

TESIS

**UJI EFEKTIVITAS ANTIHIPERGLIKEMIK EKSTRAK ETHANOL 96%
DAUN SIRSAK (*Annona muricata L.*) PADA MUS MUSCULUS YANG
DIINDUKSI DENGAN STREPTOZOTOCIN**

**ANTIHYPERGLYCEMIC EFFECTIVENESS TEST OF 96% ETHANOL
EXTRACT OF SOURSOP LEAVES (*Annona muricata L.*) ON MUS
MUSCULUS INDUCED BY STREPTOZOTOCIN**

NUR FADHILLAH KHALID

P062181024



PROGRAM PASCASARJANA

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2020

UJI EFEKTIVITAS ANTIHIPERGLIKEMIK EKSTRAK ETHANOL 96%
DAUN SIRSAK (*Annona muricata L.*) PADA MUS MUSCULUS YANG
DIINDUKSI DENGAN STREPTOZOTOCIN

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Magister

Program studi

Ilmu Biomedik/Farmakologi

Disusun dan diajukan oleh :

NUR FADHILLAH KHALID

P062181024

Kepada

PROGRAM PASCASARJANA

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2020

TESIS

UJI EFEKTIVITAS ANTIHIPERGLIKEMIK EKSTRAK ETHANOL 96% DAUN SIRSAK (*Annona muricata L.*) PADA MUS MUSCULUS YANG DIINDUKSI DENGAN STREPTOZOTOCIN

Disusun dan diajukan oleh :

NUR FADHILLAH KHALID

Nomor Pokok P062181024

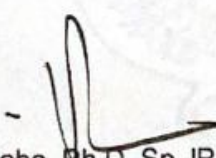
Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis

Pada tanggal 21 Desember 2020

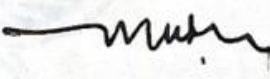
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui,

Komisi Penasehat


Prof. dr. Peter Kabo, Ph.D, Sp.JP, Sp.FK


Ketua


Prof. Dr. M. Natsir Djide, M.Si, Apt

Anggota

Ketua Program Studi

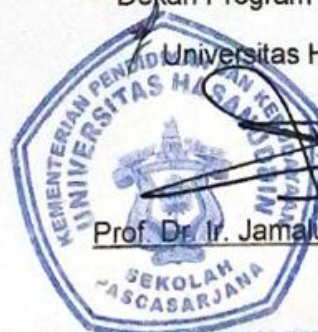
Ilmu Biomedik


Dr. dr. Ika Yustisia, M.Sc

Dekan Program Pascasarjana

Universitas Hasanuddin


Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc



PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Nur Fadhillah Khalid

NIM : P062181024

Program Studi : Ilmu Biomedik

Konsentrasi : Farmakologi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 21 Desember 2020

Yang menyatakan,



Nur Fadhillah Khalid

PRAKATA

Assalamu Alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT yang senantiasa melimpahkan rahmat, taufik dan hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan hasil penelitian ini. Tak lupa pula salam dan shalawat penulis haturkan kepada Nabiullah Muhammad SAW beserta keluarga beliau. Penulisan ini merupakan salah satu persyaratan dalam rangka penyelesaian Program Magister S2 pada Pascasarjana Ilmu Biomedik Kosentrasi Farmakologi Universitas Hasanuddin Makassar. Penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada berbagai pihak yang telah memberikan bantuan baik moril maupun materil langsung atau tidak langsung. Oleh karena itu dengan rasa hormat penulis mengucapkan terima kasih kepada:

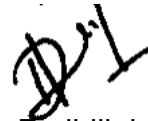
1. Rektor dan Direktur Pascasarjana Universitas Hasanuddin atas kesediannya menerima penulis sebagai peserta pendidikan di Program Pascasarjana Universitas Hasanuddin.
2. Dr. dr. Ika Yustisia, M.Sc selaku Ketua Program Studi Ilmu Biomedik Universitas Hasanuddin yang senantiasa memantau kelancaran pendidikan penulis.
3. Prof dr. Peter Kabo Ph.D Sp.FK Sp.JP selaku Ketua Komisi Penasehat dan Prof. Dr. M. Natsir Djide, M.Si, Apt selaku Sekretaris Komisi Penasehat yang telah meluangkan waktu untuk memberi bimbingan, arahan dan nasehat kepada penulis

4. Dr. Yulia Yusrini Djabir, S.Si., M.Biomed.Sc., Apt, Prof. Dr.Rosdiana Natsir, Ph.D dan Dr. dr. Ika Yustisia, M.Sc selaku penguji yang telah memberikan banyak masukan dan perbaikan tesis ini.
5. Guru-guru kami selama membina ilmu di program studi Ilmu Biomedik yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah berupaya memberikan bimbingan dan pelajaran agar menjadikan penulis mempunyai ilmu pengetahuan mengenai biomedik khususnya bidang farmakologi menjadi lebih terarah dan berkualitas.
6. Semua teman sejawat Magister S2 pada Pascasarjana Ilmu Biomedik Kosentrasi Farmakologi atas bantuan, kebersamaan dan kerjasama yang baik selama penulis menjalani pendidikan.
7. Pegawai laboran yang memberikan banyak bantuan selama berjalannya penelitian ini, diantaranya Kak Dewi, Kak Anto dan Kak Abdi

Tak lupa ucapan terima kasih yang tulus juga penulis sampaikan kepada kedua orang tua tercinta Ayahanda H.Idham Khalid,S.H , Ibunda Hj.Rahmania Ali, S.E serta teruntuk Suamiku tercinta Bangkit Pratama,S.STP,M.M yang senantiasa mendukung dalam doa, memberikan dorongan dan semangat yang sangat berarti bagi penulis selama mengikuti pendidikan. Ucapan terimakasih juga penulis sampaikan kepada saudara tercintaku dr.A.Alamanda Irwan dan dr.Sigit Dwi Pramono yang selalu menemani dan mendukung penulis menyelesaikan program pendidikanserta semua pihak yang tidak sempat penulis sebutkan satu persatu.

Dan akhirnya penulis berharap semoga tulisan ini dapat memberikan manfaat bagi perkembangan Magister S2 pada Pascasarjana Ilmu Biomedik Kosentrasi Farmakologi di masa mendatang. Tak lupa penulis mohon maaf untuk hal-hal yang tidak berkenan dalam penulisan ini karena penulis menyadari sepenuhnya bahwa penulisan ini masih jauh dari kesempurnaan.

Makassar, 21 Desember 2020



Nur Fadhillah Khalid

ABSTRAK

NUR FADHILLAH KHALID, *Uji Efektivitas Antihiperglikemik Ekstrak Ethanol 96% Daun Sirsak (Annona Muricata L.) pada Mencit Putih yang diinduksi dengan Streptozotocin (dibimbing oleh Peter Kabo dan Natsir Dijde).*

Tanaman sirsak menyebar di pelosok Indonesia serta banyak dimanfaatkan masyarakat sebagai obat herbal untuk berbagai macam penyakit, diantaranya sebagai antidiabetes. Penelitian ini bertujuan mengetahui efektivitas antihiperglikemik ekstrak ethanol 96% daun sirsak pada mencit yang diinduksi dengan streptozotocin dan membandingkan efeknya dengan metformin dan insulin aspart.

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan desain *cross-sectional*, teknik sampling secara acak yang dilakukan di Laboratorium Fitokimia Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin dan di Laboratorium Hewan FK UMI pada 17 Februari-03 Maret 2020. Sebanyak 24 ekor mencit yang diinduksi streptozotocin dibagi menjadi enam kelompok, tiga kelompok diantaranya menerima ekstrak ethanol 96% daun sirsak dalam berbagai dosis dan tiga kelompok lainnya menjadi kelompok kontrol. Pembuatan ekstrak menggunakan proses maserasi dan untuk mendapatkan gula darah puasa (GDP) menggunakan metode *point of care testing* (POCT).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa rata-rata kadar GDP menurun dengan peningkatan dosis, 5 g/kgBB= 128.67 mg/dl, 10 g/kgBB= 114 mg/dl, 15 g/kgBB= 98.67 mg/dl dengan nilai $p=0,000$ berdasar uji Repeated Anova. Jika dibandingkan dengan kontrol positif 1 (metformin) penurunan nilai GDP sebesar 70.67 mg/dl, lebih baik dibanding kelompok yang menerima ekstrak daun sirsak. Pada subjek kontrol positif 2 (insulin aspart) nilai kadar GDP tetap tinggi yaitu 473 mg/dl. Kesimpulan, ekstrak ethanol 96% daun sirsak efektif menurunkan kadar glukosa darah puasa pada mencit.

Kata Kunci : Antihiperglikemik, Daun sirsak, Ekstrak ethanol, Streptozotocin

ABSTRACT

NUR FADHILLAH KHALID, *Antihyperglycemic Effectiveness Test of 96% Ethanol Extract of Soursop Leaves (Annona Muricata L.) on Mus musculus Induced by Streptozotocin* (supervised by Peter Kabo and Natsir Dijde).

Annona muricata L. is widely known throughout Indonesia as having great potentials as an antidiabetic agent. This study aimed to evaluate the antihyperglycemic effectiveness of 96% ethanol extract from soursop leaves and compares its effects to metformin and insulin aspart injection as antidiabetic agents.

This was a cross-sectional experimental study with random sampling approach which was performed at Phytochemistry Laboratory, Faculty of Pharmacy, Hasanuddin University and at Animal Lab of Medical Faculty of UMI, Indonesia, from February 17 to March 3, 2020. Twenty-four *Mus musculus* subjects induced by streptozotocin were divided into six groups, three of which received 96% ethanol extract of soursop leaves in various doses and the other groups became the control group. The extract was produced using the maceration process. The fasting blood sugar level was measured using the point of care testing (POCT) method, and data collected were then analyzed using a univariate approach.

Results showed that the average fasting blood glucose level (FBG) was decreasing with increasing doses (5 g/kgBW= 128.67 mg/dl, 10 g/kgBW= 114 mg/dl and 15 g/kgBW= 98.67 mg/dl with p-value of 0,000 based on Repeated Anova. When compared to the positive control 1 (metformin), the decrease in FBG level in this control group (70.67 mg/dl) was better than in the group that received ethanol extract from Annona muricata L. In subjects in positive control 2 (insulin aspart), the average FBG level remained high, which was 473 mg/dl. In conclusion, 96% ethanol extract of Annona muricata L. effectively lowers fasting blood glucose on *Mus musculus*.

Keywords: Antihyperglycemic, Ethanol Extract, Soursop leaves, Streptozotocin.

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGAJUAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	iv
PRAKATA	v
ABSTRAK	vii
<i>ABSTRACK</i>	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
BAB I PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	5
C. Tujuan Penelitian	6
D. Manfaat Penelitian	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
A. Tinjauan Umum tentang Sirsak	8
B. Tinjauan Umum tentang Flavonoid, Alkaloid dan Tanin	13
C. Tinjauan Umum tentang Diabetes Mellitus	18
D. Tinjauan Umum tentang Streptozotocin	35
E. Tinjauan Umum tentang Ekstrak dan Metode Ekstraksi	37

F. Nilai Glukosa Normal pada Mencit (<i>Mus musculus</i>)	43
G. Kerangka Teori	44
H. Kerangka Konsep	45
I. Hipotesis	46
BAB III METODE PENELITIAN	
A. Desain Penelitian	47
B. Waktu dan Lokasi Penelitian	47
C. Populasi dan Sampel	47
D. Kriteria Seleksi	49
E. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	49
F. Instrumen Penelitian	51
G. Prosedur Kerja	52
H. Instrumen Pengumpul Data	53
I. Analisis Data	56
J. Alur Penelitian	56
K. Etika Penelitian	57
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	
A. Hasil Penelitian	58
B. Pembahasan	72
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	
A. Kesimpulan	84
B. Saran	85
DAFTAR PUSTAKA	86

DAFTAR TABEL

Nomor	Halaman
1. Klasifikasi Diabetes Mellitus	20
2. Kriteria Diagnostik untuk Diabetes	26
3. Obat Antihiperglikemik Oral	31
4. Jenis-jenis insulin	34
5. Pelarut yang digunakan untuk ekstraksi zat aktif	39
6. Nilai Glukosa Darah Mencit	43
7. Nilai Glukosa Darah Puasa <i>Mus musculus</i>	58
8. Statistik Deskriptif Gula Darah Puasa Hewan Uji	63
9. Analisis Repeated Anova (Tests of Within-Subjects Effects)	64
10. Berat badan <i>Mus musculus</i>	65
11. Statistik Deskriptif Berat badan Hewan Uji	70
12. Analisis Repeated Anova (Tests of Within-Subjects Effects)	71

DAFTAR GAMBAR

Nomor	Halaman
1. Morfologi Daun Sirsak (<i>Annona muricata</i> Linn).	10
2. Klasifikasi Kelas dan Sub Kelas Flavonoid beserta Sumber	14
3. Representasi Kumulatif Flavonoid dalam berbagai bioaktivitas, kesehatan manusia dan agrikultur	15
4. Alur diagnostik DM	27
5. Nilai rata-rata GDP <i>Mus musculus</i> dalam tiga waktu pengukuran pada kelompok P1 (Ekstrak Daun sirsak dosis 5 g/kgBB).	59
6. Nilai rata-rata GDP <i>Mus musculus</i> dalam tiga waktu pengukuran pada kelompok P2 (Ekstrak Daun sirsak dosis 10 g/kgBB).	59
7. Nilai rata-rata GDP <i>Mus musculus</i> dalam tiga waktu pengukuran pada kelompok P3 (Ekstrak Daun sirsak dosis 15 g/kgBB).	60
8. Nilai rata-rata GDP <i>Mus musculus</i> dalam tiga waktu pengukuran pada kelompok K+1 (Metformin).	61
9. Nilai rata-rata GDP <i>Mus musculus</i> dalam tiga waktu pengukuran pada kelompok K+2 (Insulin Aspart).	61
10. Nilai rata-rata GDP <i>Mus musculus</i> dalam tiga waktu pengukuran pada kelompok K- (Pakan Biasa).	62
11. Nilai rata-rata berat badan <i>Mus musculus</i> dalam tiga waktu pengukuran pada kelompok P1 (Ekstrak Daun sirsak dosis 5 g/kgBB).	66
12. Nilai rata-rata berat badan <i>Mus musculus</i> dalam tiga waktu pengukuran pada kelompok P2 (Ekstrak Daun sirsak dosis 10 g/kgBB).	66

13. Nilai rata-rata berat badan *Mus musculus* dalam tiga waktu pengukuran pada kelompok P3 (Ekstrak Daun sirsak dosis 15 g/kgBB). 67
14. Nilai rata-rata berat badan *Mus musculus* dalam tiga waktu pengukuran pada kelompok K+1 (Metformin). 68
15. Nilai rata-rata berat badan *Mus musculus* dalam tiga waktu pengukuran pada kelompok K+2 (Insulin aspart). 68
16. Nilai rata-rata berat badan *Mus musculus* dalam tiga waktu pengukuran pada kelompok K- (Pakan biasa). 69
17. Mekanisme kerja molekuler metformin 77

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor	Halaman
1. Skema Kerja	93
2. Perhitungan Dosis	94
3. Dokumentasi Penelitian	96
4. Hasil Analisis Data	103

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Sejak dahulu kala Indonesia dikenal sebagai negara yang memiliki spesies tumbuhan yang beranekaragam, sehingga nenek moyang kita telah mengetahui berbagai jenis tumbuhan yang dapat digunakan dalam pengobatan tradisional. Tanaman obat sejak dahulu telah menjadi penyokong utama kesehatan manusia. Terdapat sekitar 75% tumbuhan yang digunakan oleh penduduk bumi untuk mengobati berbagai penyakit. (Salempa, P., 2016)

Sirsak (*Annona muricata L.*) adalah tanaman buah yang berasal dari berbagai negara diantaranya, Amerika Selatan, Amerika Tengah dan Karibia. Buah sirsak memiliki rasa yang manis namun sedikit asam sehingga sering digunakan untuk bahan jus buah. (Sumantri,dkk., 2014)

Daun sirsak adalah tanaman obat yang banyak terdapat di sekitar kita. Tanaman ini dapat tumbuh dimana saja, termasuk pekarangan rumah maupun lahan umum lainnya. Tanaman sirsak (*Annona muricata L.*) memiliki kandungan seperti alkaloid, flavonoid, karbohidrat, minyak esensial, glikosida jantung, saponin, tanin, fitosterol, terpenoid, dan protein. (Agu,KC.,Okolie PN., 2017; Hasmila,dkk., 2019)

Daun sirsak digunakan secara meluas dan turun-temurun sebagai obat herbal untuk mengobati hipertensi, penyakit kulit, rematik, batuk flu, antidiabetik dan antikanker. Pada daun sirsak, senyawa yang diduga

memiliki khasiat antidiabetes adalah alkaloid, flavonoid dan tanin (Salempa, P., 2016; Aba, P.E., Asuz I.U., 2018; R. Bhardwaj et al, 2019)

Hormon yang mengatur keseimbangan kadar gula dalam darah disebut sebagai insulin. Kondisi yang menggambarkan tingginya kadar glukosa dalam darah yang melebihi batas normal disebut sebagai hiperglikemia. Hiperglikemia merupakan salah satu tanda khas penyakit diabetes mellitus (DM). Walaupun demikian, hiperglikemia dapat juga ditemukan pada beberapa kondisi misalnya pankreatitis, hipertiroidisme, sindrom cushing dan tumor yang menghasilkan hormon tertentu seperti glucagonoma dan pheochromocytoma. (Soelistijo, 2015)

Diabetes mellitus terbagi menjadi beberapa jenis diantaranya DM tipe 1, DM tipe 2, DM gestasional dan DM tipe lainnya. DM tipe 1 terjadi akibat ketidakmampuan sel beta pankreas memproduksi hormon insulin (*insulin-dependent atau juvenile/childhood-onset diabetes*) sedangkan DM tipe 2 terjadi akibat penggunaan hormon insulin yang tidak efektif bagi tubuh (*non insulin-dependent atau adult-onset diabetes*) akibat gangguan fungsi insulin (resistensi insulin) dan atau penurunan sekresi insulin dari sel beta pankreas. Diabetes mellitus tipe 2 merupakan 90 % dari seluruh diabetes. (Kementerian Kesehatan RI, 2014; Ndraha, 2014; Soelistijo, 2015)

Berbagai komplikasi dapat terjadi pada DM yang tidak terkontrol, diantaranya komplikasi metabolik akut dan kronik. Pada komplikasi kronik dapat terjadi secara makroangiopati maupun mikroangiopati. Banyak komplikasi kronik yang dapat terjadi pada DM tipe-2, dan sebagian besar

mengenai organ vital yang dapat berakibat fatal, seperti neuropati, nefropati, retinopati, penyakit jantung koroner, stroke, hipertensi dan sebagainya, oleh karena itu diperlukan tatalaksana DM tipe-2 yang optimal. Penatalaksanaan dan pengelolaan DM disusun sebagai 4 pilar oleh Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan DM tipe 2 di Indonesia, antara lain: edukasi, terapi gizi medis, latihan jasmani dan intervensi farmakologis. (Ndraha, 2014)

Menurut WHO (*World Health Organization*) diperkirakan terdapat peningkatan kasus DM di Indonesia dari 8,4 juta kasus pada tahun 2000 menjadi 21,3 juta pada tahun 2030. Menurut IDF (*International Diabetes Federation*) akan terdapat peningkatan jumlah penyandang DM di Indonesia dari 9,1 juta pada tahun 2014 menjadi 14,1 juta pada tahun 2035. (Wahyuni, dkk., 2015; Ratya, A., 2014; Adewole, Martins, 2006)

Berdasarkan hasil Riskesdas tahun 2013, didapatkan prevalensi diabetes di Sulawesi Selatan yang terdiagnosis 1,6 persen. Adapun urutan tertinggi sebagai berikut: Kabupaten Pinrang, Kota Makassar, Kabupaten Toraja Utara dan Kota Palopo. (Dinas Kesehatan Provinsi Sulawesi Selatan, 2015)

Pada tahun 2014, berdasarkan data survailans penyakit tidak menular bidang P2PL Dinas Kesehatan Provinsi Sulawesi Selatan terdapat kasus baru diabetes mellitus sebesar 27.470 dan kasus lama sebesar 66.780 dengan kematian 747 orang. (Dinas Kesehatan Provinsi Sulawesi Selatan, 2015)

Penelitian mengenai efektivitas ekstrak etanol daun sirsak pernah dilakukan oleh Bakti Gumelar, dkk di Bandung pada 2017 yakni mencit hiperglikemik diberikan ekstrak etanol 70% daun sirsak pada dosis 7 sampai 28 mg/kgBB dalam waktu 7 hari dan hasilnya adalah ekstrak tersebut mampu menurunkan kadar glukosa darah puasa pada mencit. (Gumelar, B., dkk., 2017)

Alasan dibuatnya penelitian ini adalah untuk memberikan alternatif pengobatan bagi pasien DM yang tidak cocok dengan beberapa obat hiperglikemik oral karena efek samping yang dimilikinya, misalnya golongan sulfonilurea dan glinid membuat cenderung hipoglikemik dan berat badan naik, golongan biguanid (metformin) yang memiliki efek samping utama gastrointestinal seperti dispepsia dan diare serta asidosis laktat sehingga tidak cocok diberikan pada pasien dengan insufisiensi renal, lalu golongan glukosidase alfa inhibitor yang membuat tinja cair dan flatulensi serta beberapa golongan lainnya. Namun hal ini tidak serta merta membuat pengobatan farmakologi tersingkir oleh pengobatan herbal, melainkan saling melengkapi. (Soelistijo, S.A. 2015; Decroli, E. 2019)

B. Rumusan Masalah

Berikut rumusan masalah yang penulis dapatkan berdasarkan latar belakang diatas, antara lain:

1. Bagaimana efektivitas antihiperglikemik ekstrak ethanol 96% daun sirsak (*Annona muricata L.*) pada *Mus musculus* setelah diinduksi streptozotocin?
2. Bagaimana efektivitas antihiperglikemik ekstrak ethanol 96% daun sirsak bila dibandingkan dengan obat antihiperglikemik oral (metformin) pada *Mus musculus* setelah diinduksi streptozotocin?
3. Bagaimana efektivitas antihiperglikemik ekstrak ethanol 96% daun sirsak bila dibandingkan dengan insulin kerja cepat (insulin aspart) pada *Mus musculus* setelah diinduksi streptozotocin?
4. Bagaimana perubahan berat badan *Mus musculus* sebelum diintervensi, setelah diinduksi streptozotocin dan setelah diintervensi dengan ekstrak ethanol 96% daun sirsak ?

C. Tujuan Penelitian

a. Tujuan umum

Mengetahui efektivitas antihiperglikemik ekstrak ethanol 96% daun sirsak (*Annona muricata L.*) pada *Mus musculus* setelah diinduksi streptozotocin.

b. Tujuan khusus

1. Mengetahui efektivitas antihiperglikemik ekstrak ethanol 96% daun sirsak pada *Mus musculus* setelah diinduksi streptozotocin.
2. Mengetahui efektivitas antihiperglikemik ekstrak ethanol 96% daun sirsak bila dibandingkan dengan obat antihiperglikemik oral metformin pada *Mus musculus* setelah diinduksi streptozotocin.
3. Mengetahui efektivitas antihiperglikemik ekstrak ethanol 96% daun sirsak bila dibandingkan dengan insulin kerja cepat (insulin aspart) pada *Mus musculus* setelah diinduksi streptozotocin.
4. Mengetahui perubahan berat badan mencit putih (*Mus musculus*) sebelum diintervensi, setelah diinduksi streptozotocin dan setelah diintervensi dengan ekstrak ethanol 96% daun sirsak.

D. Manfaat Penelitian

Manfaat yang diharapkan setelah terlaksananya penelitian ini adalah:

1. **Bagi Peneliti**

Menambah pengetahuan, wawasan, dan pengalaman sesuai bidang ilmu yang ditekuni yaitu biomedik farmakologi.

2. **Bagi Masyarakat**

Menambah keyakinan masyarakat dengan memberikan bukti ilmiah bahwa pemberian ekstrak ethanol 96 % daun sirsak dapat berpengaruh terhadap kadar gula dalam darah.

3. **Bagi Pengembangan Ilmu Pengetahuan**

Sebagai tambahan referensi tentang manfaat obat herbal dalam hal ini yang dimaksud adalah ekstrak ethanol daun sirsak yang dapat digunakan sebagai alternatif pengobatan diabetes mellitus tipe 2.

4. **Bagi Institusi**

Dengan adanya penelitian ini diharapkan mampu menambah jumlah tulisan ilmiah dan publikasi baik yang berskala nasional atau internasional.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan umum tentang sirsak

Sirsak (*Annona muricata L.*) adalah tanaman buah yang berasal dari berbagai negara diantaranya, Amerika Selatan, Amerika Tengah dan Karibia. Buah sirsak memiliki rasa yang manis namun sedikit asam sehingga sering digunakan untuk bahan jus buah. (Sumantri,dkk., 2014; Gyesi,JN.,dkk.,2019)

Sirsak adalah tanaman buah yang mudah tumbuh diantara jenis-jenis *Annona* lainnya cocok pada iklim tropik yang lembab dan hangat. (Salempa, P., 2016)

Annona muricata Linn. (sirsak) termasuk dalam famili *Annonaceae* yang telah banyak digunakan sebagai obat herbal. *Annonaceae* termasuk salah satu famili tumbuhan terbesar yang berada di daerah tropis dan subtropis. *Annonaceae* memiliki 130 genus dan 2000 spesies. Terdapat lebih dari 20 genus dengan lebih dari 40 spesies *Annonaceae* di Indonesia. (Salempa, P., 2016; Wahab,A., 2018)

Buah sirsak sering disebut sebagai durian Belanda atau angka Belanda. Buah sirsak berasal dari bahasa Belanda yaitu *Zuurzak*, maknanya adalah kantung yang asam, seperti yang diketahui buah ini manis agak asam. Di Indonesia, sirsak memiliki nama daerah yang berbeda-beda antara lain angka sabrang (Jawa); durian bawawi (Minangkabau); jambu landa (Lampung); langelo walanda (Gorontalo);

naka walanda (Ternate); serikaja (Bugis); nangka walanda, sirsak (Sunda); nangka buris (Madura); srikaya Jawa (Bali); deureuyan Belanda (Aceh) dan durio ulondro (Nias). (Salempa, P., 2016; Wahab, A., 2018)

Klasifikasi dari tumbuhan sirsak adalah : (Kurniasih, N. 2015; Wahab, A., 2018)

Kingdom : Plantae
Divisi : Spermatophyta
Sub divisi : Angiospermae
Kelas : Dicotyledonae
Ordo : Polycarpiceae
Familia : Annonaceae
Genus : Annona
Spesies : *Annona muricata L.*

Sampai saat ini, sirsak dibudidayakan sebagai tanaman obat karena kandungan gizinya yang sangat bermanfaat seperti vitamin C dan mineral lainnya. Hampir seluruh bagian sirsak memiliki khasiat, berikut uraian manfaat dari bagian masing-masing: (Salempa, P., 2016; Gumelar, B., dkk. 2017; Kurniasih, N. 2015; Gyese, JN., dkk.; Adewole, Martins, 2006)

1. Buahnya berguna untuk mengatasi demam, flu, menjaga stamina, diare, maag, disentri dan pelancar ASI.
2. Bunganya bermanfaat untuk mengobati batuk karena bronkhitis.
3. Bijinya dimanfaatkan untuk mengobati kepala berkutu, parasit di kulit serta obat kecacingan.

4. Kulit batang sirsak digunakan untuk pengobatan hipertensi, obat penenang, asma, batuk dan antikejang.
5. Akarnya memiliki manfaat yang hampir sama dengan kulit batang yakni sebagai obat penenang dan antikejang.
6. Sebagai penutup, daunnya dikenal sebagai obat penyakit jantung, diabetes dan antikanker.

a. Daun Sirsak

Daun sirsak berwarna hijau muda kekuningan sampai hijau tua, memiliki bentuk bulat memanjang, ujung daun meruncing dan membentuk sirip, tepinya rata dan permukaan daun mengkilap. Bila diraba, daun sirsak agak kaku dan tebal. (Gyesi, JN., dkk., 2019)



Gambar 1. Morfologi Daun Sirsak. (Kurniasih, N., 2015)

Manfaat daun sirsak sebagai obat herbal antara lain antihipertensi, antidiabetes, mengobati penyakit kulit, rematik, batuk flu dan antikanker. (Salempa, P., 2016). Kemampuan tersebut dikarenakan daun sirsak banyak mengandung zat berkhasiat, seperti senyawa annocatacin, annocatalin, annohexocin, annonacin, acetogenin, annomuricin,

anomurine, anonol, asam linoleat, muricapentocin, caclourine, gentisic acid dan gigantetronin. Selain itu, daun sirsak juga mengandung senyawa flavonoid, alkaloid murisin, minyak atsiri, fitosterol dan kalsium oksalat,. (Agu,KC.,Okolie PN., 2017; Wahab, A.,2018; Hasmila,dkk., 2019)

Senyawa flavonoid bermanfaat untuk anti mikroba, anti virus antidiabetes, antioksidan dan pengatur fotosintesis. Zat yang berkhasiat sebagai antidiabetes selain flavonoid adalah tanin dan alkaloid. (Salempa, P., 2016; Wahyuni, dkk., 2015)

Efek hipoglikemik yang dimiliki senyawa alkaloid, flavonoid dan tannin oleh karena mekanisme kerjanya, antara lain merangsang pelepasan insulin atau bertindak seperti insulin, meningkatkan ambilan glukosa oleh jaringan perifer, menghambat absorpsi glukosa, meningkatkan toleransi glukosa, serta mengatur reaksi enzimatik yang berperan dalam metabolisme karbohidrat. (Bramachri, G., 2011; Kumari,M.,Jain,S.,2012; Ta'adi, dkk, 2019;Aba, P.E., Asuz I.U. 2018)

Kandungan flavonoid, tanin, saponin, fitosterol dan fenolik dalam ekstrak daun sirsak dapat memberikan efek hipoglikemik dan hipolipidemik. Flavonoid meningkatkan sekresi insulin serta mencegah apoptosis dan memodulasi proliferasi sel beta. Selain itu, flavonoid juga dilaporkan dapat merangsang penyerapan Ca^{2+} dari sel pulau yang terisolasi, oleh karena itu efektif bahkan pada diabetes yang tidak bergantung insulin. (Sovia, et al. 2017)

Tanin dapat menurunkan kadar glukosa darah dengan meningkatkan serapan glukosa melalui aktivasi MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase) dan PI3K (phosphoinositide 3-kinase). Tanin terhidrolisis dibagi menjadi gallotannic dan ellagitannin. Gallotannic dapat meningkatkan pengambilan glukosa sekaligus menghambat adipogenesis. Sedangkan turunan ellagitannin, yaitu lagerstroemin, flosin b, dan reginin memiliki sifat yang mirip dengan hormon insulin. (Ta'adi, dkk.,2019; Kumari,M., Jain S., 2012)

B. Tinjauan Umum tentang Flavonoid, Alkaloid dan Tanin

a. Flavonoid

Flavonoid adalah sebuah kelompok metabolit tumbuhan, yang termasuk adalah famili campuran polifenol terlarut. Komposisinya terdiri dari 2 cincin benzena berikatan dengan 3 rantai atom karbon pendek. (Aba, P.E., Asuz I.U., 2018)

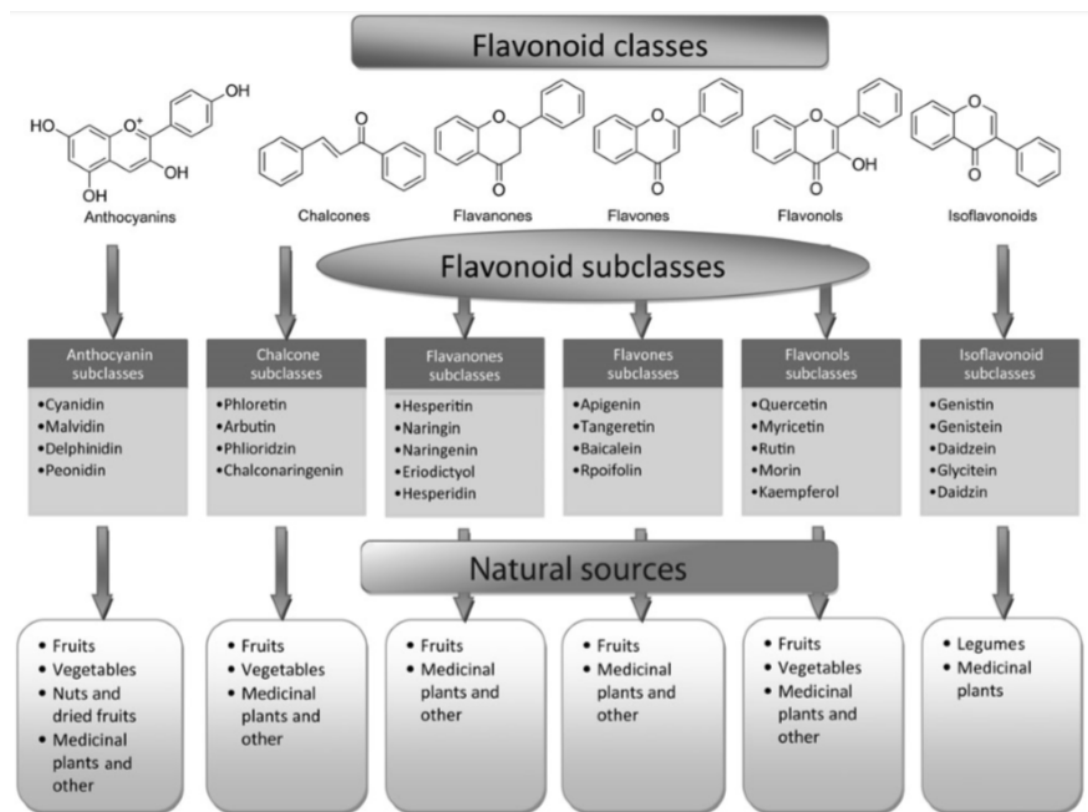
Flavonoid ditemukan secara alami dan diklasifikasikan menjadi 6 kelas: (Bramachri, G., 2011; Aba, P.E., Asuz I.U., 2018)

1. *flavonols (myricetin, quercetin, isorhamnetin, kaempferol)*
2. *flavones (luteolin, baicalein, apigenin, chrysin)*
3. *flavanones (naringenin, eriodictyol, hesperetin)*
4. *isoflavones (glycitein, biochanin A, daidzein, genistein)*
5. *anthocyanidins (malvidin, peonidin, petunidin, cyanidin, delphinidin, etc)*
6. *flavan-3-ols (gallocatechin, catechin, epicatechin, etc)*

Kemampuan antidiabetik flavonoid yakni adanya potensi antioksidan dan sebagian dikarenakan kemampuannya dalam memodulasi signal sel. Diet yang mengandung flavonoid antara lain: buah-buahan, sayuran, coklat dan berbagi tumbuhan alam. (Aba, P.E., Asuz I.U. 2018 ; Sani, U.M. 2015)

Flavonoid memiliki bermacam-macam kandungan biokimia dan efek antioksidannya berkaitan dengan berbagai penyakit, diantaranya, Alzheimer's disease (AD), atherosclerosis dan sebagainya. Flavonoid berkaitan dengan berbagai spektrum luas peningkatan kesehatan sehingga sangat diperlukan pada berbagai sektor, seperti industri makanan, industri

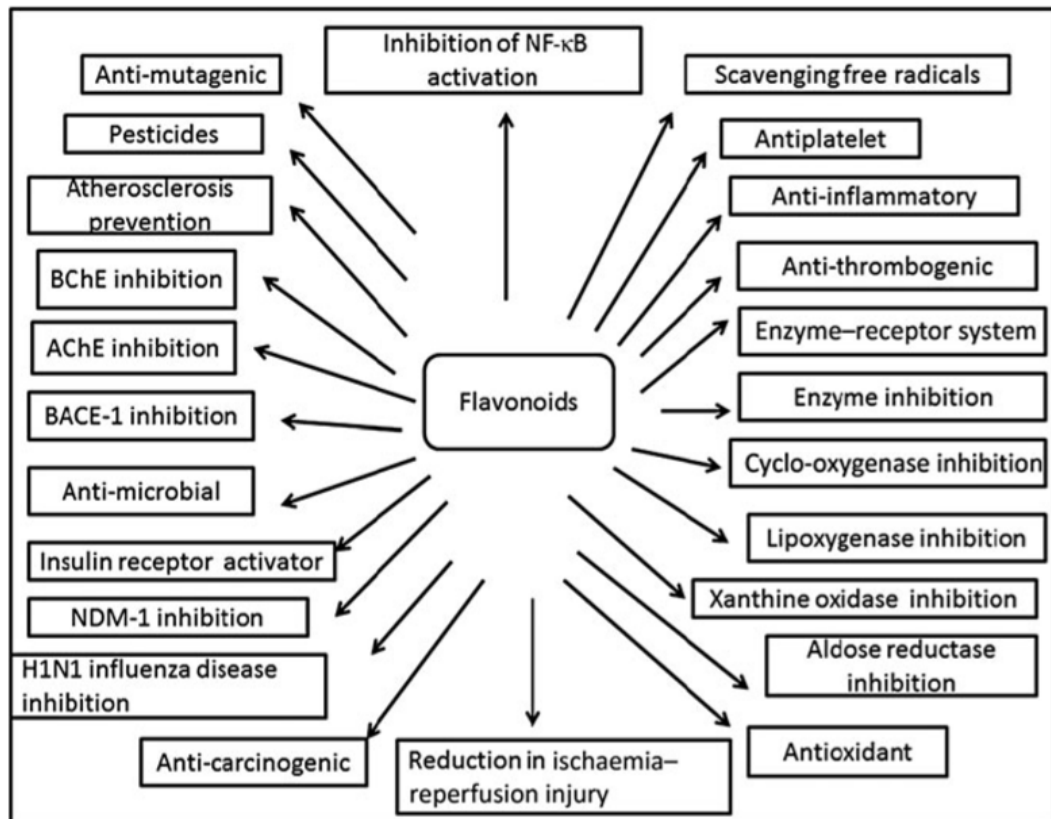
kesehatan, aplikasi pengobatan dan kosmetik. Hal ini dikarenakan efek anti inflamasi, anti mutagenik dan anti karsinogenik yang dimilikinya. Kesemuanya dikenal sebagai penghambat kuat beberapa enzim diantaranya *lipoxygenase*, *phosphoinositide 3-kinase*, *xanthine oxidase (XO)* dan *cyclo-oxygenase (COX)*,. (Panche A. N., Diwan, A. D., Chandra, S. R. 2016)



Gambar 2. Klasifikasi Kelas dan Sub Kelas Flavonoid beserta Sumber Alamnya (Panche A. N., Diwan, A. D., Chandra, S. R. 2016)

Mekanisme lain yang dimiliki, terkhusus flavonoid quercetin dapat menghambat GLUT 2 pada mukosa intestinal sehingga penyerapan glukosa dapat menurun. Mekanisme ini pada akhirnya menurunkan

pengambilan glukosa dan fruktosa pada saluran cerna, sehingga kadar glukosa darah dapat menurun. (Yusuf, M.I, dkk. 2018)



Gambar 3. Representasi Kumulatif Flavonoid dalam berbagai bioaktivitas, kesehatan manusia dan agrikultur.(Panche A. N., Diwan, A. D., 2016)

b. Alkaloid

Alkaloid adalah metabolit sekunder tumbuhan dan ditemukan juga pada bakteri, jamur dan tumbuhan lainnya. Alkaloid sejati secara alami tersusun oleh atom nitrogen. Beberapa penelitian mengenali alkaloid sebagai spesial amin. (Aba, P.E., Asuz I.U. 2018)

Alkaloid diklasifikasikan menjadi beberapa yaitu:

1. Alkaloids sejati (Nicotine, atropine, morphine)
2. Pseudoalkaloids (Caffeine, theobromine, theophylline etc)
3. Protoalkaloids (adrenaline, ephedrine, mescaline)
4. Polyamine alkaloids (Putrescine, spermidine and spermine)
5. Peptide dan cyclopeptide alkaloids

Alkaloid mempunyai implikasi sebagai komponen pokok pada beberapa tumbuhan alami sebagai anti diabetik. Berdasarkan literatur, dilaporkan bahwa kemampuan antidiabetik potensial pada alkaloid dikarenakan mekanisme kemampuan perbaikan yang signifikan pada GLUT 4, aktivitas glukokinase dan *PPAR-γ (Peroxisome Proliferator Activator Receptor)*. Mekanisme lain yang diamati termasuk reduksi pada total kolesterol, trigliserida dan pengurangan aktivitas *glucose-6-phosphatase activity* dan perbaikan pada glikogen hati. Selain itu, terjadi penurunan pada aktivitas *phosphoenol pyruvate carboxykinase* and *aldose reductase*. Dan masih banyak lagi penelitian yang melaporkan hal tersebut. (Aba, P.E., Asuz I.U. 2018)

c. Tanin

Tanin adalah sebuah biomolekul polifenol yang secara alamiah ada, seperti berbagai buah beri, kacang-kacangan, tumbuhan polong, coklat, rempah-rempah, dan herbal lainnya. (Aba, P.E., Asuz I.U. 2018; Sani, U.M. 2015)

Klasifikasinya yaitu:

1. *Hydrolyzable tannins* (asam galat)
2. *Non-hydrolyzable* atau *condensed tannins* (flavones)
3. *Phlorotannins* (phloroglucinol)

Tanin dilaporkan secara prinsip memiliki bioaktif antidiabetik yang ada pada tanaman obat. Tanin diisolasi dari berbagai makanan. Sebagai contoh dilaporkan *Stachytarpheta indica* memiliki 6,4% tannin dan 2,5% flavonoid yang memiliki efek hipoglikemik. Secara singkat tanin diisolasi dari sereal, kacang polong, minyak biji, dan sayur-sayuran menunjukkan kemampuan antidiabetik dan antioksidan yang signifikan. (Aba, P.E., Asuz I.U. 2018)

Bersesuaian dengan penelitian Kunyanga, dkk secara singkat tanin diekstraksi dari butir padi α -amaranth, padi-padian, buncis, biji bunga matahari, kaki ayam kalkun dan daun amaranth, kesemuanya menghambat aktivitas α -amylase and α -glucosidase. Hal ini juga dilaporkan bahwa asam tanin menstimulasi transportasi glukosa dan menghambat diferensiasi pada adiposit 3T3-L1. Asam tanin juga menghambat pentingnya gen untuk adipogenesis. (Aba, P.E., Asuz I.U. 2018)

C. Tinjauan umum tentang diabetes mellitus

a. Definisi

Definisi diabetes mellitus menurut ADA (*American Diabetes Association*) 2010 adalah sekelompok masalah metabolik yang memiliki ciri tingginya kadar glukosa dalam darah akibat kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya, yang dapat berakibat timbulnya berbagai komplikasi. (ADA, 2014)

b. Epidemiologi

WHO (*World Health Organization*) memperkirakan terdapat peningkatan kasus DM di Indonesia dari 8,4 juta kasus pada tahun 2000 menjadi 21,3 juta pada tahun 2030. Menurut IDF (*International Diabetes Federation*) akan terdapat peningkatan jumlah penyandang DM di Indonesia dari 9,1 juta pada tahun 2014 menjadi 14,1 juta pada tahun 2035. (Wahyuni, dkk., 2015; Ratya, A., 2014; Adewole, Martins, 2006)

Pada tahun 2014, berdasarkan data survailans penyakit tidak menular bidang P2PL Dinas Kesehatan Provinsi Sulawesi Selatan terdapat kasus baru diabetes mellitus sebesar 27.470 dan kasus lama sebesar 66.780 dengan kematian 747 orang. (Dinas Kesehatan Provinsi Sulawesi Selatan, 2015)

c. Klasifikasi DM

Berdasarkan kriteria ADA 2010, DM dibagi dalam 4 kelompok yaitu:
(Wahyuni, dkk. 2015; Depkes RI. 2008)

- a. Diabetes mellitus tipe 1 adalah kelainan metabolik yang ditandai dengan peningkatan kadar gula darah akibat rusaknya sel beta pankreas oleh suatu sebab tertentu yang mengakibatkan tidak dihasilkannya insulin sama sekali sehingga penderita mengalami defisiensi insulin absolut.
- b. Diabetes mellitus tipe 2 adalah kelainan metabolik yang ditandai dengan peningkatan kadar gula darah akibat turunya sekresi insulin oleh sel beta pankreas dan atau penggunaan insulin yang tidak efektif (resistensi insulin), sehingga penderita mengalami defisiensi insulin relatif.
- c. Diabetes mellitus gestasional adalah kelainan metabolik yang ditandai dengan peningkatan kadar gula darah pada wanita hamil, umumnya pada usia gestasi 24 minggu dan pada kondisi pasca salin kadar glukosa normal kembali.
- d. Diabetes mellitus tipe lain adalah kelainan metabolik yang ditandai dengan peningkatan kadar gula darah akibat penyakit eksokrin pankreas, endokrinopati karena obat atau zat kimia, infeksi, kelainan genetik fungsi sel beta, kelainan genetik kerja insulin, sebab imunologi atau sindrom genetik lain yang berkaitan dengan DM.

Tabel 1. Klasifikasi Diabetes Mellitus. (ADA, 2014)

I. Type 1 diabetes (β -cell destruction, usually leading to absolute insulin deficiency)
A. Immune mediated
B. Idiopathic
II. Type 2 diabetes (may range from predominantly insulin resistance with relative insulin deficiency to a predominantly secretory defect with insulin resistance)
III. Other specific types
A. Genetic defects of β -cell function
B. Genetic defects in insulin action
C. Disease of the exocrine pancreas
D. Endocrinopathies
E. Drug or chemical induced
F. Infection
G. Uncommon forms of immune-mediated diabetes
H. Other genetic syndromes sometimes associated with diabetes
IV. Gestational diabetes mellitus

d. Faktor Resiko DM Tipe 2

Berikut ini adalah faktor resiko DM, yaitu : (Kementrian Kesehatan, 2014; Depkes RI. 2008; Soelistijo, 2015)

1. Faktor resiko yang tidak dapat dimodifikasi (*unmodified*) yaitu faktor genetik (suku/ras), riwayat diabetes mellitus dalam keluarga, umur, jenis kelamin, riwayat melahirkan makrosomia BB > 4000 gram, riwayat melahirkan bayi berat lahir rendah < 2500 gram.
2. Faktor resiko yang dapat dimodifikasi (*modified*) yaitu obesitas, merokok, rendahnya aktivitas fisik, dislipidemia atau sindrom metabolik lainnya, konsumsi berlebih makanan tinggi kalori, riwayat TGT 140-199 mg/dl atau GDPT < 140 mg/dl.

e. Patogenesis DM Tipe 2

Terdapat dua patofisiologi utama yang melatarbelakangi terjadinya kasus DM tipe 2, yakni : (Decroli, E., 2019)

1. Resistensi Insulin

Resistensi insulin adalah kondisi dimana insulin tidak mampu bekerja secara optimal di sel hati, otot dan lemak, akibatnya pankreas akan bekerja secara paksa untuk memenuhi kebutuhan insulin yang lebih banyak. Resistensi insulin adalah keadaan umum yang terjadi pada kondisi *overweight* atau obesitas. Pada saat produksi insulin tidak dapat dihasilkan secara adekuat oleh sel beta pankreas, maka terjadilah hiperglikemia kronik.

Apabila hiperglikemia kronik terjadi pada DM tipe 2, maka hal ini semakin memperparah kerusakan sel beta selain itu akan memperburuk resistensi insulin, akibatnya penyakit DM tipe 2 semakin progresif. Makna resistensi insulin secara klinis adalah didapatkannya konsentrasi insulin yang lebih tinggi dari normal yang dibutuhkan untuk mempertahankan kondisi normoglikemia. Resistensi insulin pada tingkat seluler didefinisikan sebagai ketidakadekuatan *insulin signaling* (pre reseptor, reseptor, dan post reseptor). Beberapa faktor yang diduga terlibat dalam patogenesis resistensi insulin ditingkat molekuler antara lain, mutasi protein IRS (*Insulin Receptor Substrate*), inhibisi transkripsi gen IR (*Insulin Receptor*). peningkatan fosforilasi serin dari protein IRS, perubahan pada protein kinase B, *Phosphatidylinositol 3 Kinase* (PI3 Kinase) dan protein kinase C.

2. Disfungsi Sel Beta Pankreas

Adanya hiperglikemia kronik pada DM tipe 2 akan memperburuk disfungsi sel beta pankreas. Biasanya saat sebelum ditegakkannya diagnosis DM tipe 2, sel beta pankreas dapat memproduksi insulin yang cukup untuk memenuhi peningkatan kebutuhan akibat resistensi insulin. Namun, pada waktu ditegakkannya diagnosis DM tipe 2, sel beta pankreas tidak mampu menghasilkan insulin yang adekuat untuk memenuhi kebutuhan tersebut, karena pada kondisi tersebut sel beta pankreas yang berfungsi normal hanya 50-60%. Sel beta adalah sel yang mempunyai peranan penting pada pankreas, selain itu adapula sel alfa, sel delta, dan sel jaringan ikat pada pankreas.

Apabila proses ini terus berlanjut, maka sel beta pankreas akan diganti dengan jaringan amiloid, akibatnya semakin turunlah produksi insulin. Pada kondisi ini, DM tipe 2 secara klinis telah menyerupai DM tipe 1 karena terjadinya defisiensi insulin absolut.

Terjadinya disfungsi sel beta pankreas diakibatkan oleh faktor genetik dan faktor lingkungan. Jumlah dan kualitas sel beta pankreas dipengaruhi beberapa faktor, antara lain mekanisme selular sebagai pengatur sel beta, kemampuan adaptasi sel beta ataupun kegagalan mengkompensasi beban metabolik dan proses apoptosis sel serta proses regenerasi dan kelangsungan hidup sel beta itu sendiri.

Secara normal pada orang dewasa, sel beta mempunyai masa hidup 60 hari dan akan mengalami apoptosis hingga 0,5 % bagian sel, namun hal

ini diiringi dengan replikasi dan neogenesis. Dari segi ukuran, sel beta relatif konstan. Pada usia tua, hal ini tidak berjalan seperti saat normal, karena proses apoptosis melebihi replikasi dan neogenesis sehingga jumlah sel beta akan menurun. Hal inilah yang menyebabkan DM tipe 2 lebih rentan terjadi pada usia tua.

Efek hiperglikemia terhadap sel beta pankreas digambarkan dalam beberapa bentuk, antara lain:

1. Desensitasi merupakan kondisi terganggunya sel beta pancreas yang bersifat reversible (sementara) oleh karena hiperglikemia yang berulang. Kondisi ini dapat kembali normal, apabila kadar glukosa darah diturunkan kembali.
2. Kelelahan (ausnya) sel beta pankreas yang berkepanjangan.
3. Kerusakan sel beta yang menetap.

Sel beta pankreas pada pasien DM tipe 2 yang terus-menerus terpapar dengan kondisi hiperglikemia pada akhirnya akan melepaskan *reactive oxygen species* (ROS). Pada saat kadar ROS berlebihan, maka kerusakan sel beta pankreas makin diperberat. Hiperglikemia kronik adalah kondisi yang menyebabkan berkurangnya sintesis dan sekresi insulin dan di lain pihak merusak sel beta secara gradual.

Stres oksidatif adalah kondisi terjadinya produksi radikal bebas secara berlebihan yang dapat merusak sel tetapi tidak diimbangi oleh antioksidan. Radikal bebas adalah sekelompok bahan kimia baik berupa atom atau molekul yang memiliki elektron tidak berpasangan, elektron bebas

cenderung menarik elektron lain dari molekul nonradikal sehingga molekul tersebut dapat rusak. Jenis radikal bebas yang dihasilkan oleh keadaan hiperglikemia kronis adalah *reactive oxygen species* (ROS). Keadaan hiperglikemia kronis dapat mengakibatkan terjadinya *glucose toxicity* yang meningkatkan terbentuknya ROS dengan berbagai cara antara lain:

1. Oksidasi glukosa dalam proses glikolisis akan menghasilkan *superoxide radical* (O_2^-), yang merupakan jenis dari ROS
2. Glukosa yang berlebih akan mengalami reduksi menjadi *polyalcohol sorbitol* yang reaksinya dapat menurunkan *gluthatione*, yaitu enzim antioksidan alami tubuh untuk melawan radikal bebas.
3. Aktivasi jalur pembentukan *advanced glycation end products* (AGEs), glukosa yang berlebih akan berikatan dengan asam amino bebas yang akan membentuk AGEs. AGEs akan berikatan dengan reseptornya di berbagai jaringan yang dapat menghasilkan ROS.
4. Kelebihan glukosa akan menyebabkan aktivasi jalur heksosamin, dimana glukosa berlebih akan diubah menjadi *fructose-6-phosphatase* dan *acetilglucosamine* yang dapat mensistesi glikoprotein. Proses ini juga dapat menghasilkan H_2O_2 yang merupakan jenis dari ROS.
5. Hiperglikemi dalam sel akan meningkatkan sintesis molekul diasil gliserol yang merupakan kofaktor penting pada aktifasi protein kinase-C (PKC) yang akan meningkatkan *NADPH oxydase* pada membran sel yang mengkatalis terbentuknya *radical superoxide*

Meningkatnya ROS pada keadaan hiperglikemia akan menyebabkan kerusakan berbagai sel termasuk sel beta pankreas sehingga dapat menurunkan produksi insulin. Selain itu *glucose toxicity* dapat menyebabkan terjadinya gangguan translokasi pada GLUT 4, penurunan aktifitas IRS-1 sehingga terjadi resistensi pada insulin. Hal ini menyebabkan glukosa plasma akan semakin meningkat. Resistensi insulin pada awalnya dapat ditoleransi dengan peningkatan sekresi insulin yang apabila terjadi terus menerus akan menyebabkan kelelahan pada sel β pankreas kemudian sel β pankreas mengalami destruksi yang dapat menurunkan sekresi insulin (Campos, 2012).

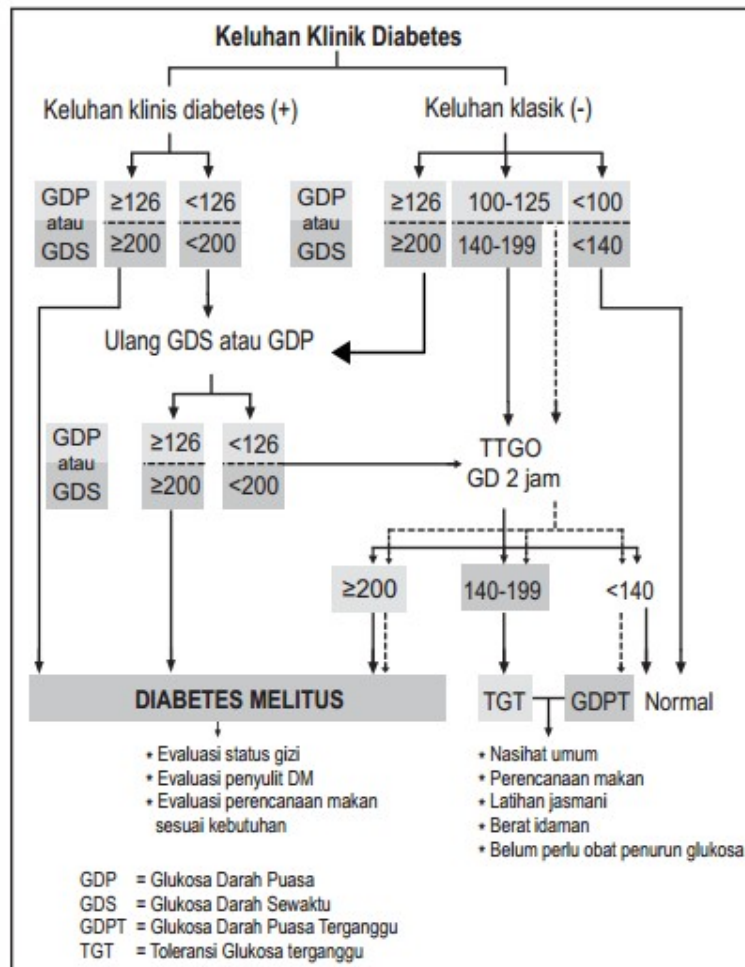
f. Kriteria Diagnosis DM Tipe 2

DM tipe 2 dapat ditegakkan sebagai diagnosis, apabila ditemukan gejala klinis berupa polidipsi (sering haus), polifagi (sering lapar), poliuri (sering berkemih) dan terdapat penurunan berat badan yang tidak jelas penyebabnya, gejala inilah yang disebut sebagai gejala klasik DM.

Jika terdapat gejala klasik (3P) disertai hasil GDS (glukosa darah sewaktu) ≥ 200 mg/dl, maka diagnosis DM tipe 2 sudah dapat ditegakkan. Selain itu, dapat pula dijadikan patokan bila gejala klasik ditemukan dan disertai hasil GDP (glukosa darah puasa) ≥ 126 mg/dl. (Ndraha, 2014; ADA, 2018)

Tabel 2. Kriteria Diagnostik untuk Diabetes. (Wahyuni, dkk. 2015; WHO, 2006; ADA 2018)

FPG ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/L). Fasting is defined as no caloric intake for at least 8 h.*
OR
2-h PG ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/L) during OGTT. The test should be performed as described by the WHO, using a glucose load containing the equivalent of 75-g anhydrous glucose dissolved in water.*
OR
A1C $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol). The test should be performed in a laboratory using a method that is NGSP certified and standardized to the DCCT assay.*
OR
In a patient with classic symptoms of hyperglycemia or hyperglycemic crisis, a random plasma glucose ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/L).
*In the absence of unequivocal hyperglycemia, results should be confirmed by repeat testing.



Gambar 4. Alur diagnostik DM. (Ndraha, S. 2014)

g. Komplikasi

Pada DM tipe 2 yang berlangsung lama dan tidak mendapatkan terapi yang adekuat memiliki resiko terjadinya komplikasi, baik yang bersifat akut maupun kronik. Pada kondisi akut mengarah ke komplikasi metabolik, sedangkan kronik mengarah ke komplikasi vaskuler, baik mikroangiopati maupun makroangiopati. Hiperglikemia kronik pada DM erat kaitannya dengan kerusakan jangka panjang, seperti disfungsi maupun kegagalan

berbagai organ seperti saraf, jantung, mata, ginjal, dan pembuluh darah.
(*American Diabetes Association, 2014*)

1. Kerusakan saraf (Neuropati)

Hiperglikemia kronik menyebabkan kelemahan dan kerusakan dinding pembuluh darah kapiler, seperti yang kita ketahui kapiler bertugas memberi nutrisi ke saraf, sehingga apabila terjadi kerusakan saraf maka dapat terjadi neuropati diabetik. Bila neuropati diabetik telah terjadi, maka saraf tidak dapat mengirim atau menghantarkan pesan melalui rangsang impuls, dapat pula diterjemahkan salah, ataupun terlambat kirim. Kondisi ini bergantung dari berat ringannya penyakit. (*American Diabetes Association, 2014*)

2. Kerusakan ginjal (Nefropati)

Ginjal adalah organ yang diibaratkan sebagai mesin cuci, karena berfungsi memfiltrasi darah dari racun yang masuk ke dalam tubuh yang diperankan oleh glomerulus. Bahan yang dianggap tidak bermanfaat bagi tubuh akan dikeluarkan melalui urin. Bila hiperglikemia kronik terjadi maka dapat merusak dinding pembuluh darah kapiler, termasuk di ginjal sehingga mengganggu fungsi filtrasi dari ginjal, misalnya protein yang seharusnya dipertahankan ginjal akhirnya ke luar karena terjadi kebocoran, kondisi ini disebut sebagai nefropati.
(*American Diabetes Association, 2014*)

3. Kerusakan mata (Retinopati)

Terdapat tiga masalah utama pada mata akibat hiperglikemia kronik, yaitu: 1) retinopati yaitu kerusakan pada retina akibat glukosa darah yang tinggi merusak pembuluh darah kapiler retina; 2) katarak, lensa menjadi keruh sehingga menghambat masuknya sinar dan makin diperparah dengan bertambahnya usia; 3) glaukoma, yakni peningkatan tekanan dalam bola mata oleh karena kadar gula darah sangat tinggi sehingga menimbulkan penekanan pada saraf mata. Penyakit diabetes bisa merusak mata dan menjadi penyebab utama kebutaan. (*American Diabetes Association, 2014*)

4. Penyakit jantung koroner (PJK)

Penyakit jantung koroner sering disingkat sebagai PJK. Merupakan komplikasi diabetes mellitus akibat rusaknya dinding pembuluh darah akibat terjadinya penumpukan lemak di dinding vaskuler yang rusak dan menyempitkan pembuluh darah. Pada kondisi ini, suplai darah ke otot jantung akan menurun dan tekanan darah meningkat, akibatnya dapat terjadi kematian mendadak. (*American Diabetes Association, 2014*)

5. Penyakit pembuluh darah perifer

Peripheral Vascular Disease (PVD) atau penyakit pembuluh darah perifer adalah kondisi rusaknya pembuluh darah di perifer misalnya tangan dan kaki, cirinya adalah denyut pembuluh darah di kaki teraba lemah atau terkadang tidak terasa sama sekali bila diraba. Hal ini dapat

terjadi lebih cepat dan prosesnya lebih dini pada pasien diabetes dibandingkan orang tanpa faktor resiko diabetes. Kebanyakan terjadi pada pasien diabetes yang berlangsung 10 tahun atau lebih. (*American Diabetes Association, 2014*)

h. Penatalaksanaan

Secara umum penatalaksanaan diabetes bertujuan untuk meningkatkan kualitas hidup penderita. Adapun penatalaksanaannya meliputi: (Soelistijo, S. A., 2015)

1. Meniadakan atau mengurangi keluhan DM, meningkatkan kualitas hidup dan mencegah risiko komplikasi akut, ketiga hal ini sebagai tujuan jangka pendek.
2. Mencegah dan menghalangi progresivitas komplikasi mikroangiopati dan makroangiopati, hal ini sebagai tujuan jangka panjang.
3. Kemudian sebagai tujuan akhir, yaitu mengurangi angka kesakitan (morbiditas) dan mengurangi angka kematian (mortalitas) akibat DM.

Tatalaksana Farmakologi untuk Diabetes Mellitus tipe 2

1. Obat Antihyperglikemia Oral, terbagi menjadi beberapa golongan dan dibedakan berdasarkan target kerjanya, yaitu : (Soelistijo, S. A., 2015)

Tabel 3. Obat Antihyperglikemik Oral. (Soelistijo,S.A.2015; Decroli, E.2019)

Golongan Obat	Cara Kerja Utama	Efek Samping Utama	Reduksi A1C	Keuntungan	Kerugian
Sulfonilurea	Meningkatkan sekresi insulin	BB naik, hipoglikemia	1,0-2,0%	Sangat Efektif	Meningkatkan BB, hipoglikemia (glibenklamid dan klorpropamid)
Glinid	Meningkatkan sekresi insulin	BB naik, hipoglikemia	0,5-1,5%	Sangat Efektif	Meningkatkan BB, pemberian 3 x sehari, mahal, hipoglikemia
Metformin	Menekan produksi glukosa hati dan menambah sensitivitas insulin	Dispepsia, diare, asidosis laktat	1,0-2,0%	Tidak ada kaitan dengan BB	Efek samping gastrointestinal, kontraindikasi pada insufisiensi renal
Glukosidase-alfa inhibitor	Menghambat absorpsi glukosa	Flatulens, tinja lembek	0,5-0,8%	Tidak ada kaitan dengan BB	Efek samping gastrointestinal, pemberian 3 x sehari, mahal
Tiazolidindion	Menambah sensitivitas terhadap insulin	Edema	0,5-1,4%	Memperbaiki profil lipid, berpotensi menurunkan infark miokard (pioglitazone)	Retensi cairan, CHF, fraktur, mahal, berpotensi menimbulkan infark miokard.
DPP-4 inhibitor	Meningkatkan sekresi insulin, menghambat sekresi glucagon	Rasa kembung, muntah	0,5-0,8%	Tidak ada kaitan dengan BB	Penggunaan jangka panjang tidak disarankan, mahal
Inkretin analog	Meningkatkan sekresi insulin, menghambat sekresi glucagon	Rasa kembung, muntah	0,5-1,0%	Penurunan BB	Injeksi 2x sehari, penggunaan jangka panjang tidak disarankan, mahal
SGLT-2 Inhibitor	Menghambat penyerapan kembali glukosa di tubuli distal ginjal	Dehidrasi, Infeksi saluran kemih	0,8-1,0%	Efektif pada kelainan kardiovaskuler	

2. Obat Antihiperglikemia Suntik, yaitu :

a. Insulin adalah hormon yang bertugas mengatur keseimbangan kadar gula dalam darah . Pada pasien DM tipe 2, sel beta pankreas tidak mampu menghasilkan insulin secara adekuat ataupun penggunaannya kurang efektif, sehingga pada kondisi tertentu diperlukan tambahan insulin dari luar.

Berikut beberapa keadaan yang memerlukan insulin: (Soelistijo,S.A.2015; Decroli, E.2019)

1. Hiperglikemia berat yang disertai ketosis
2. Kondisi dekompensasi metabolik dengan nilai HbA1c > 9%
3. Penurunan berat badan yang drastis
4. Gagal dengan kombinasi obat hiperglikemik oral dengan dosis optimal
5. Krisis hiperglikemia
6. Masalah fungsi ginjal atau fungsi hati yang berat
7. Stres berat (infeksi sistemik, operasi besar, infark miokard akut, stroke)
8. Kehamilan dengan DM gestasional yang tidak terkontrol dengan perencanaan makan
9. Kontraindikasi dan atau alergi terhadap OHO
10. Kondisi perioperatif sesuai dengan indikasi

b. Jenis dan Lama Kerja Insulin

Berikut ini pembagian insulin berdasarkan lama kerja, antara lain :

(Soelistijo,S.A.2015)

1. (Short-acting insulin) yaitu insulin kerja pendek
2. (Rapid-acting insulin) yaitu insulin kerja cepat
3. (Intermediate acting insulin) yaitu insulin kerja menengah
4. (Long-acting insulin) yaitu insulin kerja panjang
5. (Ultra long acting insulin) yaitu insulin kerja ultra panjang
6. (Premixed insulin) yaitu insulin campuran tetap, dapat berupa insulin kerja pendek dengan kerja menengah dan insulin kerja cepat dengan kerja menengah

Tabel 4. Jenis-jenis insulin. (Soelistijo, S. A., 2015)

Jenis Insulin	Awitan (onset)	Puncak Efek	Lama Kerja	Kemasan
Insulin analog kerja cepat (Rapid-acting)				
<ul style="list-style-type: none"> • Insulin Lispro (Humalog) • Insulin Aspart (Novorapid) • Insulin Glulisin (Apidra) 	5-15 menit	1-2 jam	4-6 jam	Pen/cartridge Pen, vial Pen
Insulin manusia kerja pendek = Insulin Reguler (Short-Acting)				
<ul style="list-style-type: none"> • Humulin R • Actrapid 	30-60 menit	2-4 jam	6-8 jam	Vial,pen/ cartridge
Insulin manusia kerja menengah = NPH (Intermediate-Acting)				
<ul style="list-style-type: none"> • Humulin N • Insulatard • Insuman Basal 	1,5-4 jam	4-10 jam	8-12 jam	Vial,pen/ cartridge
Insulin Analog Kerja Panjang (Long-Acting)				
<ul style="list-style-type: none"> • Insulin Glargine (Lantus) • Insulin Detemir (Levemir) • Lantus 300 	1-3 jam	Hampir tanpa puncak	12-24 jam	Pen
Insulin Analog Kerja Ultra Panjang (Ultra Long-Acting)				
<ul style="list-style-type: none"> • Degludec (Tresiba) 	30-60 menit	Hampir tanpa puncak	Sampai 48 jam	
Insulin manusia campuran (Human Premixed)				
<ul style="list-style-type: none"> • 70/30 Humulin (70% NPH, 30% reguler) • 70/30 Mixtard (70% NPH, 30% reguler) 	30-60 menit	3-12 jam		
Insulin analog campuran				
<ul style="list-style-type: none"> • 75/25 Humalogmix (75% protamin, 25% lispro) • 70/30 Novomix (70% protamin, 30% aspart) • 50/50 premix 	12-30 menit	1-4 jam		

D. Tinjauan Umum tentang Streptozotocin

a. Pengertian

Streptozotocin merupakan senyawa kimia yang disintesis dari *Streptomyces achromogenes* (STZ, 2-deoxy-2-(3-methyl-3-nitrosoureido)-D-glucopyranose) dan digunakan untuk memicu terjadinya diabetes mellitus tipe 1 maupun tipe 2. (Lenzen, S. 2008; Szkudelski, T., 2001)

b. Mekanisme kerja streptozotocin

Streptozotocin telah umum digunakan untuk memicu diabetes pada hewan uji. Mekanisme kerjanya yakni berespon terhadap sel beta pankreas, dengan melakukan aksi sitotoksik agen diabetogenik melalui pelepasan ROS (*reactive oxygen species*). (Novrial, D., 2007)

Streptozotocin (STZ) masuk ke dalam sel beta diperantarai transporter glucose (GLUT2) dan menimbulkan alkilasi DNA. Kerusakan DNA mencetuskan aktivasi pada *Poly-ADP-ribosylation*. Lalu *Poly-ADP-ribosylation* melepaskan NAD⁺ cellular and menurunkan ATP. Pelepasan *ATP-dephosphorylation* setelah pemberian STZ akan menghasilkan sebuah substrat untuk *xanthine oxidase* sebagai hasil formasi dari radikal superoksida. Akhirnya hidrogen peroksida dan radikal hidroksil lainnya terbentuk banyak termasuk nitrit oksida yang menghalangi aktivitas *aconitase* dan merusak DNA mitokondria dan berujung pada kerusakan sel beta. (Lenzen, S. 2008; Szkudelski, T., 2001; Novrial, D., 2007; Goud, B.J. et al. 2015)

c. Dosis Streptozocin

Dosis STZ (streptozotocin) berkisar antara 40 sampai 60 mg/kgbb diberikan sekali sehari secara intravena pada *Rattus norvegicus* dewasa untuk merangsang timbulnya diabetes mellitus bergantung insulin (DM tipe 1), namun terkadang digunakan dosis tinggi. Pemberian STZ juga dapat secara intraperitoneal. (Szkudelski, T., 2001; Novrial, D., 2007)

Pada penelitian yang dilakukan oleh Dody novrial menggunakan tikus *Sprague-Dawley*, membuktikan induksi streptozotocin multipel dosis rendah 40 mg/kgbb/hari selama lima hari berturut-turut menyebabkan hiperglikemia pada hari keenam atau sehari setelah induksi selesai dilakukan. (Novrial, D., 2007)

E. Tinjauan Umum Tentang Ekstrak dan Metode Ekstraksi

Ekstraksi adalah proses penyarian zat aktif dari bagian tumbuhan. Zat yang diperoleh dari ekstraksi disebut sebagai ekstrak. Ekstrak dapat berupa bahan atau sediaan kering/kental/cair yang dibuat dengan menyaring simplisia nabati serta hewani menurut cara yang tepat diluar pengaruh sinar matahari langsung. (Pandey, A., Tripathi, S., 2014)

Prosedur umum dari ekstraksi tumbuhan obat termasuk maserasi, infus, perkolasi, digesti, dekoksi, sokhletasi, ekstraksi fermentasi aquos-alkoholik, ekstraksi berlawanan, ekstraksi dengan microwave, sonikasi, ekstraksi cairan superkritikal, teknik destilasi (destilasi air, destilasi uap, ekstraksi fitonik (dengan pelarut hidrofluorokarbon). (Pandey, A., Tripathi, S., 2014; Silva, G., Abeyesundara, A.T., Aponso,M., 2017)

Komponen dasar yang dijadikan parameter untuk menentukan kualitas dari sebuah ekstrak yaitu: (Aponso,M., 2017)

1. Material awal tanaman yang digunakan untuk pembuatan ekstrak misalnya bagian batang, daun, buah dan sebagainya.
2. Jenis pelarut yang dimanfaatkan untuk ekstraksi
3. Pemilihan prosedur ekstraksi

Untuk efek fitokimia suatu ekstrak tumbuhan dipengaruhi oleh beberapa hal, yaitu : (Aponso,M., 2017)

1. Sifat alam material tumbuhan
2. Keaslian
3. Tahapan proses

4. Kandungan pelembab
5. Besaran partikel (ukuran)

Berikut adalah komponen yang dapat berpengaruh pada kuantitas dan komposisi metabolit sekunder dari sebuah ekstrak apabila dilakukan ekstraksi : (Aponso,M., 2017)

1. Metode ekstraksi
2. Lama ekstraksi
3. Sifat dasar pelarut
4. Konsentrasi pelarut
5. Temperatur
6. Polaritas

Material tumbuhan yakni tumbuhan secara alami memiliki unsur pokok yang dibagi menjadi beberapa bagian antara lain kulit kayu, daun, bunga, akar,buah,bibit dan bagian lainnya yang mungkin mengandung komponen zat aktif. (Pandey, A., Tripathi, S., 2014; Silva, G., Abeyesundara, A.T., Aponso,M., 2017; Altemimi, A., et al., 2017)

Tabel 5. Pelarut yang digunakan untuk ekstraksi zat aktif. (Pandey, A., 2014)

Water	Ethanol	Methanol	Chloroform	Ether	Acetone
Anthocyanins	Tannins	Anthocyanins	Terpenoids	Alkaloids	Phenol
Starches	Polyphenols	Terpenoids	Flavonoids	Terpenoids	Flavonols
Tannins	Polyacetylenes	Saponins		Coumarins	
Saponins	Flavonols	Tannins		Fatty acids	
Terpenoids	Terpenoids	Xanthoxyllines			
Polypeptides	Sterols	Totarol			
Lectins	Alkaloids	Quassinoids			
		Lactones			
		Flavones			
		Phenones			
		Polyphenols			

Prosedur ekstraksi

a. Pemerataan (homogenisasi) jaringan tumbuhan

Bagian tumbuhan yang segar dimasukkan dalam blender agar menjadi partikel yang lebih halus untuk diolah menjadi sediaan kering atau basah, dengan memasukkan sejumlah pelarut kedalamnya dan dikocok dengan hati-hati sekitar 5-10 menit atau kurang dari 24 jam setelah ekstrak tersebut disaring. Air saringan lalu dikeringkan dibawah penurunan tekanan dan dilarutkan kembali pada pelarut untuk mendeterminasikan konsentrasinya. Akan tetapi beberapa peneliti menstrifugasi air saringan untuk klarifikasi ekstrak. (Pandey, A., Tripathi, S., 2014; Silva, G., Abeyesundara, A.T., Aponso, M., 2017; Altemimi, A., et al., 2017)

b. Ekstraksi serial mendalam

Hal ini secara umum berbeda dengan metode ekstraksi, pada metode ini dilakukan ekstraksi dengan beberapa pelarut berdasarkan tingkat polaritasnya, dimulai dari pelarut non polar (heksane) ke beberapa pelarut polar (metanol) untuk memastikan jarak polaritas yang luas dari gabungan yang dapat diekstraksi. Prosedur ini tidak dapat dipakai untuk campuran termolabil (mudah rusak dengan perubahan suhu) seperti pemanasan lama yang mungkin mempengaruhi degradasi campuran. (Pandey, A., Tripathi, S., 2014; Silva, G., Abeyesundara, A.T., Aponso, M., 2017; Altemimi, A., et al., 2017)

c. Ekstraksi sokhlet

Ekstraksi sokhlet adalah metode yang dibutuhkan bila menginginkan campuran yang terbatas pada kelarutan pelarut dan endapan tidak terlarut pada pelarut. Dikerjakan bila peneliti ingin campuran yang memiliki kelarutan yang tinggi pada sebuah pelarut lalu filtrasi sederhana dapat digunakan untuk memisahkan campuran dari substansi tidak terlarut. Metode ini tidak dapat dipakai pada campuran yang rentan dengan perubahan suhu seperti pemanasan jangka lama karena mungkin dapat merusak atau menurunkan kualitas campuran. (Pandey, A., Tripathi, S., 2014; Silva, G., Abeyesundara, A.T., Aponso, M., 2017; Altemimi, A., et al. 2017)

d. Maserasi

Maserasi merupakan suatu tipe atau cara pengambilan zat aktif dengan cara merendam suatu simplisia dengan pelarut yang sesuai selama 10-15 hari sambil diaduk-aduk dan setiap 5 hari dilakukan penggantian pelarut dan setelah seluruh proses selesai, maka diambil beningannya. (Pandey, A., Tripathi, S., 2014; Silva, G., Abeysundara, A.T., Aponso, M., 2017)

Pada proses ini diharapkan pelarut dapat menembus dinding sel dan masuk ke dalam sel simplisia yang direndam yang berisi zat aktif, dikarenakan ada pertemuan antara zat aktif dan pelarut pada proses ini. (Pandey, A., Tripathi, S., 2014; Altemimi, A., et al., 2017)

e. Dekoksi

Metode ini digunakan untuk ekstraksi zat terlarut air dan bahan yang stabil terhadap pemanasan dari obat seperti pendidihan dalam air selama 15 menit, pendinginan, pemisahan dan dilewatkan pada air dingin sepanjang obat diproduksi untuk volume yang dibutuhkan. (Pandey, A., Tripathi, S., 2014; Silva, G., Abeysundara, A.T., Aponso, M., 2017; Altemimi, A., et al., 2017)

f. Infus

Yaitu sebuah larutan yang ditambah air dari campuran siap terlarut dari obat sederhana. Infus segar disiapkan dengan maserasi zat padat untuk periode waktu yang singkat dengan air dingin atau air mendidih. (Pandey, A., Tripathi, S., 2014)

g. Digesti

Digesti adalah suatu jenis maserasi dengan menggunakan pemanasan perlahan diaplikasikan selama proses ekstraksi maserasi. Hal ini digunakan ketika terjadi peningkatan suhu yang tidak dapat ditolerir dan untuk efisiensi bahan pelarut (menstrum). (Pandey, A., Tripathi, S., 2014)

h. Perkolasi

Proses ini sering digunakan untuk mengekstraksi cairan dan tinktur. Sebuah perkolator (sempit, bejana bentuk kerucut yang kedua ujungnya terbuka). Bahan-bahan padat dilembabkan dengan sejumlah pelarut spesifik dan diproses sekitar 4 jam pada sebuah kontainer yg tertutup, setelah massa terbungkus dan bagian atas perkolator ditutup. (Pandey, A., Tripathi, S., 2014; Silva, G., Abeyundara, A.T., Aponso, M., 2017; Altemimi, A., et al., 2017)

i. Sonikasi

Prosedur ini bertujuan untuk mengekstraksi bagian batang tumbuhan dengan menggunakan gelombang suara dengan kisaran frekuensi antara 20 kHz-2000 kHz, prosedur ini dapat meningkatkan permeabilitas dari dinding sel. (Pandey, A., Tripathi, S., 2014)

F. Nilai Glukosa Normal pada Mencit (*Mus musculus*)

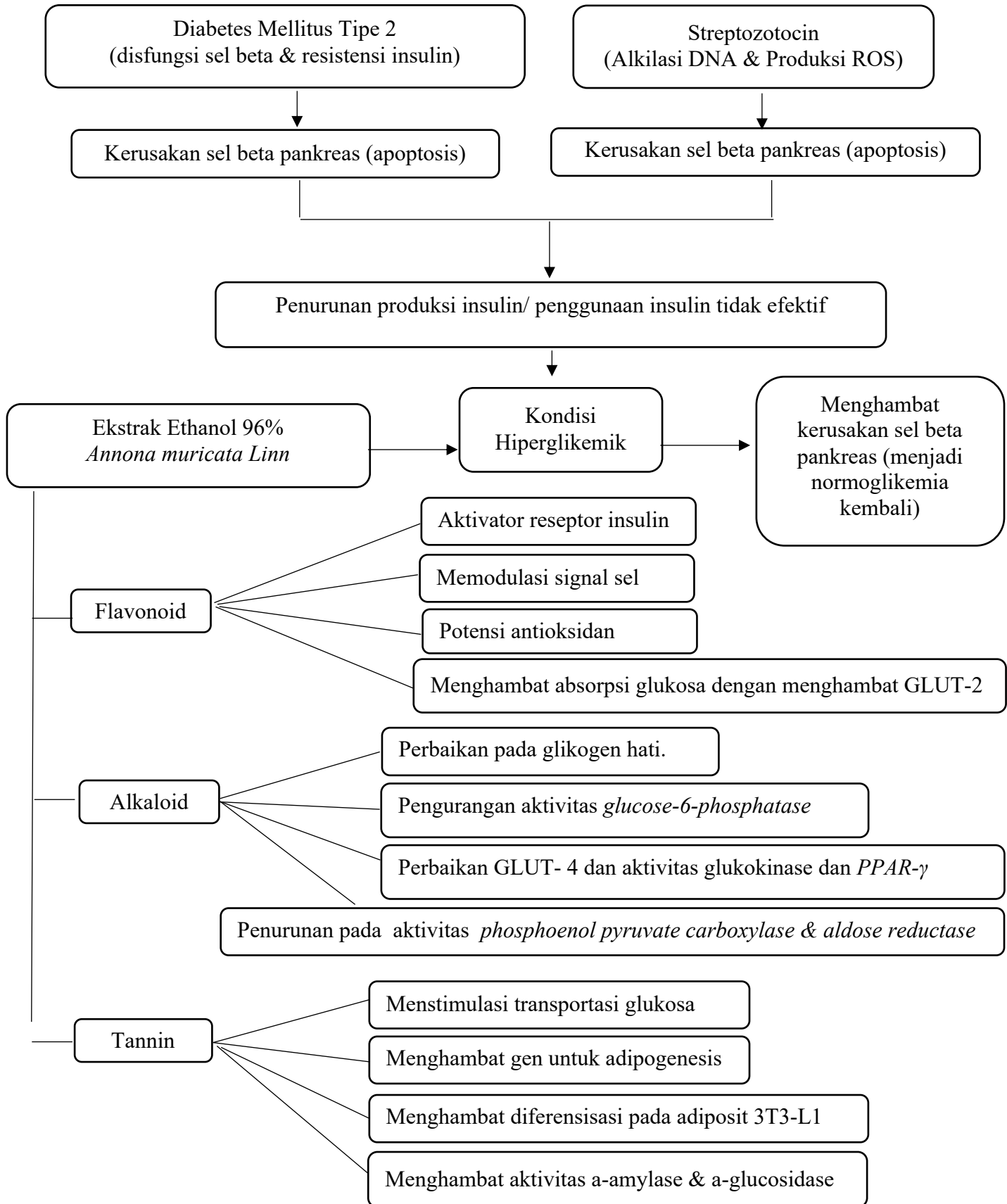
Nilai normal glukosa darah *Mus musculus* berada pada rentang 85-110 mg/dl. (Sun, C., et al. 2016, Jaya, J.H., Basori, A., Sudarno., 2012)

Kemudian yang dimaksud sebagai mencit model diabetik adalah mencit yang memiliki kadar gula darah puasa diatas 200 mg/dl. (Sun, C., et al. 2016)

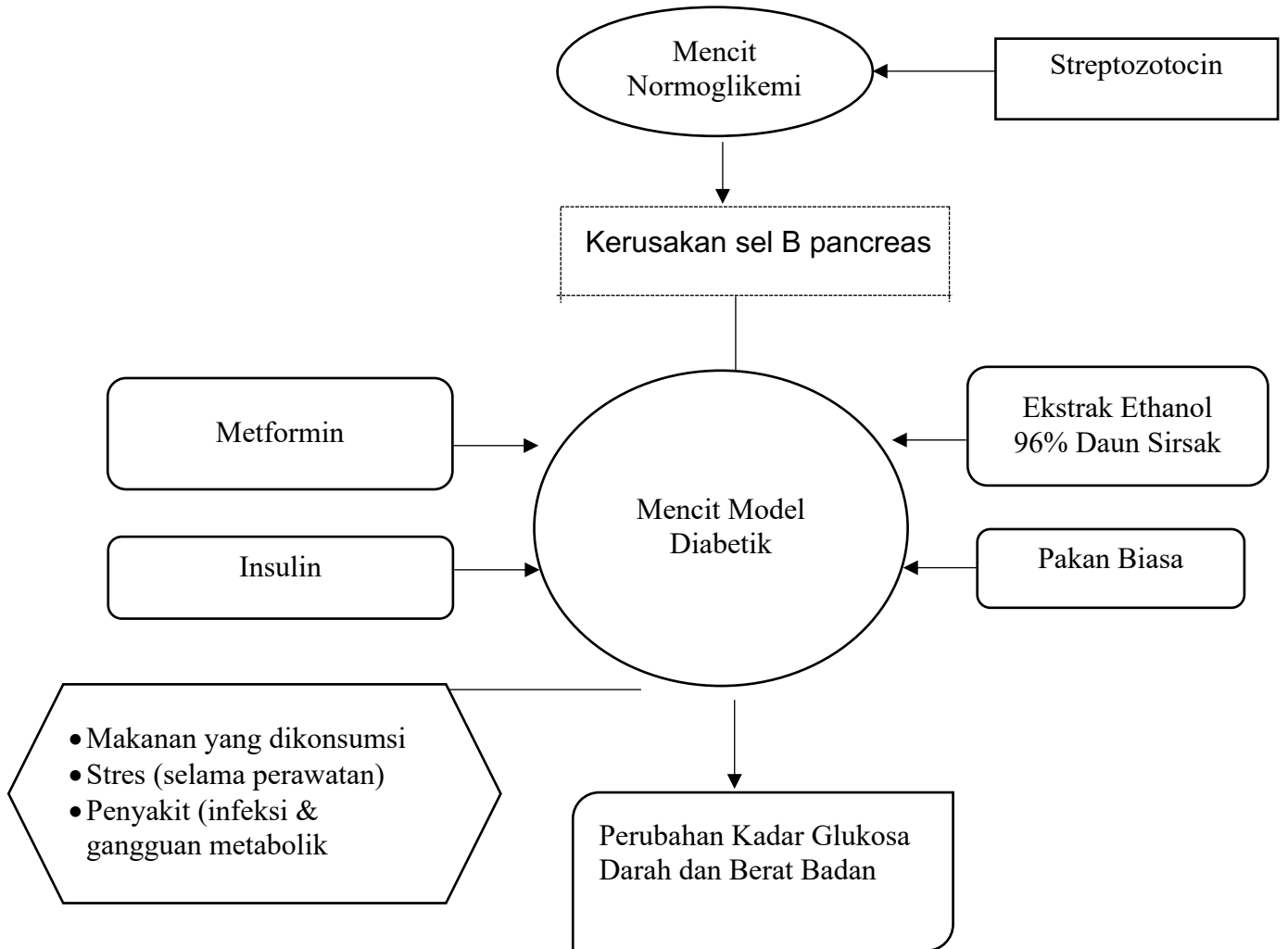
Tabel 6. Nilai Glukosa Darah Mencit. (Sun, C., et al. 2016)

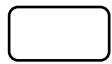
FBG values in four animal models				
Group	NFG Glucose Values (mg/dl)	Mean ± SD	DFG Glucose Values (mg/dl)	Mean ± SD
	Individuals		Individuals	
Normal Chow Fed Mice	77,73,83,103,123,81,59,119,70,63	85.1±22.5	94,88,113,92,94,95,112,79,99,95	96.1±10.2
High Fat Diet Fed Mice	166,87,130,144,119,128,101,171, 148,85,97,104,153,134,131,123	126.3±26.4	143,132,163,143,155,167,152,126, 163,161,124,144,170,169,162,165	152.4±15.3
STZ-Induced Diabetic Mice	162,412,261,131,432,142,139,180, 481,328,211,387	358.7±96.9	378,445,157,376,383,164,391,378, 387,167,425,421	398.2±25.4
ob/ob Mice	212,412,354,306,434,414	355.5±84.6	512,419,408,456,486,423	451.7±42.8


G. Kerangka Teori

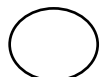


H. Kerangka Konsep

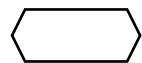


 : Variabel Independen

 : Variabel tidak diteliti

 : Variabel Antara

 : Variabel Dependen

 : Variabel Perancu

I. Hipotesis

- H0 : Ekstrak ethanol 96% daun sirsak (*Annona muricata L.*) tidak efektif menurunkan gula darah puasa pada mencit model diabetik.
- H1 : Ekstrak ethanol 96% daun sirsak (*Annona muricata L.*) efektif menurunkan gula darah puasa pada mencit model diabetik.