesehatan Rumah Sakit Umum Pusat Mohammad Hoesin Hospital dan
Health Research Review Committee of Mohammad Hoesin Central Hospital and

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, Palembang, Indonesia.
Faculty of Medicine, Sriwijaya University, Palembang Indonesia

berdasarkan penilaian terhadap proposal penelitian, dengan judul:
based on the review on research proposal, entitled:

Potensi Efek Hipoglikemik Ekstrak Biji Duku (*Lansium domesticum Corr*) pada Ticus (*Rattus norvegicus*) Diabetes yang di Induksi Aloksan
The Potential Hypoglycemic Effect of (*Lansium domesticum Corr*) Seed Extract on Alloxan Induced Diabetic Rats

atas usulan peneliti:
proposed by the researcher:

Iche Andriyani Liberty

dari Bagian Biomedik
from the Department of Biomedik

dengan mengacu pada Pedoman Nasional Etik Penelitian Kesehatan beserta suplmentnya
referring to National Ethical Guidelines on Health Research and its Supplements

dengan ini menyatakan bahwa penelitian kesehatan tersebut
hereby declares that the proposed health research is

tavak etik; dan disetujui untuk dilaksanakan di lingkungan
ethically liable; and is approved to be carried out within

Rumah Sakit Mohammad Hoesin dan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya
Mohammad Hoesin General Hospital and Faculty of Medicine Sriwijaya University

Palembang, 23 Januari 2014

dr. Erial Bahar, Msc
Ketua Tim Penilaian
Team Leader of the Reviewer

Prof. dr. Hennansyah, SpPD-KR
Ketua Komisi
Head of the Committee



PEMERINTAH KOTA BANDUNG
DINAS PERTANIAN DAN KETAHANAN PANGAN

Jl. Arjuna No. 45 Telp. (022) 6015102 Fax. 6015975 Bandung 40174

SURAT KETERANGAN KESEHATAN HEWAN

ANIMAL HEALTH CERTIFICATE

No. 524.3/V/CDV -Dispertapa/2013

berikut tanda tangan di bawah ini Drh. Sudarmadi Dokter Hewan Dinas Pertanian dan Ketahanan Pangan Kota Bandung
The undersigned
Signature
is by certify

Veterinarian

pada hari ini Kamis Tanggal 28 November 2013
on this day date
nih memeriksa hewan seperti disebut di bawah :
examined the following animal(s)

No.	Jenis Hewan Species	Bangsa Breed	Jumlah Total	Jenis Kelamin Sex		Umur Age	Tanda-tanda Special sign	Ket Remark
				Jantan Male	Betina Female			
1.	Tikus	Wistar	52 Ekor	52 Ekor	-	10 Minggu	Putih	Sehat

di temukan hewan tersebut sehat dan bebas dari penyakit berupa menular
and found that the above mentioned animal(s) healthy and free from contagious disease
ketemuan :

Record

nama Pemilik

: Ir. Aam Kamal

wner's Name

: Jl. Mami I No. 18, Tegalega – Kota Bandung

namat Pemilik

: Kota Bandung – Jawa Barat

wner's Address

arah Asal

: Icha Andriyani L,Sr; Hidayati/ Intan Amalia/Romisa Wardana

arah Tujuan

: Biomedik Farmakologi Kedekteran – Unair

ace of Destination





PEMERINTAH KABUPATEN OGAN KOMERING ILIR
DINAS PERTANIAN

Jalan Kantor Pos Nomor 21 Kayuagung 30614
Telp/Fax (0712) 321 729 e-mail: dinas.pertanian@kaboki.go.id

: 521 / 141 / D.Perta-OKI / 2013

:
Permohonan Identifikasi
Nama Spesies Tanaman
Duku

Kayuagung, 12 Februari 2014

Kepada Yth,
Kepala Unit Pelaksana Teknis
Dinas Pertanian
Kecamatan Tanjung Lubuk.

Di -

T e m p a t

Menindaklanjuti surat Unvirsitas Sriwijaya Fakultas Kedokteran
Program Studi Biomedik Nomor : 064/UN9.1.4/BM/KM /2014 tanggal 29 Januari 2014.
Perihal Permohonan Identifikasi Nama Spesies Tanaman Duku An. Iche Andriyani Liberty
dkk, maka dengan ini mengharapkan bantuan Saudara untuk memberikan informasi
tentang nama-nama spesies tanaman duku yang terdapat di wilayah Desa Jambu Ilir
Kecamatan Tanjung Lubuk.

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

a.n. Kepala Dinas Pertanian Kab. OKI
Kepala Bidang
Bina Produksi Hortikultura

Sri Hartati, BA
Pembina
NIP. 19610719 198003 2 001



PEMERINTAH KABUPATEN OGAN KOMERING ILIR
UPTD DINAS PERTANIAN KECAMATAN TANJUNG LUBUK
Alamat : Jln. Komering Km. 32 Kode Pos 30671

Nomor : 521/43/D.Perta-OKI/2014
Lampiran : -
Perihal : Permohonan Identifikasi
Nama Spesies Tanaman Duku

Tanjung Lubuk, 15 Maret 2014

Kepada Yth,
Bapak Kepala Dinas Pertanian
Kab. Ogan Komering Ilir
di.

Tempat.

Memindaklanjuti Surat Universitas Sriwijaya Fakultas Kedokteran Program Studi Biomedik Nomor : 064/UN914/BM/KN/2014 tanggal 29 Januari 2014, perihal seperti yang tersebut diatas, maka dengan ini kami sampaikan Tanaman Duku di Dusun Jambu Ilir Kecamatan Tanjung Lubuk sebagai berikut :

Duku (*Lansium domesticum* Corr)
Kingdom : Plantae
Divisi : Spermatophyta
Sub. Divisi : Angiospermae
Kelas : Dicotyledonae
Ordo : Meliaceae
Familii : Meliaceae
Genre : Angios
Spesies : *Lansium domesticum* Corr
Varietas : 1. Duku Palembang
 2. Duku Rasuan

Demikian kami sampaikan untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.



SARASWATI
NIP. 19590811 198507 1 011



LABORATORIUM PUSAT STUDI BIOFARMAKA
LPPM - INSTITUT PERTANIAN BOGOR
Jl. Taman Kencana No. 03 Bogor 16151
Telp/Fax: +62-251-8373561 / +62-251-8347525;
website: www.biofarmaka.or.id; Email: bfarmaka_ipb@gmail.com

LAPORAN HASIL UJI

No. (sertifikat) 405.001/LPSB IPB/II/14

No Order : 001/II
Nama / Instansi : Iche Andriyani Liberty
Alamat : Jl Dr Moh Ali Komplek RSUP Palembang 30126
Jenis analisis : Fitokimia
Tanggal Terima : 03 Februari 2014
Tanggal pengujian : 11 Februari 2014

Nama Sampel	Identitas & keadaan sampel	Parameter	Hasil	Satuan	Teknik Analisis
AquaHerb	Padatan	Fitokimia:			Visualisasi Warna
		Wagner	negatif	-	
		Alkaloid	negatif	-	
		Mayer	negatif	-	
		Dragendorf	negatif	-	
		Steroid	negatif	-	
		Flavonoid	positif	-	
		Tanin	negatif	-	
		Saponin	positif	-	
		Triterpenoid	positif	-	
		Hidroquinon	negatif	-	

Keterangan:

Bogor, 13 Februari 2014
Manajer Operasional, *Rudi*

Rudi Heryanto, MSi
NIP. 19760428 200501 1002

POLYANA MED
Jl. Dendam Rambang Utama 138 Palembang
062-711-711390 Fax.062-711-713242

TANDA TERIMA

No : Q05/TT/PGSAV/2014
Palembang, 27 Januari 2014

Saya, Sri Hidayah
Nikmati Kesehatan
Jl. Sultan Syarif Kasim II Palembang 3012C
Ibu Romaria, Sri Hidavati, dan Iche Andriyani Liberty

objek dapat diterima :

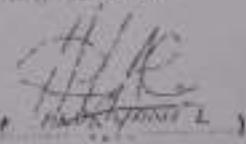
- 1 Gram Wor king Standard Glimepiride
- 1 Gram Verc dog Standard Glikatid
- 1 Gram Wor king Standard Repaglinide

atasan : Sumbangsih untuk penelitian hasil mahasiswa Program Studi Farmasi Fisik Kliniknya "Ibu

- Sri Hidayah (NIM : 04122511023)
"Eks Ekstrak Biji Durian (Lansium domesticum Cor) Terhadap Urinasi Tirus (Rattus norvegicus) Diabetes Yang Didukung Alkalan"
- Romaria Wardana (NIM : 04122511008)
"Eks Ekstrak Biji Durian (Lansium domesticum Cor) Terhadap Bantuan Glukosa Tirus Pulu (Rattus norvegicus) Mengurangi Yang Didukung Alkalan"
- Iche Andriyani Liberty (NIM : 04122511043)
"Potensi Efek Hippokampus Estriol BZ, Nitro Clenbuterol, L-Arginine, Caffeine, dan Glucagon Mengontrol Diabetes Yang Didukung Alkalan"

untuk itu titah untuk dapat disampaikan sebagai berikut ini tentang
hasil riset penelitian dan kerjanya

Masih banyak


(Iche Andriyani Liberty)

titah Romaria


titah Romaria

14%
SIMILARITY INDEX

15%
INTERNET SOURCES

3%
PUBLICATIONS

5%
STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

- | | | |
|----------|---------------------------------|------------|
| 1 | aulanni.lecture.ub.ac.id | 1 % |
| | Internet Source | |
| 2 | edoc.pub | 1 % |
| | Internet Source | |
| 3 | jurnal-pharmaconmw.com | 1 % |
| | Internet Source | |
| 4 | zh.scribd.com | 1 % |
| | Internet Source | |
| 5 | repository.unand.ac.id | 1 % |
| | Internet Source | |
| 6 | metode1.blogspot.com | 1 % |
| | Internet Source | |
| 7 | digilib.unimus.ac.id | 1 % |
| | Internet Source | |
| 8 | repository.usu.ac.id | 1 % |
| | Internet Source | |
| 9 | www.slideshare.net | 1 % |
| | Internet Source | |

10	eprints.uns.ac.id Internet Source	1 %
11	ojs.jmolekul.com Internet Source	1 %
12	Submitted to Sriwijaya University Student Paper	1 %
13	www.scribd.com Internet Source	1 %
14	sinta.unud.ac.id Internet Source	1 %
15	benbayu.files.wordpress.com Internet Source	1 %
16	media.neliti.com Internet Source	1 %
17	perhipba2014.fk.uns.ac.id Internet Source	1 %
18	www.repository.uinjkt.ac.id Internet Source	1 %
19	dokumen.tips Internet Source	1 %

Exclude quotes On

Exclude matches < 1%

Exclude bibliography On

