

**UJI EFEK ANTIDIABETES EKSTRAK ETANOL
DAUN MATOA (*Pometia pinnata*) PADA TIKUS
SINDROM METABOLIK**

DRAFT PROPOSAL



Oleh :

TASYA DAFRILIA

NIM : 1904044

PROGRAM STUDI S1 FARMASI

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS PERINTIS INDONESIA

2023

BAB I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sindrom metabolik merupakan salah satu masalah kesehatan yang meningkat saat ini, dan sindrom metabolik merupakan sekumpulan gejala penyakit seperti obesitas, hipertensi, diabetes tipe 2, kardiovaskuler, dan displidemia. Prevalensi pada sindrom metabolik berkemabang di seluruh dunia dan sekitar 20-25% populasi dunia menderita sindrom metabolik (Do Vale Moreira dkk,2020). Berdasarkan data dari *National Cholesterol Education Program* (NCEP) yang dimodifikasi untuk asia, disimpulkan bahwa seseorang yang mengidap sindrom metabolik jika memiliki tiga atau lebih dari lima tanda atau faktor risiko diatas, dan untuk pra sindrom metabolik jika memiliki satu atau atau dua faktor resiko sindrom metabolik.

Berdasarkan data hasil analisis riskesdas menemukan bahwa prevelensi sindrom metabolik di Indonesia meningkat dari 10,8% (2013) menjadi 24,4% (2018). Faktanya, sindrom metabolik juga menjadi salah satu penyebab penyakit diabetes tipe 2 dan displidemia yang merupakan penyebab utama kematian di Indonesia. Menurut laporan internasional diabetes federation (IDF, 2017), disebutkan dalam beberapa dekade terakhir bahwa prevalensi dan insidensi DM di banyak Negara di dunia termasuk Indonesia mengalami peningkatan. Indonesia berada pada peringkat sepuluh besar Negara dengan prevalensi diabetes dengan usia 20-79 berada pada jumlah 10,3 juta jiwa. Berdasarkan data dari survei organisasi (WHO), Indonesia berada pada urutan keempat dalam hal jumlah terbanyak penderita diabetes mellitus.

Diabetes mellitus (DM) adalah penyakit yang ditandai dengan hiperglikemia akibat sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya yang mana pankreas tidak memproduksi cukup insulin atau tubuh tidak dapat menggunakan insulin secara efektif (American Association, 2014). Penyakit Diabetes mellitus berhubungan dengan asupan makanan seperti karbihidrat, protein, dan lemak. Berdasarkan data survei diet total tahun 2014, menyatakan masyarakat Indonesia cenderung mengkonsumsi makanan yang tinggi kalori, garam, gula dan lemak jenuh (Siswanto dkk, 2014). Tingginya kadar glukosa dan kolesterol akibat konsumsi diet tinggi lemak dan gula akan meningkatkan asam lemak dalam darah, hal ini merupakan bagian dari faktor resiko sindrom metabolik .

Ketidakseimbangan antara asupan makanan dengan pengeluaran energi untuk aktivitas dalam kurun waktu lama akan menyebabkan terjadinya obesitas, dan resistensi insulin yang merupakan awal terjadinya sindrom metabolik. Asupan lemak yang tinggi dapat mengakibatkan peningkatan oksidasi asam lemak yang mempengaruhi metabolisme karbohidrat, menurunkan oksidasi glukosa pada otot dan meningkatkan produksi glukosa di hati, menurunkan sensitivitas reseptor insulin dan menurunkan kadar adiponektin dalam darah yang bertugas dalam mengontrol sensitivitas insulin (Purba dan monolimay, 2015). Sel- sel lemak yang ada pada obesitas akan menghasilkan zat adipositokin yang dapat menyebabkan resistensi insulin. Resistensi insulin merupakan kondisi ketika sel-sel tubuh tidak dapat menggunakan gula darah dengan baik akibat adanya mengakibatkan hiperglikemi. Salah satu faktor resiko penyakit DM adalah obesitas yang disebabkan perubahan gaya hidup masyarakat yang cenderung konsumsi makanan

yang tinggi lemak dan fruktosa, tanpa diimbangi dengan aktifitas yang cukup (Bintanah & Handasari, 2012).

Pengobatan pada sindrom metabolik, salah satunya yaitu DM dapat diobati secara medis dengan menggunakan obat-obatan modern atau sintetis, namun secara ilmiah obat tradisional telah banyak dilakukan penelitian di Indonesia. Dan sangat mengalami kemajuan ilmu pengetahuan dan teknologi yang sangat pesat. Salah satu tanaman yang dimanfaatkan sebagai obat adalah daun matoa (*Pometia Pinnata*). Daun matoa merupakan suatu tanaman sebagai bahan obat, dan menurut penelitian (Sutomo dkk, 2021 dan Rahmawati dkk, 2022) menyebutkan bahwa ekstrak etanol daun matoa memiliki kandungan senyawa metabolit sekunder yaitu alkaloid, flavanoid, tanin dan saponin yang bersifat antidiabetes.

Pada penelitian Annisa amriani dkk, konsumsi lemak tinggi dan fruktosa dapat menyebabkan terjadinya Diabetes Melitus tipe 2. Pada penelitian (Joni Tandi dkk, 2022), disebutkan bahwa ekstrak etanol daun matoa (*Pometia pinnata*) efektif menurunkan glukosa darah pada tikus putih jantan yang diinduksi streptozocin 40 mg/kg BB, dengan dosis ekstrak 300 mg/kgBB. Penelitian yang dilakukan oleh (Jiaqiong, 2007), menyebutkan dengan menurunkan asupan lemak total, asam lemak jenuh, asupan lemak tak jenuh bisa mengontrol kadar glukosa darah pada penderita diabetes.

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka peneliti tertarik untuk mengembangkan penelitian ekstrak etanol daun matoa terhadap penurunan kadar glukosa darah pada tikus sindrom metabolik. Serta mengetahui dosis efektifnya menggunakan varian dosis 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB dan 400 mg/kgBB.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah ekstrak etanol daun matoa (*Pometia pinnata*) dapat menurunkan kadar glukosa darah tikus sindrom metabolik?
2. Apakah variasi dosis ekstrak etanol daun matoa (*Pometia pinnata*) mempengaruhi penurunan kadar glukosa berbeda pada tikus sindrom metabolik?
3. Apakah lama pemberian ekstrak etanol daun matoa (*Pometia pinnata*) mempengaruhi penurunan kadar glukosa darah pada tikus sindrom metabolik?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol daun matoa (*Pometia pinnata*) dalam menurunkan kadar glukosa darah pada tikus sindrom metabolik.
2. Untuk mengetahui pengaruh variasi dosis efek berbeda ekstrak etanol daun matoa (*Pometia pinnata*) dalam menurunkan kadar glukosa darah pada tikus sindrom metabolik.
3. Untuk mengetahui pengaruh lama pemberian ekstrak etanol daun matoa (*Pometia pinnata*) terhadap penurunan kadar glukosa darah pada tikus sindrom metabolik.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti

Menambah pengetahuan khususnya dalam bidang kesehatan mengetahui bahan alam sebagai obat antidiabetes.

1.4.2 Manfaat Bagi Peneliti Lain

Hasil penelitian ini dapat dijadikan sebagai acuan untuk penelitian selanjutnya di bidang kesehatan khususnya dalam pencarian obat baru.

1.4.3 Manfaat Bagi Pendidikan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi pengembangan penelitian untuk pengobatan diabetes dari bahan alam.

1.4.4 Manfaat Bagi Masyarakat

Hasil penelitian ini bertujuan untuk mengedukasi masyarakat bahwa bahan alami yaitu daun matoa (*Pometia pinnata*) dapat digunakan sebagai antidiabetes.

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Matoa (*Pometia pinnata*)

2.1.1 Klasifikasi Tumbuhan



Gambar 1. Tanaman Daun Matoa (*Pometia pinnata*) (Rumayomi, 2003)

Matoa merupakan tanaman tropis yang tersebar luas di pedalaman hutan papua. Kedudukan tanaman matoa dalam sistematika tumbuhan adalah sebagai berikut:

Kingdom	: Plantae
Subkingdom	: Tracheobionta
Super Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Sub Kelas	: Rosidae
Ordo	: Sapindales
Famili	: Sapindaceae
Genus	: Pometia
Spesies	: <i>Pometia Pinnata</i> (Rumayomi, 2003)

2.1.2 Nama Daerah Dan Penyebarannya

Nama lain tanaman matoa adalah pakam (sumatera), kasai landur (Kalimantan), wusel (sulawesi), sapen (jawa), matoa (maluku), mohui dan tawang (papua) (Rumayoni, 2003).

2.1.3 Morfologi Daun Matoa

Matoa (*Pometia pinnata*) merupakan tanaman buah khas papua, tergolong berpohon besar dengan tinggi rata-rata 18 meter dan diameter maksimum 100 cm. Umumnya berbuah sekali setahun, bebunga pada bulan juli sampai oktober dan berbuah 3-4 bulan kemudian. Tumbuh baik pada kondisi tanahnya dengan lapisan yang tebal, dan iklim yang dibutuhkan adalah dengan curah hujan tinggi, yaitu di atas 1.200 mm/ tahun (Badan Penelitian&Teknologi Pertanian, 2014). Daun matoa adalah daun majemuk yang tersusun berselang seling 4 sampai 12 pasang anak daun. Daun muda berwarna merah cerah, baru kemudian, setelah dewasa berwarna hijau daun matoa berbentuk jorong dengan panjangnya 30 sampai 40 cm dan memiliki lebar 8 sampai 15 cm.

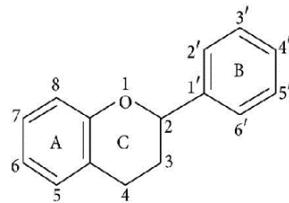
2.1.4 Manfaat Daun Matoa

Tanaman ini tersebar luas diseluruh dunia di beberapa negara, dan bagian-bagaian pada tanaman matoa digunakan sebagai obat tradisional. Di papua new guinea, kulit batang yang dikunyah digunakan untuk mengobati luka bakar. Di fiji, ekstrak daun dan kulit batang digunakan untuk mengobati berbagai jenis penyakit, termasuk gangguan perut, diare, disentri,

penghilang nyeri, demam, flu, diabetes, dan ulkus di mulut (Badan Penelitian & Teknologi Pertanian, 2014).

2.1.5 Tinjauan Kimia Tumbuhan

Hasil penelitian varaincy (1999) menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun matoa mengandung senyawa golongan flavanoid auron, flavanoid flavon, saponin, dan tanin. Hasil penelitian lain juga menemukan kandungan saponin dan triterpenoid pada daun matoa dan kulit batang matoa (Mohamad dkk, 2012). Isolasi dari ekstrak etanol daun matoa menghasilkan suatu senyawa yang teridentifikasi sebagai proantosianidin A2.

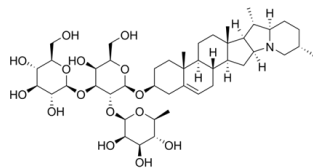


Gambar 2. Struktur Umum Flavonoid (Kumer Dkk, 2013)

Flavonoid merupakan kelompok senyawa fenolik alami terbesar, merupakan golongan fenol alam yang melingkari 15 atom karbon di inti dasarnya. Flavonoid tersusun dalam konfigurasi C6-C3-C6 yaitu kerangka karbonnya terdiri dari dua gugus C6 (cincin benzena tersubstitusi) yang dihubungkan oleh rantai alifatik C3 (Robinson, 1995). Istilah flavanoid berasal dari kata flavon, senyawa ini terdiri dari beberapa jenis tergantung pada tingkat oksidasi dari rantai propanon dari sistem 1,3-diarilpropana. Flavon, flavonol dan antosianida merupakan jenis senyawa yang paling

banyak terdapat dalam kandungan utama flavonoid. Pada tumbuhan Flavanoid berikatan dengan gula disebut dengan glikon. Senyawa flavanoid dapat menghambat reaksi oksidasi melalui mekanisme penangkal radikal bebas dengan cara mendonorkan elektron ke elektron yang tidak berpasangan (Lenny, 2006). Kandungan senyawa kimia tumbuhan matoa yaitu proanthocyanidin A2, epicatechin, kaempferol-3-O rhamnoside, dan quercetin-3-O-rhamoside, sedangkan kulit batang matoa mengandung leucoanthocyanidin dan tanin kental.

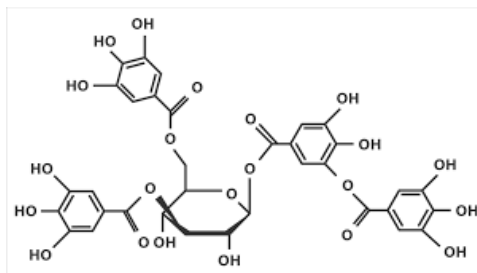
Kandungan lain dari daun matoa yaitu saponin (Mohamad dkk, 2012).



Gambar 3. Struktur Umum Saponin (Harbone, 1987)

Saponin adalah triterpen dan glukosida sterol dan telah terdeteksi di lebih dari 90 famili tumbuhan. Saponin merupakan senyawa aktif permukaan yang bersifat seperti sabun dan dapat diidentifikasi kemampuannya membentuk busa dan menghemolisis sel darah (Harbone, 1987).

Daun matoa juga mengandung tanin



Gambar 4. Struktur Umum Tannin (Harbone, 1987)

Tanin merupakan salah satu jenis senyawa yang termasuk ke dalam golongan polifenol yang terdapat pada tumbuhan. Secara terapeutik, tanin berfungsi untuk mengobati diare, menghentikan pendarahan, dan mengobati ambien (Lenny, 2006). Tanin dapat bereaksi dengan protein mukosa dan sel epitel usus untuk dapat menghambat penyerapan lemak. Tanin memiliki sifat seperti kemampuan membentuk larutan koloidal yang bereaksi asam dalam air, mengendapkan larutan gelatin dan larutan alkaloid, tidak dapat mengkristal, larutan alkali mampu mengoksidasi oksigen, dan mengendapkan protein dari larutannya dan bersenyawa dengan protein tersebut sehingga tidak dipengaruhi oleh enzim proteolitik (Harbone, 1987).

2.1.6 Tinjauan Farmakologi

Pada penelitian yang telah dilakukan oleh Joni Tandi dkk (2022), ekstrak etanol daun matoa (*Pometia pinnata*) pada dosis 300 mg/kgBB memberikan efek antidiabetes dan memberikan efek meregenerasi sel β pankreas pada tikus putih jantan yang diinduksi streptozotocin. Adanya penurunan kadar glukosa darah daun matoa karan mengandung senyawa metabolik sekunder yaitu alkaloid, flavanoid, tanin dan saponin. Penelitian yang telah dilakukan oleh Dina (2020), menyatakan bahwa ekstrak daun

matoa (*Pometia pinnata*) yang diinduksi sukrosa dengan porsi 350 mg/kgBB dapat menurunkan kadar glukosa darah 38 mg/dl.

2.2 Tinjauan Sindrom Metabolik

Sindrom metabolik merupakan sekumpulan gejala seperti obesitas sentral, hipertensi, gangguan toleransi glukosa, dan dislipidemia yang dapat berkembang menjadi diabetes mellitus (DM) tipe 2, penyakit kardiovaskuler, stroke, dan mortalitas. Francisqueti dkk (2017), berpendapat bahwa sindrom metabolik atau sindrom “X” atau sindrom resistensi insulin, sindrom ini sangat erat kaitannya dengan beberapa jenis penyakit seperti obesitas sentral, hipertensi, dislipidemia dan resistensi insulin yang disebabkan adanya derajat inflamasi yang kronis.

Menurut yoshinaga dkk (2005), dalam penelitian tentang sindrom metabolik menyatakan bila menemukan 3 dari 5 komponen yang diklasifikasikan yaitu:

1. Hipertensi
2. Kadar kolesterol HDL (<40 mg/dl), kolesterol total (>200 mg/dl)
3. Kadar serum trigliserida yang tinggi (>120 mg/dl)
4. Kadar glukosa puasa yang tinggi (>126mg/dl)
5. Obesitas

2.2.1 Etiologi Sindrom Metabolik

Pada penelitian shahab (2007), mengatakan bahwa resistensi insulin adalah penyebab primer dari sindrom metabolik, dan tenebum juga berpendapat bahwa penyebab dari sindrom metabolik adalah (IDF, 2005):

- a. Terjadinya gangguan pada fungsi sel β pankreas dan hipersekresi insulin dalam mengkompensasi resistensi insulin. Hal ini dapat menyebabkan terjadinya komplikasi makrovaskuler (Komplikasi jantung).
- b. Terjadinya kerusakan berat pada sel β pankreas sehingga mengakibatkan progresif sekresi insulin menjadi menurun, dan mengakibatkan hiperglikemia dan dapat menimbulkan komplikasi mikrovaskuler (Anggraeni, 2007).

2.2.2 Faktor Resiko Sindrom Metabolik

Faktor resiko sindrom metabolik adalah faktor yang dapat dimodifikasi dan yang tidak dapat dimodifikasi. Beberapa faktor yang tidak dapat dimodifikasi dan menjadi faktor bawaan manusia yaitu umur, ras, genetik, dan jenis kelamin. Untuk faktor risiko yang dapat dimodifikasi merupakan faktor yang berasal dari lingkungan seperti kebiasaan yang kurang sehat, obesitas, berat badan berlebih, merokok dan minum alkohol serta kurang aktivitas fisik (Fatimah, 2015).

2.2.3 Kriteria Diagnosa Sindrom Metabolik

Kriteria pada diagnosis sindrom metabolic saat ini terjadi pada kriteria diagnosis National cholesterol education program (NCEP), WHO, adult treatment panel (ATP) III, dan IDF yang meliputi obesitas sentral, hipertrigliseridemia, hipertensi, hiperglikemia (IDF, 2005).

2.2.4 Komponen Sindrom Metabolik

2.2.4.1 Obesitas

Obesitas menurut Dariyo (2004), adalah kelebihan berat badan dari ukuran normal tubuh yang sebenarnya. Obesitas adalah suatu keadaan yang terjadi karena adanya penumpukan lemak berlebih dalam tubuh, dan terjadi karena ketidakseimbangan antara asupan energy yang tinggi atau luaran energy yang rendah. Asupan energy yang tinggi disebabkan karena konsumsi makanan yang berlebih, sedangkan luaran energy yang rendah disebabkan metabolisme tubuh yang rendah. Kelebihan energy dapat disimpan dalam jaringan lemak (Yogiantoro, 2006).

2.2.4.2 Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus merupakan gangguan metabolik yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah (hiperglikemia). Yaitu dihubungkan dengan keadaan abnormalitas metabolisme karbohidrat, lemak dan protein yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin (sensitivitas) atau keduanya (Dipiro dkk 2011).

2.2.4.3 Hipertensi

Resistensi insulin dengan hipertensi akan menyebabkan terganggunya fungsi endotel dengan menurunnya fungsi NO yang telah diketahui bahwa NO di endotel mempunyai peranan penting pada regulasi tonus vaskuler, aliran darah, dan tekanan darah (Chen, 2003). Menurut Davidson dan zafaroni dalam penelitian (Jafar, 2012) menyatakan bahwa

displidemia dan intoleransi glukosa biasanya terjadi pada penderita hipertensi dengan hiperinsulinemia. Pada penderita hipertensi, kontrol tekanan darah yang ketat akan menurunkan risiko kematian akibat diabetes.

2.2.4.4 Displidemia

Displidemia adalah abnormalitas profil lipid yang diklasifikasikan menjadi displidemia ringan (kenaikan kolesterol LDL 130-159 mg/dl), displidemia sedang (kenaikan kolesterol LDL 160-219 mg/dl dan kolesterol total 240-300 mg/dl) dan displidemia berat (kenaikan kolesterol LDL >220 mg/dl) (Price, 2003). Displidemia dapat dibagi menjadi 2 yaitu, hipoplidemia dan hiperlipidemia. Warwe (2006) mengatakan hiperlipidemia dapat terjadi secara primer maupun sebagai efek keadaan lain yang mendasari, yaitu diabetes mellitus yang tidak terkontrol dengan baik. Pada hiperlipidemia dapat terjadi hiperkolesteromia, hipertrigliseridemia atau campuran keduanya.

2.3 Tinjauan Diabetes Mellitus

2.3.1 Definisi

Diabetes mellitus adalah suatu kelompok penyakit metabolik yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah (hiperglikemia) yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya (Dipiro dkk, 2011). Diabetes mellitus adalah penyakit yang disebabkan Karena adanya gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein dalam tubuh. Gangguan tersebut disebabkan oleh berkurangnya produksi insulin yang

diperlukan dalam proses perubahan gula menjadi tenaga (Iskandar, 2009). Hiperglikemia disebabkan karena ketidakseimbangan antara suplai dan kebutuhan insulin. Insulin dalam tubuh dibutuhkan untuk memfasilitasi masuknya glukosa ke dalam sel agar dapat digunakan untuk metabolisme dan pertumbuhan sel. Berkurang atau tidak adanya insulin menjadikan glukosa tertahan di dalam darah, dan menimbulkan peningkatan gula darah, sedangkan sel menjadi kekurangan glukosa yang sangat dibutuhkan dalam kelangsungan dan fungsi sel (Tarwoto, 2012).

2.3.2 Klasifikasi Diabetes Mellitus

Klasifikasi diabetes mellitus menurut (American diabetes association, 2017) secara umum diabetes mellitus dibagi menjadi 4 tipe:

1. Diabetes Mellitus Tipe 1

Diabetes mellitus tipe 1 atau insulin dependent diabetes mellitus (IDDM). Pada tipe 1, sama sekali tidak menghasilkan insulin, karena timbulnya reaksi autoimun yang disebabkan adanya peradangan pada sel β pankreas, sehingga dapat menyebabkan timbulnya antibody terhadap sel β pankreas yang dikenal dengan Islet Cell Antibody (ICA) yang ditimbulkannya akan menyebabkan hancurnya sel β pankreas.

2. Diabetes Mellitus Tipe 2

Diabetes mellitus tipe 2 disebabkan oleh defisiensi insulin relative dan resistensi insulin. Defisiensi insulin adalah rendahnya produksi insulin oleh sel-sel β pankreas, sehingga jumlah yang dibutuhkan tidak dapat tercapai dan terjadi hiperglikemia. Resistensi insulin adalah jumlah

reseptor insulin aktif yang sedikit menyebabkan insulin yang diproduksi secara normal tidak dapat mengangkut glukosa ke dalam sel sehingga glukosa dalam darah tetap tinggi.

3. Diabetes Mellitus Gestasional

Diabetes meliitus gestasional yaitu DM yang terjadi pada masa kehamilan, dapat didiagnosis dengan menggunakan tes toleransi glukosa, yang dilakukan sekitar 24 minggu masa kehamilan. Seseorang dengan DM gestasional 25% akan berkembang menjadi DM.

4. Diabetes Mellitus Tipe Lain

Diabetes ini disebabkan oleh jenis diabetes tertentu dari penyebab lain, seperti sindrom diabetes monogenic (seperti neonatal and young adult-onset diabetes [MODY], gangguan pankreas eksokrin (seperti cystic fibrosis), diabetes akibat obat atau bahan kimia (dalam penggunaan glukokortikoid, HIV/AIDS dalam terapi atau setelah transplantasi organ).

2.3.3 Etiologi Diabetes Mellitus

Menurut penelitian padila (2012), etiologi penyakit DM adalah pada DM tipe 1 yaitu faktor genetik, imunologi, dan lingkungan. Dan pada DM tipe 2 melibatkan penyakit genetik, usia, gaya hidup, stress, nutrisi yang tidak tepat dan obesitas.

2.3.4 Faktor Resiko Diabetes Mellitus

Buku pedoman pengelolaan dan pencegahan diabrtes di Indonesia tahun 2019, faktor resiko yang dapat diklasifikasikan menjadi faktor risiko yang

dapat dimodifikasi dan yang tidak dapat dimodifikasi. Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi adalah faktor genetik, usia, dan diabetes gestasional. Sedangkan faktor risiko yang dapat dimodifikasi yaitu obesitas, aktivitas jasmani, dan nutrisi.

2.3.5 Patofisiologi Diabetes Mellitus

Pada diabetes tipe 1, hasil dari kerusakan autoimun dari sel-sel pankreas. Penanda dari kerusakan autoimun pada sel muncul pada saat diagnosis pada 90% dari populasi dan termasuk juga kerusakan pada sel antibodi islet, antibodi pada dekarboksilase asam glutamat, dan antibodi terhadap insulin. Sedangkan pada DM tipe 2 yang disebabkan oleh terjadinya penurunan sensitivitas insulin atau produksi insulin yang tidak adekuat. DM tipe 2 ini bukan disebabkan oleh berkurangnya sekresi insulin, namun karena sel-sel sasaran insulin gagal atau tidak mampu merespon insulin secara normal atau yang disebut dengan resistensi insulin.

Resistensi insulin banyak terjadi akibat dari obesitas dan kurangnya aktivitas fisik serta terjadi penuaan. Resistensi insulin juga terjadi karena berhubungan dengan sel lemak yang mengeluarkan sitokin (Adipositokin) seperti, angiotensin, $\text{tnf } \alpha$, resistin dan leptin (Kershaw, 2004). $\text{TNF } \alpha$ pada sel lemak dan otot menyebabkan resistensi dengan cara menghambat aktifitas tirosin kinase pada reseptor insulin dan dapat menurunkan ekspresi glucose transporter-4 (GLUT-4). Sedangkan adiponektin yang dapat menurunkan resistensi terhadap insulin, kadarnya menurun pada sindrom metabolik. (Weyer dkk, 2001). Penderita DM tipe 2 dapat juga terjadi

produksi glukosa hepatic yang berlebihan, namun tidak terjadi pengrusakan pada sel β langerhans secara autoimun seperti DM tipe 1.

2.3.6 Manifestasi Klinik DM

Manifestasi klinik diabetes mellitus menurut Black dan Hawks (2014) adalah:

1. Poliuria (sering BAK) adalah air tidak dapat diserap kembali oleh tubulus ginjal sekunder untuk aktivitas osmotik glukosa, mengarah kepada kehilangan air, glukosa dan elektrolit.
2. Polidipsi (Haus berlebihan) adalah dehidrasi sekunder terhadap poliuria menyebabkan haus.
3. Polifagia (Lapar berlebihan) adalah kelaparan sekunder terhadap katabolisme jaringan menyebabkan rasa lapar yang berlebih.
4. Pruritis, infeksi kulit, vaginitis adalah infeksi jamur dan bakteri pada kulit terlihat lebih umum, hasil penelitian infeksi jamur dan bakteri pada kulit terlihat lebih umum, hasil penelitian masih bertentangan.
5. Ketonuria adalah ketika glukosa tidak dapat digunakan untuk energi oleh sel tergantung insulin, asam lemak digunakan untuk energi, asam lemak dipecah menjadi keton dalam darah dan dieksresikan oleh ginjal. Pada diabetes mellitus tipe 2, insulin cukup untuk menekan berlebihan penggunaan asam lemak tapi tidak cukup penggunaan glukosa.

2.3.7 Diagnosis

Diagnosis DM harus didasarkan atas pemeriksaan kadar glukosa darah, tidak dapat ditegakan hanya atas dasar adanya glukosuria. Dalam menentukan diagnosis DM, wajib diperhatikan asal bahan darah yang diambil dan cara pemeriksaan yang dipakai. Untuk diagnosis DM, pemeriksaan yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa dengan cara enzimatik dengan bahan darah kapiler (Perkeni, 1998).

Pemeriksaan kadar glukosa darah ada berbagai cara yang biasa dilakukan untuk memeriksa kadar glukosa darah (Soelistijo dkk., 2019).

1). Tes Glukosa Darah Puasa

Tes glukosa darah puasa mengukur kadar glukosa darah setelah tidak mengkonsumsi apapun kecuali air selama 16 jam. Tes ini biasanya dilakukan pagi hari sebelum sarapan. Hasil pemeriksaan kadar gula darah puasa dikategorikan hiperglikemia apabila hasilnya >126 mg/dl, normal apabila menunjukkan 71-100 mg/dl, dan hipoglikemia apabila hasilnya 0-70 mg/dl.

2) Tes Glukosa Darah Sewaktu

Kadar glukosa darah sewaktu disebut juga kadar glukosa darah acak atau kasual. Tes glukosa darah sewaktu dapat dilakukan kapan saja, kadar glukosa darah dikatakan normal jika tidak lebih dari 200 mg/dl.

3. Uji toleransi glukosa oral

Tes toleransi glukosa oral merupakan pemeriksaan yang lebih sensitive dari pada tes toleransi intravena dengan beban 75 gram glukosa. TTGO dilakukan dengan pemberian larutan karbohidrat sederhana.

4. Uji HbA1C

Pemeriksaan hemoglobin terglikasi (HbA1c) yang disebut glikohemoglobin atau disingkat A1C merupakan cara yang digunakan untuk pengecekan hemoglobin yang mengikat gula dalam darah. Pemeriksaan A1C dianjurkan dilakukan setiap 3 bulan sekali minimal 2 kali dalam setahun.

2.3.8 Terapi Farmakologi Diabetes Mellitus

Terapi farmakologi diberikan bersamaan dengan terapi non farmakologi yaitu pengaturan diet dan kegiatan jasmani (Depkes, 2005).

A. Terapi Non Farmakologi Menurut perkeni 2015:

1. Edukasi : Edukasi bertujuan untuk promosi kesehatan supaya hidup menjadi sehat, hal ini dilakukan sebagai upaya pencegahan dan bisa digunakan sebagai pengelolaan DM secara holistic.

2. Terapi nutrisi medis (TNM)

Pasien DM perlu diberikan pengetahuan tentang jadwal makannyang teratur, jensi makanan yang baik beserta jumlah kalorinya, terutama pada pasien yang menggunakan obat penurun glukosa darah maupun pengguna insulin.

3. Latihan jasmani atau olahraga

Pasien DM harus berolahraga secara teratur yaitu 3-5 hari dalam seminggu selama 30-45 menit, dengan total 150 menit perminggu, dan dengan jeda antar latihan tidak lebih dari 2 hari berturut-turut.

B. Terapi Farmakologi Yang Dapat Diberikan Yaitu:

1. Insulin

Insulin adalah hormon yang dihasilkan dari sel β pankreas dalam merespon glukosa, hormone ini memiliki efek metabolik yaitu dapat meningkatkan masuknya glukosa ke dalam sel, meningkatkan penyimpanan glukosa sebagai glikogen atau perubahan menjadi asam lemak, meningkatkan sintesis protein dan asam lemak, dan menekan perombakan protein menjadi asam amino, jaringan lemak menjadi asam lemak bebas. Insulin berfungsi untuk menurunkan glukosa darah (Sacher, 2012).

2. Antidiabetik oral, dalam buku basic pharmacology dan drug notes edisi, 2019:

a. Golongan Sulfonilurea

Sulfonylurea adalah pemicu sekresi insulin, golongan ini mempunyai efek utama meningkatkan sekresi insulin oleh sel beta pankreas. Efek samping utama adalah hipoglikemik dan peningkatan berat badan.

b. Golongan Biguanid

Golongan adalah metformin, metformin menurunkan kadar glukosa darah melalui pengaruhnya terhadap kerja insulin pada tingkat selular dan menurunkan produksi gula hati. Metformin juga menekan nafsu makan hingga berat badan tidak meningkat, sehingga layak diberikan pada penderita yang berat badan berlebih. Metformin bekerja dengan

meningkatkan sensitifitas insulin pada hati dan otot sehingga meningkatkan pengambilan glukosa di hati.

c. Golongan Tiazolidindion

Golongan ini mempunyai efek menurunkan resistensi insulin dengan meningkatkan jumlah protein pengangkut glukosa, sehingga meningkatkan ambilan glukosa di jaringan perifer. Obat yang termasuk golongan ini adalah pioglitazone dan rosiglitazone.

d. Golongan α -glukosidase inhibitor

Obat golongan ini bekerja dengan menghambat kerja enzim alfa glukosidase di saluran pencernaan sehingga menghambat absorpsi glukosa dalam usus halus, sehingga memberikan efek menurunkan kadar glukosa darah sesudah makan. Obat golongan ini adalah acarbose.

f. Penghambat Enzim Sodium Glucose Co-Transporter 2

obat ini bekerja dengan cara menghambat reabsorpsi glukosa di tubulus proksimal dan meningkatkan ekskresi glukosa melalui urin. Obat golongan ini juga bisa menurunkan berat badan dan tekanan darah.

f. DPP-IV Inhibitor

Obat golongan ini penghambat DPP-IV menghambat kerja enzim DPP-IV sehingga GLP-1 tetap dalam konsentrasi yang tinggi dalam bentuk aktif. Aktivitas GLP-1 untuk meningkatkan sekresi insulin dan menekan sekresi glukagon bergantung pada kadar glukosa darah.

2.4 Metode Uji Antidiabetes

2.4.1 Metode Uji Toleransi Glukosa oral

Prinsip uji toleransi glukosa oral yaitu, hewan uji dipuasakan selama 16-20 jam dan tetap diberi minum, kemudian diambil cuplikan darah sebagai kadar glukosa awal dan dilanjutkan dengan diberikan sediaan obat secara oral. Hewan uji diberikan larutan glukosa secara oral, dan pengambilan cuplikan darah diulangi pada waktu-waktu yang telah ditentukan (Etuk, 2010).

2.4.2 Metode Uji Dengan Merusak Pankreas

Metode ini dilakukan dengan pemberian zat diabetagonik yang dapat merusak pankreas hewan uji sehingga tidak dapat menghasilkan hormone insulin dan memiliki kondisi sama seperti penderita diabetes mellitus. Prinsip metode ini yaitu dengan memberikan zat diabetagonik seperti aloksan secara parenteral (Etuk, 2010).

2.4.3 Metode Uji Induksi Dengan Lemak

Diabetes dapat ditimbulkan akibat obesitas, yaitu dengan menginduksi lemak atau karbohidrat berlebih terhadap hewan percobaan. Dalam waktu tertentu akan terjadi penumpukan lemak dalam bentuk trigliserida sehingga insulin akan resisten dan meningkatkan glikoneogenesis maka akan terjadi diabetes (Murti, 2007).

2.5 Metode Pemeriksaan Kadar Glukosa Darah

2.5.1 Metode Kimia

Sebagian besar metode kimia memanfaatkan sifat mereduksi glukosa yang nonspesifik dalam suatu reaksi yaitu dengan bahan indikator yang memperoleh atau berubah warna apabila tereduksi. Karena senyawa-senyawa yang lain juga dapat mereduksi (misalnya, urea yang dapat meningkat cukup bermakna pada uremia), dengan metode reduksi kadar glukosa akan lebih tinggi 5-15 mg/dl dibandingkan dengan kadar yang lebih akurat yang diperoleh dengan menggunakan metode enzimatis (yang lebih spesifik untuk glukosa) (Sacher. R, 2012).

2.5.2 Metode Enzimatis

Pada metode ini menggunakan enzim-enzim yang bekerja secara spesifik pada glukosa, sehingga hasil yang didapat relative tepat dibandingkan metode lainnya. Enzim yang paling sering digunakan pada analisa glukosa secara enzimatis yaitu heksokinase dan glucose oxidase. Pada metode dengan enzim heksokinase, glucose-6-fosfat yang berasal dari glukosa dan ATP dari heksokinase akan dioksidasi oleh NAD. Reaksi ini dikatalis dengan adanya glucose-6-fosfat dehidrogenasi sehingga akan membentuk NADH yang dapat dianalisa dengan spektrofotometer. Pada metode dengan glucose oxidase, glukosa dioksidasi membentuk glukonolakton dan hydrogen peroksida. Hydrogen peroksida selanjutnya teroksidasi oleh peroksida membentuk senyawa yang dapat dianalisa dengan spektrofotometer (Duxburry, 2004).

2.5.3 Prinsip Kerja Glukometer

Glucometer adalah alat kesehatan yang biasa digunakan untuk pengukuran kadar glukosa darah. Glucometer banyak digunakan di rumah sakit, klinik, ruang gawat darurat, dan penggunaan di rumah. Glucometer memberikan analisa kadar glukosa darah cepat, sehingga dapat segera dilakukan manajemen kondisi hipoglikemik atau hiperglikemik yang dialami pasien. Glucometer terdiri dari dua bagian yaitu bagian reaksi enzimatik dan detector. Bagian enzimatik berada pada strip atau kuvet dalam kondisi terhidrasi. Glukosa dalam sampel darah akan menghidrasi kemudian akan bereaksi dengan enzim dan menghasilkan senyawa yang dapat terdeteksi. Hingga saat ini terdapat tiga reaksi enzimatik yang biasa digunakan pada glucometer yaitu glucose oxidase, glucose dehydrogenase, dan hexokinase. (Toyushkina, 2009).

2.6 Metabolisme Glukosa

Glukosa adalah karbohidrat terpenting bagi tubuh, karbohidrat dalam makanan akan diserap ke dalam aliran darah sebagai glukosa. Penyakit terkait metabolisme karbohidrat yaitu diabetes mellitus, galaktosemia dan intoleransi laktosa (Murty dkk, 2009). Glukosa di metabolisme menjadi piruvat melalui jalur glikolisis, jaringan aerob memetabolisme piruvat menjadi asetil-KoA yang dapat memasuki siklus asam sitrat yang akan dioksidasi sempurna menjadi CO_2 dan H_2O yang berkaitan dengan pembentukan ATP dalam proses fosforilasi oksidatif.

Glikolisis juga dapat berlangsung secara anaerob (tanpa oksigen), dengan produk akhir berupa laktat. Glukosa dan metabolitnya ikut serta pada proses ini, contohnya sintesis polimer simpanan glikogen di otot rangka dan hati, jalur pentose fosfat suatu alternative sebagian jalur glikolisis, triosa fosfat membentuk gugus gliserol triasilgliserol, piruvat dan zat-zat antara siklus asam sitrat menyediakan kerangka karbon untuk sintesis asam amino, dan asetil-KoA adalah precursor asam lemak dan kolesterol. Gluconeogenesis adalah proses pembentukan glukosa dari precursor yang bukan karbohidrat, misalkan dari laktat, asam amino dan gliserol (Murty dkk, 2009).

2.7 Tinjauan Propiltiourasil (PTU)

Propiltiourasil adalah obat antihipertiroid dengan mekanisme kerja menghambat biosintesis hormone tiroid (Dipiro, 2008). Hipotiroid biasanya dihubungkan dengan hyperlipidemia. Propiltiourasil (PTU) digunakan untuk menginduksi hipotiridisme dengan cara menghambat oksidasi iodide pada kelenjar tiroid. Hipotiroidisme akan menyebabkan lebih tingginya tingkat LDL dalam darah yang dihubungkan dengan menurunnya katabolisme molekul LDL sehingga terjadinya peningkatan kolesterol plasma. Hormone tiroid dapat meningkatkan sintesis kolesterol dengan cara mengaktivasi hidroksil-metil-glutaril koenzim A (HMG-CoA) di hepar, sangat berperan penting dalam mengaktivasi 7 α -hidroksilase mendorong terjadinya eksresi kolesterol melalui empedu menuju feses. Lipoprotein lipase dapat ditekan oleh PTU dan trigliserida tidak dapat terpecah menjadi molekul yang sederhana (asam lemak bebas dan gliserol), sehingga menyebabkan kadar

trigliserida menjadi meningkat (Nofianti dkk, 2015). Maka disimpulkan pasien dengan hipotiroidisem memiliki tingkat serum kolesteol total yang tinggi (Yang dkk, 2014).

2.8 Tinjauan Fruktosa

Fruktosa adalah monosakarida yang terdiri dari 6 atom karbon dan gugus keton atau ketoheksosa. Fruktosa dikaitkan dengan perkembangan diabetes tipe 2, diabetes tipe 2 adalah efek nutrisi pada homeostasis glukosa darah. Fruktosa dapat menyebabkan kegagalan signaling insulin sehingga dapat menurunkan sintesis glikogen dan meningkatkan glikogenolisis dan glukoneogenesis, akibatnya terjadi peningkatan kadar glukosa darah (Carranza, dkk 2004). Konsumsi fruktosa juga tidak menstimulasi produksi insulin dan akan menyebabkan rendahnya konsentrasi insulin, dan terjadi resistensi insulin sehingga kadar glukosa darah akan meningkat. Adanya kelebihan fruktosa di dalam tubuh akan mengganggu metabolisme dan pengangkutan glukosa. Terganggunya metabolisme ini disebabkan karena fruktosa di dalam hati akan dimetabolisme menjadi lipid. Hal tersebut dapat meningkatkan terjadinya resistensi insulin (Prahastuti, 2011). Asupan fruktosa yang terlalu tinggi dapat menghambat malonyl-CoA di hipotalamus yang berperan menekan rasa lapar, dengan demikian konsumsi fruktosa berlebihan dapat meningkatkan asupan makanan (Jayadi, 2015).

BAB III. METODE PENELITIAN

3.1 Waktu Dan Tempat Penelitian

Penelitian ini telah dilakukan $\pm$ 6 bulan (Januari – Juni) 2023 di laboratorium Farmakologi Fakultas Farmasi Universitas Perintis Indonesia (UPERTIS) Padang.

3.2 Alat Dan Bahan

3.2.1 Alat

Alat gelas (Pyrex), tabung reaksi, timbangan analitik (Precisa), erlemeyer (Pyrex), wadah maserasi, krus porselen, botol semprot, pipet tetes, pipet takar (Pyrex), pipet mikro (Eppendorf), labu ukur 25 mL, 50 mL, 100 ml (Pyrex), corong, batang pengaduk, botol kaca, rotary evaporator IKA^R V10 Basic, kandang tikus, botol air, alat wadah hewan, kapas, tisu, spuit injeksi (3 mL, Terumo), sonde oral, timbangan tikus triple balance (OHAUS), sarung tangan, jarum suntik, alat digital sinocare® GCU dan strip glukosa darah.

3.2.2 Bahan

Bahan yang digunakan adalah daun matoa (*pometia pinnata*), etanol 70%, aquadest, natrium carboxy methyl cellulose (Na-CMC) (Sigma), kloroform, asam sulfat (H₂SO₄), serbuk Mg, Reagen Mayer (Kalium iodida Dan Merkuri Klorida), HCL (p), FeCl₃ 1%, makanan dan minuman tikus, minyak babi, kuning telur bebek, fruktosa, tablet metformin (Hexpharm jaya), tablet propiltiourasil(PTU) (Dexa medica).

3.3 Metode Penelitian

3.3.1 Pengambilan Sampel

Sampel yang digunakan adalah daun matoa (*pometia pinnata*) segar yang diperoleh dari daerah Kampung Jambak, Batipuh Panjang, Koto Tangah, Kota Padang.

3.3.2. Identifikasi Sampel

Identifikasi sampel dilakukan di Herbarium Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (FMIPA) Universitas Andalas (UNAND), Padang, Sumatera Barat.

3.3.3 Pembuatan Simplisia

Daun matoa segar yang telah diambil sebanyak 3 kg kemudian dibersihkan dengan air, dan ditiriskan. Kemudian daun matoa dirajang dan dikering anginkan tanpa sinar matahari langsung selama 5 hari. Setelah kering sampel dihaluskan dengan menggunakan blender hingga menjadi serbuk simplisia.

3.3.4 Ekstraksi

Ekstrak dibuat dari serbuk kering 500 gram daun matoa (*Pometia pinnata*) dengan cara maserasi menggunakan pelarut etanol 70% dilakukan sesekali pengadukan. Ekstrak tersebut disaring menggunakan kapas lalu dilakukan maserasi dengan beberapa kali pengulangan sampai terbentuk larutan jernih dan maserat dikumpulkan. Selanjutnya uapkan maserat dengan menggunakan rotary evaporator hingga diperoleh ekstrak kental daun matoa (*Pometia pinnata*) (Departemen Kesehatan RI, 2000)

3.4 Evaluasi ekstrak Daun matoa

3.4.1 Pemeriksaan Organoleptis

Pemeriksaan dilakukan dengan pengamatan visual yang meliputi warna, bentuk, bau, dan rasa.

3.4.2 Penentuan Rendemen

Penentuan rendemen dapat dilakukan dengan cara:

Rendemen ekstrak dihitung dengan cara membandingkan berat ekstrak kental

yang didapat dengan berat sampel awal (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1979).

$$\text{Rendemen} = \frac{\text{berat ekstrak kental}}{\text{berat sampel awal(simplisia)}} \times 100\%$$

3.4.3 Penentuan Susut Pengeringan

Masing-masing ekstrak etanol daun matoa (*Pometia pinnata*) ditimbang 1-2 g, dimasukkan ke dalam krus yang telah ditara, lalu dipanaskan dalam oven dengan temperatur 105°C hingga bobot tetap kemudian didinginkan dalam desikator dan ditimbang sampai diperoleh berat konstan. Susut pengeringan ditentukan dalam persen terhadap bobot sampel yang digunakan. Tujuannya adalah memberikan batas maksimal senyawa yang hilang pada proses pengeringan (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2000).

$$\% \text{ Susut pengeringan} = \frac{(B-A)-(C-A)}{(B-A)} \times 100\%$$

$$(B-A)$$

Keterangan : A = Berat Krus Kosong (gram)

B = Berat Krus + Ekstrak Sebelum Pengeringan (gram)

C = Berat Krus + Ekstrak Setelah Pengeringan (gram)

3.4.4 Pemeriksaan Kadar Abu

Masing-masing ekstrak etanol daun matoa (*Pometia pinnata*) ditimbang 2-3 g, dimasukkan ke dalam krus porselen yang telah ditara, dipijarkan perlahan-lahan, kemudian dinaikkan secara bertahap hingga $600^{\circ}\text{C} \pm 25^{\circ}\text{C}$ sampai bebas karbon kemudian didinginkan di dalam desikator dan ditimbang berat abu. Kadar abu ditentukan dalam persen terhadap berat sampel yang digunakan, tujuannya adalah memberikan gambaran kandungan mineral internal dan eksternal yang berasal dari proses awal sampai terbentuknya ekstrak (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2000).

$$\% \text{ Kadar Abu} = \frac{C-A}{B-A} \times 100\%$$

Keterangan : A = Berat Krus Kosong (gram)

B = Berat Krus + Ekstrak Sebelum (gram)

C = Berat Krus + Ekstrak Setelah Pemijaran (gram)

3.5 Uji Skrining Fitokimia

A. Uji Flavonoid (Metode Willstater Test)

Diambil Lapisan air sebanyak 1-2 tetes, kemudian ditetaskan pada plat tetes lalu ditambahkan sedikit serbuk Mg dan setetes $\text{HCL}_{(p)}$, terbentuknya warna merah menandakan adanya flavanoid.

B. Uji Saponin

Diambil Lapisan air dikocok kuat-kuat dalam tabung reaksi, terbentuknya busa yang permanen ($\pm$ 15 menit) menunjukkan adanya saponin.

C. Uji Terpenoid Dan Steroid (Metode Simes)

Diambil sedikit lapisan kloroform, kemudian ditambahkan norit dan $\text{H}_2\text{SO}_4(\text{p})$, lalu ditambahkan asam asetat anhidrat, terbentuknya warna biru ungu menandakan adanya steroid, sedangkan bila terbentuk warna merah menunjukkan adanya terpenoid.

D. Uji Alkaloid (Metode “Culvenore – Fitzgerald”)

Diambil sedikit lapisan kloroform tambahkan 10 mL kloroform amoniak 0,05 N, diaduk perlahan tambahkan beberapa tetes H_2SO_4 2 N, kemudian dikocok perlahan, dibiarkan memisah. Lapisan asam ditambahkan beberapa tetes reagen Mayer, reaksi positif alkaloid ditandai dengan adanya kabut putih hingga gumpalan putih.

E. Uji Fenolik

Diambil lapisan air ditetaskan 1-2 tetes pada plat, kemudian tambahkan pereaksi FeCl_3 , terbentuknya warna hijau menandakan adanya kandungan fenolik.

F. Uji Tanin

Diambil lapisan air ditetaskan 1-2 tetes pada plat, kemudian tambahkan pereaksi FeCl_3 , terbentuknya warna hijau menandakan adanya kandungan tanin.

3.6 Perlakuan Pada Hewan

3.6.1 Persiapan Hewan Percobaan

Hewan uji yang digunakan adalah tikus putih jantan (*Rattus Norvegicus*) sebanyak 30 ekor. Umur mencit yang digunakan berkisar antara 2-3 bulan dengan berat badan 150-200 gram. Sebelum perlakuan hewan percobaan di aklimatisasi selama 7 hari. Hewan yang digunakan untuk penelitian adalah hewan yang belum pernah diperlakukan terhadap obat dinyatakan sehat dengan kriteria tidak cacat secara fisik dan secara visual memperlihatkan perilaku yang normal.

3.6.2 Dosis Yang Direncanakan

Dosis yang diberikan pada hewan percobaan adalah 100 mg/KgBB, 200mg Kg/BB, 400 mg/KgBB.

Penyiapan dosis ekstrak Daun matoa

$$\text{Konsentrasi} = \frac{\text{Dosis (mg/kgBB)} \times \text{Berat badan (g/BB)}}{\text{VAO (mL)}}$$

Untuk tikus 200 g : VAO = 1% x BB

$$= 1\% \times 200\text{g BB}$$

$$= 2 \text{ mL}$$

Dosis : 100 mg/KgBB

$$\text{Konsentrasi : } \frac{\text{dosis (mg/kg BB)} \times \text{Berat badan (g/BB)}}{\text{VAO(mL)}}$$

$$= \frac{100 \text{ mg/1000 g} \times 200\text{g}}{2\text{mL}}$$

$$= 10 \text{ mg/mL}$$

$$= 100 \text{ mg/10 mL}$$

$$= 1000 \text{ mg/100 mL}$$

$$= 1,0 \text{ g/100 mL} = 1,0 \%$$

Dosis : 200 mg/KgBB

$$\text{Konsentrasi : } \frac{\text{dosis (mg/kg BB)} \times \text{Berat badan (g/BB)}}{\text{VAO (mL)}}$$

$$= \frac{200 \text{ mg/1000 g} \times 200 \text{ g}}{2 \text{ mL}}$$

$$= 20 \text{ mg/mL}$$

$$= 200 \text{ mg/10 mL}$$

$$= 2000 \text{ mg/100 mL}$$

$$= 2,0 \text{ g/100 mL} = 2,0 \%$$

Dosis : 400 mg/KgBB

$$\text{Konsentrasi} = \frac{\text{dosis (mg/kg BB)} \times \text{Berat badan (g/BB)}}{\text{VAO (mL)}}$$

$$= \frac{400 \text{ mg/1000 g} \times 200 \text{ g}}{2 \text{ mL}}$$

$$= 40 \text{ mg/mL}$$

$$= 400 \text{ mg/10 mL}$$

$$= 4000 \text{ mg/100 mL}$$

$$= 4,0 \text{ g/100 mL} = 4,0 \%$$

3.7 Pembuatan Sediaan Uji Dan Pembanding

3.7.1 Pembuatan Larutan Suspensi Na-CMC 0,5%

Pembuatan suspensi Na.CMC 0,5% dibuat dengan cara menimbang 0,5 g Na.CMC ditaburkan di atas air panas 10 mL di dalam lumpang panas, biarkan selama 15 menit dan digerus hingga membentuk masa homogen. Kemudian timbang ekstrak sesuai dengan konsentrasi yang direncanakan, tambahkan suspensi Na.CMC yang telah dibuat lalu digerus hingga homogen. Setelah tersuspensi dengan baik cukupkan volumenya dengan penambahan aquadest hingga 100 ml.

3.7.2 Pembuatan Makanan Tinggi Lemak Dan Tinggi fruktosa

60 % pakam standar

$$\frac{60}{100} \times 200 \text{ gram} = 120 \text{ gram}$$

30% lemak babi

$$\frac{30}{100} \times 200 \text{ gram} = 60 \text{ gram}$$

10% telur bebek

$$\frac{10}{100} \times 200 \text{ gram} = 20 \text{ gram}$$

Dosis fruktosa yang digunakan adalah 1,8 g/KgBB.

$$= \frac{1,8 \text{ gram/KgBB}}{1000 \text{ gram}} \times 200 \text{ gr} = 0,36 \text{ gram/200gram BB tikus}$$

Cara pembuatan :

Pertama semua bahan ditimbang sesuai perhitungan, lemak babi yang memadat dicairkan di atas water bath hingga mencair menjadi minyak. Kemudian Telur bebek direbus hingga matang, lalu diambil kuning telur. Pakan standar dicampurkan dengan pig oil, kuning telur dan

fruktosa. Campuran diaduk hingga homogen kemudian dibentuk menjadi pelet.

3.7.3 Pembuatan Larutan Metformin Sebagai Pembanding

Metformin dengan dosis pada manusia 500 mg/kg BB yang dikonversikan ke tikus yaitu dosis untuk setiap 200 gram BB tikus setara dengan 0,018 kali dosis manusia, sehingga dosis yang digunakan adalah :

Dosis = Dosis manusia x faktor konversi manusia tikus

$$= 500 \text{ mg} \times 0,018$$

$$= 9 \text{ mg}/200 \text{ g BB}$$

VAO (Volume Administrasi Obat)

$$= 1\% \times \text{BB tikus}$$

$$= 1\% \times 200 \text{ g BB}$$

$$= 2 \text{ ml}$$

$$\text{Rumus : VAO} = \frac{\text{Dosis gram BB} \times \text{gram BB}}{\text{konsentrasi}}$$

$$\text{Konsentrasi} = \frac{\text{Dosis gram BB} \times \text{gram BB}}{\text{VAO}}$$

$$= \frac{9 \text{ mg} / 200 \text{ g BB} \times 200 \text{ g BB}}{2 \text{ ml}}$$

$$2 \text{ ml}$$

$$= 4,5 \text{ mg/ml} = 450 \text{ mg}/100 \text{ ml}$$

$$= 0,45 \text{ g}/100 \text{ ml} = 0,45\%$$

Pengambilan tablet metformin 450 mg/100 ml pada tablet 500 mg, dengan cara:

Diambil 20 tablet metformin, kemudian digerus menggunakan lumpang dan stamper lalu ditimbang berat serbuk tablet dan hitung berat serbuk untuk 1 tablet.

$$= \frac{\text{berat serbuk 20 tablet}}{\text{jumlah tablet}}$$

$$= \frac{11,8186}{20}$$

$$= 0,5909 \text{ g}$$

Berat serbuk yang diambil untuk mendapatkan metformin sebanyak 450 mg adalah:

$$= \frac{450 \text{ mg}}{500 \text{ mg}} \times 0,5909 \text{ g}$$

$$= 0,5318 \text{ g/100ml}$$

3.7.4 Pembuatan Suspensi Propiltiourasil (PTU)

Dosis = Dosis manusia x faktor konversi manusia ke tikus

$$= 100 \text{ mg} \times 0,018$$

$$= 1,8 \text{ mg/200 g BB}$$

$$\text{VAO} = \frac{\text{Dosis mg/gBB} \times \text{BB g/BB}}{C}$$

$$= \frac{1,8 \text{ mg/200gBB} \times 200 \text{gBB}}{2 \text{ ml}}$$

$$= 0,9 \text{ mg/ml/}$$

$$= 90 \text{ mg/100 ml}$$

$$= 0,09 \text{ gram/100ml} = 0,09\% \text{ b/v}$$

Jadi, serbuk yang diambil untuk mendapatkan konsentrasi dosis 90 mg/100ml.

Diambil 20 tablet PTU, gerus di dalam lumpang lalu timbang berat serbuk yaitu 5,9935 g dan hitung berat 1 tablet.

$$= \frac{\text{berat serbuk tablet}}{\text{jumlah tablet}}$$

$$= \frac{5,9935}{20}$$

$$= 0,2996 \text{ g}$$

Berat serbuk PTU yang diambil untuk mendapatkan 90 mg adalah:

$$= \frac{90 \text{ mg}}{100 \text{ mg}} \times 0,2996 \text{ g}$$

$$= 0,2696 \text{ g}$$

$$= 269 \text{ mg}$$

3.7.5 Pengelompokan Hewan

Tabel 1. Pengelompokan Hewan

No	Kelompok	Perlakuan
1	Kelompok 1(kontrol negatif)	Tikus normal yang tidak diinduksi hanya diberikan pakan dan minum
2	Kelompok 2 (kontrol positif)	Tikus sindrom metabolik diberikan Na-CMC 0,5%

3	Kelompok3 (pembanding)	Tikus sindrom metabolik diberikan metformin
4	Kelompok 4 (dosis 1)	Tikus sindrom metabolik diberikan sediaan uji dosis 100 mg/kgBB
5	Kelompok 5 (dosis 2)	Tikus sindrom metabolik diberikan sediaan uji dosis 200 mg/kgBB
6	Kelompok 6 (dosis 3)	Tikus sindrom metabolik diberikan sediaan uji dosis 400 mg/kgBB

3.8 Penginduksian Sindrom Metabolik

1. Hewan percobaan (Tikus) diaklimatisasi selama 7 hari sebelum diberikan perlakuan, tetap diberi makan dan minum, dan setiap hari dilakukan penimbangan berat badan tikus.
2. Hewan yang memenuhi syarat lalu diperiksa kadar glukosa darah (T0).
3. Semua kelompok hewan diberi penginduksi MLT, fruktosa dan PTU dan diberikan selama 28 hari, 1 kali sehari diberikan pagi hari, dan PTU diberikan 2 jam setelah pemberian MLT dan fruktosa. Pemberian penginduksi harus pada waktu yang sama setiap harinya. Pemberian induksi MLT, fruktosa dan PTU tidak diberikan pada kelompok perlakuan normal (Kontrol negatif).

4. Setelah diberikan penginduksi selama 28 hari, dan ditimbang berat badan dan diukur kadar glukosa darah (T1), setelah hewan dikatakan obesitas dan hiperglikemia, kemudian diberikan ekstrak sediaan uji secara peroral dilakukan sekali sehari pada hewan dengan volume pemberian 1% dari berat badan dimulai pada hari ke-1 sampai hari ke-14. Selama pemberian sediaan, hewan tetap diinduksi dengan MLT, fruktosa, tetapi untuk induksi PTU dihentikan.
5. Pengukuran glukosa darah dilakukan pada hari ke-7 (T2) dan hari ke-14 (T3) menggunakan alat glukometer. Pengambilan darah dilakukan pada pembuluh darah ekor hewan percobaan. Semua data yang diperoleh dicatat dan dianalisis.

3.9 Pengukuran Parameter Uji

1. Pengukuran Berat Badan

Berat badan tikus diukur sebelum penginduksian (setelah aklimatisasi 7 hari) dan setelah penginduksian (setelah hari ke 28). Serta bobot badan tikus ditimbang juga setiap hari dengan timbangan hewan pada kisaran jam yang sama untuk mengetahui dan melihat adanya kecendrungan perubahan berat badan selama penginduksian pada tikus (Maejima dkk., 2015). Selanjutnya yaitu dihitung persen perubahan rata-rata berat badan hewan dengan rumus:

$$\text{Persen perubahan rata-rata BB tikus} = \frac{A-B}{A} \times 100\%$$

Keterangan: A= Rata-rata BB tikus setelah induksi (g)

B= Rata-rata BB tikus sebelum induksi (g)

Berdasarkan perhitungan rumus diatas, maka hewan uji dapat dikatakan obesitas atau terjadi peningkatan berat badan hewan bertambah lebih dari 15% berat badan mula-mula (Svensson dkk, 1996).

2. Pengukuran Kadar Glukosa Darah

Pengukuran dilakukan dengan alat digital sinocare® GCU. Alat dikalibrasi dahulu dengan nomor kode yang disesuaikan dengan tes strip yang akan digunakan. Tes strip diselipkan pada tempat khusus pada alat, kemudian pada layar akan muncul gambar tetesan darah yang menandakan alat siap digunakan. Darah tikus diambil melalui vena ekor (*vena coccygeal*). Ekor tikus didisinfektan dengan alkohol kemudian baru disayat, tetesan darah pertama dibuang tetesan berikutnya diserapkan pada strip glukosa darah sampai terdengar bunyi, setelah itu pendarahan pada ekor tikus dihentikan. Dalam beberapa detik pada layar akan tertera kadar glukosa darah dalam mg/dL. Uji dilakukan pada setiap tikus semua kelompok.

3.10 Analisis Data

Pada penelitian ini didapatkan data kuantitatif dan dianalisa secara statistic menggunakan SPSS 26. Untuk menentukan keberhasilan induksi maka dilakukan uji *Paired Samples Ttest* (T-berpasangan). Dilakukan uji T pada hasil nilai sebelum induksi terhadap data berat badan, dan kadar glukosa.. nilai ($p < 0,05$) menunjukkan signifikan dan adanya pengaruh pemberian induksi pada tikus sindrom metabolik. Data hasil pemeriksaan kadar glukosa setelah pemberiaan sediaan uji dilakukan analisa varian *One Way ANOVA* dan *Two Way ANOVA*. Sebelum

dilakukannya pengujian, maka dilakukan uji normalitas *Shapiro-wilk* dan homogenitas *levene* untuk melihat data terdistribusi normal dan bervariasi homogeny dengan nilai signifikansi ($p > 0,05$).

Analisa statistik varian *one way* ANOVA digunakan untuk menganalisis data hasil pengukuran kadar glukosa kelompok uji pada masing-masing pengujian hari ke-7 dan hari ke-14. Serta untuk pengujian *two way* ANOVA data yang dianalisis yaitu tiga variasi dosis ekstrak etanol daun matoa pada tikus sindrom metabolik dan lama pemberian ekstrak etanol daun matoa. Analisa dilanjutkan dengan uji Duncan^a, tujuannya untuk mengetahui kebermaknaan perbedaan antar kelompok uji. Nilai signifikan ($p < 0,05$) menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan.