

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL DAUN
MIMBA (*Azadiractha indica A.Juss*) TERHADAP
KADAR GLUKOSA DARAH PADA MENCIT
DENGAN INDUKSI ALOKSAN**

SKRIPSI



**Oleh :
Sendi Oktavian Sari
NIM. 18040094**

**PROGRAM STUDI SARJANA FARMASI
FAKULTAS ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS dr. SOEBANDI
JEMBER
2022**

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL DAUN
MIMBA (*Azadiractha indica A.Juss*) TERHADAP
KADAR GLUKOSA DARAH PADA MENCIT
DENGAN INDUKSI ALOKSAN**

SKRIPSI

Untuk Menempuh Persyaratan
Memperoleh Gelar Ilmu Sarjana Kefarmasian (S.Farm)



Oleh :
Sendi Oktavian Sari
NIM. 18040094

**PROGRAM STUDI SARJANA FARMASI
FAKULTAS ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS dr. SOEBANDI
JEMBER
2022**

LEMBAR PERSETUJUAN

Skripsi *Original Research* ini telah diperiksa oleh pembimbing dan telah disetujui untuk mengikuti seminar hasil pada Program Studi Sarjana Farmasi UNIVERSITAS dr. Soebandi Jember.

Pembimbing I



Sutrisno, S.ST., M.M
NIDN.40060355

Pembimbing II



apt.Dina Trianggaluh Fauziah, M.Farm
NIDN. 0703028901

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi yang berjudul Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Mimba (*Azadiractha Indica A.Juss*) Terhadap Kadar Glukosa Darah pada Mencit dengan Induksi Aloksan telah diuji dan disahkan oleh Dekan Fakultas Ilmu Kesehatan pada:

Hari : Selasa
Tanggal : 20 September 2022
Tempat : Program Studi Sarjana Farmasi

Universitas dr. Soebandi

Ketua Penguji,



Jamhariyah, S.ST.,M.Kes
NIDN. 4011016401

Penguji II,



Sutrisno, S.ST., M.M
NIDN.40060355

Penguji III,



apt. Dina Trianggaluh Fauziah, M.Farm
NIDN. 0703028901



PERNYATAAN ORISINALITAS SKRIPSI

Yang bertandatangan di bawah ini:

Nama : Sendi Oktavian Sari

NIM : 18040094

Program Studi : Farmasi

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri dan bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau hasil tulisan orang lain.

Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan skripsi/laporan tugas akhir ini adalah karya orang lain atau ditemukan adanya pelanggaran terhadap etika keilmuan dalam skripsi ini, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut. Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Jember, 20 September 2022

Yang menyatakan



(Sendi Oktavian Sari)

SKRIPSI

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL DAUN
MIMBA (*Azadiractha indica A.Juss*) TERHADAP
KADAR GLUKOSA DARAH PADA MENCIT
DENGAN INDUKSI ALOKSAN**

Oleh:

Sendi Oktavian Sari

NIM. 18040046

Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama : Sutrisno, S.ST., M.M

Dosen pembimbing Anggota : apt. Dina Trianggaluh Fauziah, M. Farm

PERSEMBAHAN

Dengan rasa syukur yang mendalam telah diselesaikannya Skripsi ini. Skripsi ini dengan penuh hati saya persembahkan kepada:

1. Allah SWT yang selalu melimpahkan rahmat dan karunianya, serta kepada junjungan nabi besar Muhammad SAW yang selalu menginspirasi penulis.
2. Skripsi ini saya persembahkan kepada kedua orang tua dan kakak saya rian juwita sari yang sangat berjasa dalam hidup saya, serta keluarga besar terimakasih yang selalu memberikan doa, kasih sayang, nasihat, pengorbanan yang senantiasa memberikan kekuatan sehingga membuat segalanya terselesaikan dengan baik dan saya bisa sampai tahap dimana skripsi ini selesai.
3. Sutrisno,S.ST.,M.M selaku dosen pembimbing utama, apt. Dina Trianggaluh Fauziah, M.Farm selaku dosen pembimbing anggota, dan Jamhariyah, S.ST.,M.Kes selaku dosen penguji saya yang telah bersedia meluangkan waktunya dalam memberikan bimbingan dan arahan dalam proses penyusunan skripsi ini.
4. Kepada segenap Ibu dan Bapak Dosen Program Studi Sarjana Farmasi Universitas dr. Soebandi yang telah memberikan banyak ilmu dan pengalaman selama perkuliahan.
5. Victor agus sanjaya, M Apriyandi, Ana Shella dan Evita Diah P menjadi sahabat dan penyemangat selama dalam perkuliahan ini.

6. Oktafilana Fajri dan Vauzia Yulia Sari selaku adik tingkat yang telah membantu dalam proses penelitian.
7. Siti mutmainah selaku partner satu dosen pembimbing dan membantu dalam proses penyusunan skripsi
8. Kak Angger Dwi Lestari yang selalu saya tanyain dan memberi masukan saat proses penelitian dan penyusunan skripsi
9. Terimakasih juga kepada teman-temanku yang telah banyak menemani selama menempuh pendidikan farmasi di Universitas dr. Soebandi, canda, tawa, dan banyak momen yang telah kita lewati bersama.
10. Teman kuliah satu angkatan terutama kelas 18B Farmasi terimakasih untuk perjuangan yang telah kita lewati bersama dan sukses untuk kita semua.
11. Untuk diri saya sendiri terimakasih sudah berjuang dan bertahan sampai detik ini, selalu bersabar menghadapi segala cobaan dan berusaha untuk bisa menyelesaikan tanggung jawab ini

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Allah SWT Tuhan semesta alam, yang mana atas segala rahmat, taufik dan hidayah-Nya yang tiada terkira besarnya sehingga peneliti dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **“pengaruh pemberian ekstrak etanol daun mimba (*azadiractha indica ajuss*) terhadap kadar glukosa darah pada mencit dengan induksi aloksan”** dapat terselesaikan guna memenuhi persyaratan penelitian skripsi dalam rangka untuk memperoleh Gelar Ilmu Sarjana Kefarmasian (S.Farm)

Peneliti menyadari bahwa penyusunan skripsi ini tidak akan terwujud tanpa adanya bantuan dan dorongan baik moral maupun materi dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini peneliti menyampaikan ucapan terima kasih kepada:

1. Drs. H. Said Mardijanto, S.Kep., Ns., MM. selaku Rektor Universitas dr. Soebandi Jember
2. Hella Meldy Tursina, S.Kep., Ns., M.Kep. selaku Dekan Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas dr. Soebandi
3. apt. Dhina Ayu Susanti, S.Farm., M.Kes selaku Ketua Program Studi Sarjana Farmasi Universitas dr. Soebandi
4. Sutrisno, S.ST., M.M. selaku Dosen Pembimbing Utama
5. apt. Dina Trianggaluh Fuziah, M.Farm selaku Dosen Pembimbing Anggota
6. Jamhariyah, S.ST., M.Kes selaku Dosen Penguji

7. Segenap dosen pendidik semua mata kuliah di Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas dr. Soebandi.
8. Kedua orang tuaku tercinta yang selalu memberikan kasih sayang, semangat, dukungan dan doanya selama ini senantiasa mendampingi, memberikan motivasi dan dukungan dalam penyelesaian skripsi ini.
9. Kepada semua pihak yang berjasa, serta pihak-pihak yang telah membantu dalam penyelesaian penulisan skripsi ini yang tidak dapat disebutkan satu persatu. Semoga Allah SWT senantiasa memberikan rahmat dan hidayahnya kepada kita dan semoga semua perbuatan kita mendapat ridho-Nya, semoga skripsi ini dapat menambah pengetahuan dan manfaat bagi perkembangan ilmu kefarmasian.

Demi kesempurnaan skripsi ini, saran dan kritik yang sifatnya membangun sangat diharapkan. Peneliti berharap skripsi ini bermanfaat dan dapat memberikan sumbangan yang berarti bagi pihak-pihak yang membutuhkan.

MOTTO

“Apapun yang menjadi takdirmu, pasti akan mencari jalannya untuk menemukanmu”.

(Ali bin abi – thalib)

Bicara itu seperti obat, jika pas (sesuai dosis) akan bermanfaat, jika kebanyakan bisa mematikan.

(Amr bin al-ash radhiyallahu'anhu)

Kadang sebagian orang sebagai paracetamol, hanya bisa meredakan nyeri, tapi tidak mengobati

"

ABSTRAK

Oktavian Sari, Sendi* Sutrisno** Trianggaluh Fauziah, Dina ***. 2022.
PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL DAUN MIMBA (*Azadiractha indica* A.Juss) TERHADAP KADAR GLUKOSA DARAH PADA MENCIT DENGAN INDUKSI ALOKSAN. Skripsi. Program studi Sarjana Farmasi Universitas dr. Soebandi Jember

Latar Belakang: Penyakit tidak menular semakin meningkat yang menjadi salah satu penyebab utama kematian secara global, salah satunya penyakit Diabetes melitus (DM). Daun Mimba (*Azadiractha Indica* A.Juss) salah satu tanaman obat yang dapat berkhasiat menurunkan kadar glukosa darah. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui Untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol daun mimba (*Azadiractha indica* A.Juss) terhadap kadar glukosa darah pada mencit yang diinduksi aloksan. **Metode:** Penelitian ini menggunakan jenis penelitian studi eksperimental laboratorium menggunakan mencit jantan (*Muss musculus L*) setelah itu di induksi aloksan setelah itu di cek kadar glukosa dan dibagi 6 kelompok secara acak dan diberi perlakuan dosis 1 (100mg/kg BB), dosis 2 (200mg/kg BB), dosis 3 (400mg/kg BB), CMC Na 0.5% dan metformin 195 mg/kgBB. Pengukuran glukosa darah (mg/dl). data dianalisis dengan *one way* ANOVA dilanjutkan dengan uji *post hoc* yaitu LDS. **Hasil:** Penurunan kadar glukosa sebelum dilakukan perlakuan kelompok kontrol negatif (339.5), kontrol positif (481.5), perlakuan 1 (366.4), perlakuan 2 (443.2), perlakuan 3 (430.8), sesudah diberi perlakuan kelompok kontrol negatif (516.25), kontrol positif (134.5), perlakuan 1 (266), perlakuan 2 (205.25), perlakuan 3 (146.5) sehingga didapatkan persentase penurunan kadar glukosa darah perlakuan 1 (27.54%), perlakuan 2 (53.08%), perlakuan 3 (68.58%), CMC Na (-53.6545), metformin (71.58%). Kelompok daun mimba (*Azadiractha Indica* A.Juss) antar kontrol berbeda secara signifikan ($p < 0.00$). **Kesimpulan:** Hasil penelitian terdapat penurunan kadar glukosa darah pada mencit antara sebelum diberi perlakuan dan sesudah diberi perlakuan, sehingga dapat dikatakan daun mimba (*Azadiractha Indica* A.Juss) memiliki aktivitas sebagai antidiabetes.

Kata kunci : *Azadiractha Indica* A.glukosa darah

*Peneliti

**Pembimbing 1

***Pembimbing 2

ABSTRAK

Oktavian Sari, Sendi* Sutrisno** Trianggaluh Fauziah, Dina ***. 2022. **THE EFFECT OF THE ADMINISTRATION OF Ethanol Extract of Neem (*Azadiractha indica* A.Juss) LEAVES ON BLOOD GLUCOSE LEVELS IN ALLOXAN INDUCTION MOUSE.** Thesis. University of dr. Soebandi Jember

introduction: Non-communicable diseases are increasing which are becoming one of the main causes of death globally, one of which is Diabetes mellitus (DM). Neem leaves (*Azadiractha Indica* A. Juss) is a medicinal plant that can lower blood glucose levels. The purpose of this study was to determine the effect of ethanol extract of neem leaves (*Azadiractha indica* A.Juss) on blood glucose levels in alloxan-induced mice. **Methods:** this study uses a type of laboratory experimental study research using male mice (*Muss musculus* L) after alloxan induction after which glucose levels are checked and divided into 6 groups randomly and given treatment with a dose of 1 (100 mg/kg BW), dose 2 (200mg/kg BW), dose 3 (400mg/kg BW), CMC Na 0.5% and metformin 195 mg/kgBW. Measurement of blood glucose (mg/dl). The data were analyzed by one way ANOVA followed by a post hoc test, namely LDS. **Results:** lowering of glucose levels before treatment the negative control group (339.5), positive control (481.5), treatment 1 (366.4), treatment 2 (443.2), treatment 3 (430.8), after being given treatment the negative control group (516.25), positive control (134.5), treatment 1 (266), treatment 2 (205.25), treatment 3 (146.5) so that the percent decrease in blood glucose levels was obtained in treatment 1 (27.54%), treatment 2 (53.08%), treatment 3 (68.58%), CMC Na (-53.6545), metformin (71.58%). The group of neem leaves (*Azadiractha Indica* A.Juss) between controls was significantly different ($p < 0.00$). **Conclusion:** From the results of the study there was a decrease in blood glucose levels in mice between before being treated and after being treated, so it can be said that neem leaves (*Azadiractha Indica* A.Juss) have antidiabetic activity.

Keywords : *Azadiractha Indica* A. blood glucose

*Author
**Advisor 1
***Advisor 2

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	
HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PERSETUJUAN.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
PERNYATAAN ORISINALITAS SKRIPSI	iv
SKRIPSI.....	v
PERSEMBAHAN.....	vi
DAFTAR TABEL.....	xvi
DAFTAR GAMBAR	xvii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xviii
DAFTAR SINGKATAN	xix
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum:	4
1.3.2 Tujuan Khusus:	4
1.4 Manfaat	5
1.5 Keaslian Penelitian.....	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Tanaman Mimba (<i>Azadiractha indica</i> A.Juss)	7

2.1.1	Klasifikasi Tanaman Mimba	7
2.1.2	Morfologi Tanaman Mimba	8
2.1.3	Kandungan Kimia dan Manfaat Tanaman Mimba.....	9
2.2	Diabetes Mellitus	11
2.2.1	Klasifikasi dan Patofisiologi Diabetes Mellitus	13
2.2.2	Diagnosa Diabetes Mellitus	18
2.2.3	Penatalaksanaan Diabetes Mellitus	22
2.3	Tinjauan tentang Metformin	29
2.4	Ekstraksi	31
2.5	Mencit	36
2.6	Pelarut Etanol	37
2.7	Aloksan	38
BAB 3 KARANGKA KONSEP		41
3.1	Kerangka Konsep	41
4.1	Hipotesis	41
3.2	Hipotesis.....	42
BAB 4 METODOLOGI PENELITIAN.....		43
4.1	Desain Penelitian	43
4.2	Populasi dan Sampel.....	43
4.2.1	Populasi	43
4.2.2	Sampel.....	43
4.2.3	Jumlah Sampel	44
4.3	Tempat dan Waktu Penelitian.....	45
4.3.1	Tempat Penelitian.....	45
4.3.2	Waktu Penelitian	45
4.4	Variabel penelitian.....	45
4.5	Definisi Oprasional.....	46

4.6 Pengumpulan Data.....	46
4.6.1 Teknik Pengumpulan Data.....	46
4.6.2 Determinasi Tanaman	47
4.6.3 Penyiapan Bahan yang Akan Digunakan.....	47
4.7 Instrumen Penelitian	51
4.7.1 Alat -alat yang digunakan pada penelitian ini adalah:	51
4.7.2 Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah :.....	51
4.7.3 Hewan uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah :	51
4.8 Perlakuan Hewan Coba	52
4.9 Pengelolahan Data dan Analisa Data	53
4.9.1 Pengumpulan Data.....	53
4.9.2 Analisi Data	54
BAB 5 HASIL PENELITIAN	55
5.1. Hasil Determinasi Tanaman	55
5.2. Hasil Ekstraksi Etanol Daun Mimba (<i>Azadiractha indica A.Juss</i>).....	55
5.3. Hasil Uji Aktivitas Antidiabetes.....	56
5.4. Pengaruh Pemberian Perlakuan Ekstrak Etanol Daun Mimba Terhadap Kadar Glukosa Darah Mencit Diabetes	56
BAB 6 PEMBAHASAN	60
6.1 Sebelum Perlakuan.....	64
6.2 Sesudah Perlakuan	66
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN	70
7.1 Kesimpulan	70
7.2 Saran.....	70
DAFTAR PUSTAKA	71
LAMPIRAN.....	77

DAFTAR TABEL

Tabel 1.5 keaslian penelitian.....	5
Tabel 4.1 Definisi Oprasional	40
Table 5.1 Hasil Pembuatan Ekstraksi Daun Mimba.....	54
Table 5.2 Tabel.....	55
Table 5.3 Persen penurunan.....	56

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Tanaman Mimba	7
Gambar 2.2 Kadar Glukosa Darah	11
Gambar 2.3 Ominous Octet pada DMT2	11
Gambar 2.4 Kriteria diagnosis untuk pradiabetes dan diabetes	16
Gambar 2.5 Kriteria diagnosis untuk DMG	19
Gambar 2.6 Kriteria diagnosis untuk DMG “Two-step”	21
Gambar 2.5 Kriteria diagnosis untuk DMG	22
Gambar 2.7 Farmakokinetik Insulin Analog.....	24
Gambar 2.8 Struktur Metformin HCl.....	29
Gambar 2.9 Dosis Metformin	30
Gambar 2.10 Ekstraksi Maserasi.....	31
Gambar 2.11 Ekstraksi Perkolasi	32
Gambar 2.12 Panci Infus dan Penangas	33
Gambar 2.13 Alat ekstraksi sokletasi	34
Gambar 2.14 Alat ekstraksi refluks.....	35
Gambar 2.15 Hewan mencit (<i>mus musculus</i>).....	36
Gambar 2.16 Struktur Etanol	37
Gambar 2.17 Struktur Aloksan	38
Gambar 3.1 kerangka konsep	40
Gambar 5.1 grafik kadar glukosa darah.....	59
Gambar 6.1 Skring fitokimia	65

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Determinasi	74
Lampiran 2 Surat layak etik	75
Lampiran 3 Alokasan.....	76
Lampiran 4. Hasil kadar glukosa darah	77
Lampiran 5. Hasil Uji statistik.....	78
Lampiran 6 Perhitungan.....	79
Lampiran 7. Dokumentasi penelitian	85

DAFTAR SINGKATAN

DM	: <i>Diabetes Melitus</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Spesies</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
Riskesdas	: Riset Kesehatan Dasar
IDF	: <i>Internasional Diabetes Federation</i>
DMT1	: Diabetes tipe 1
DMT2	: Diabetes tipe 2
DMG	: Diabetes Mellitus Gestasional
TTGO	: Tes Toleransi Glukosa Oral
GDP	: Glukosa Darah Puasa
GDPT	: Gula Darah Puasa Tergantung
mG	: miligram
dL	: desiliter
FKK	: Farmasi Klinik Dan Komunitas
CMC	: <i>Carboxymethyl Cellulose Sodium</i>
BB	: Berat Badan

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Penyakit tidak menular semakin meningkat yang menjadi salah satu penyebab utama kematian secara global. Data WHO menunjukkan bahwa dari 57 juta kematian yang terjadi di dunia pada tahun 2008. prevalensi penyakit tidak menular mengalami kenaikan jika dibandingkan dengan Riskesdas 2013, antara lain penyakit kanker, stroke, ginjal kronis, diabetes melitus, dan hipertensi. Prevalensi penyakit kanker naik dari 1,4% menjadi 1,8%, stroke naik dari 7% menjadi 10,9%, ginjal kronik naik dari 2% menjadi 3,8%, diabetes melitus naik dari 6,9% menjadi 8,5%, dan hipertensi naik dari 25,8% menjadi 34,1% (Kemenkes RI, 2018).

Diabetes melitus (DM) didefinisikan sebagai suatu penyakit atau gangguan metabolisme kronis dengan multi etiologi yang ditandai dengan tingginya kadar gula darah disertai dengan gangguan metabolisme karbohidrat, lipid, dan protein sebagai akibat insufisiensi fungsi insulin. Insufisiensi fungsi insulin dapat disebabkan oleh gangguan atau defisiensi produksi insulin oleh sel-sel beta Langerhans kelenjar pankreas, atau disebabkan oleh kurang responsifnya sel-sel tubuh terhadap insulin(p2ptm.kemkes).

Penderita diabetes millitus mempunyai risiko penyakit jantung dan pembuluh darah dua sampai empat kali lebih tinggi dibandingkan orang tanpa diabetes, mempunyai risiko hipertensi dan dislipidemia yang lebih tinggi dibandingkan orang normal. Kelainan pembuluh darah sudah dapat terjadi

sebelum diabetesnya terdiagnosis, karena adanya resistensi insulin pada saat prediabetes (Decroli, 2019).

Prevalensi diabetes meningkat seiring penambahan umur penduduk menjadi 19,9% atau 111,2 juta orang pada umur 65-79 tahun. Angka diprediksi meningkat hingga mencapai 578 juta ditahun 2030 dan 700 juta ditahun 2045. Indonesia menempati peringkat ketiga dengan prevalensi diabetes pada penduduk usia 20-79 tahun sebesar 11,3% (Kemenkes, 2020). Menurut Kemenkes (2020), Jawa Timur menduduki peringkat kelima dengan jumlah prevalensi DM yaitu 2,6%. Hasil dari profil kesehatan Jawa Timur, jumlah estimasi penderita DM yang berusia ≥ 15 tahun di Provinsi Jawa Timur sekitar 75.490 penduduk, dengan proporsi laki-laki 36.877 penduduk dan perempuan 38.613 penduduk. Kelompok umur (tahun) yang banyak mengalami DM yaitu umur 45-54 tahun dengan jumlah pasien sebesar 13.771. Kabupaten Jember merupakan kota terbesar ketiga di Jawa Timur yang memiliki prevalensi diabetes melitus berdasarkan diagnosis dokter sebesar 6.092 pasien pada tahun 2018 (Riskesdas Jatim, 2018).

Pengobatan untuk menanggulangi penyakit diabetes banyak menggunakan obat-obatan kimia, obat-obatan kimia jika di konsumsi dengan jangka panjang dapat menimbulkan efek samping yang besar maka dari itu perlu alternatif yaitu dengan menggunakan obat tradisional, saat ini pengobatan tradisional sangat berpengaruh besar dalam pengobatan di indonesia, hal ini di dukung dengan keanekaragaman tumbuhan di indonesia.

Dari hasil penelitian (Luh *et al.*, 2021) berbagai jenis tanaman yang dapat dimanfaatkan untuk mengatasi penyakit Diabetes Melitus yaitu diantaranya kunyit putih, sambiloto, brotowali, meniran, kelor, pegagan, mimba/intaran, insulin, sereh wangi, jahe merah, sirih merah, binahong, kayu secang, ciplukan, pare, turi, daun wijaya kusuma, daun kersen

Salah satu tanaman obat yang digunakan untuk menurunkan kadar glukosa darah adalah tanaman mimba (*Azadiractha indica A.Juss*) Tanaman mimba mempunyai beberapa kegunaan. Di India tanaman ini disebut “the village pharmacy”, dimana mimba digunakan untuk penyembuhan penyakit kulit, antiinflamasi, demam, antibakteri, antidiabetes, penyakit kardiovaskular, dan insektisida Daun mimba juga di gunakan sebagai repelan, obat penyakit kulit, hipertensi, diabetes, anthelmintika, ulkus peptik, dan antifungsi. Selain itu bersifat antibakteri dan antiviral (Arnold Turang, 2016).

Daun mimba memiliki beberapa kandungan fitokimia seperti adanya kandungan senyawa saponin yang tinggi, fenol dan flavonoid, dari adanya kandungan senyawa tersebut telah banyak dilaporkan memiliki kemampuan mengurangi kadar glukosa darah, memiliki efek hipoglikemik dengan meningkatkan sekresi insulin, meningkatkan ambilan glukosa yang dimediasi insulin dalam sel, meningkatkan ambilan kalsium dan menghambat aktivitas enzim aldosa reduktase. meningkatkan ambilan glukosa dan sintesis glikogen (Christian *et al.*, 2020), dari latar belakang di atas maka perlu dilakukan penelitian daun mimba (*Azadiractha indica A.Juss*) terhadap glukosa darah pada mencit.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah ekstrak daun mimba (*Azadiractha indica A.Juss*) dapat berpengaruh terhadap penurunan kadar glukosa darah mencit yang di induksi aloksan?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum:

Untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol daun mimba (*Azadiractha indica A.Juss*) terhadap kadar glukosa darah pada mencit yang diinduksi aloksan.

1.3.2 Tujuan Khusus:

1. Untuk mengidentifikasi kadar glukosa darah sebelum diberi perlakuan ekstrak etanol daun mimba (*Azadiractha indica A.Juss*)
2. Untuk mengidentifikasi kadar glukosa darah mencit sesudah diberi perlakuan ekstrak etanol daun mimba (*Azadiractha indica A.Juss*).
3. Menganalisis pengaruh ekstrak etanol daun mimba (*Azadiractha indica A.Juss*) terhadap penurunan kadar glukosa darah pada mencit.

1.4 Manfaat

1. Bagi Peneliti
menambah pengetahuan khususnya mengenai pemanfaatan daun mimba (*Azadiractha indica A.Juss*) sebagai antidiabetes.
2. Bagi Peneliti Lain
penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar dalam penelitian selanjutnya, sumber informasi.
3. Bagi Instansi Pendidikan
dapat digunakan sebagai refrensi dan landasan bagi peneliti selanjutnya yang berhubungan dengan manfaat daun mimba (*Azadiractha indica A.Juss*) sebagai antidiabetes.

1.5 Keaslian Penelitian

Dalam sebuah kajian pustaka dibahas beberapa temuan dari penelitian sebelumnya untuk melihat originalitas, kejelasan arah dan kemanfaatan dari penelitian ini, dibanding dengan temuan penelitian sebelumnya yaitu sebagai berikut.

Tabel 1.5 keaslian penelitian

Peneliti	Judul jurnal	Persamaan	perbedaan
Christian et al., 2020	Antidiabetic property and antioxidant potentials of aqueous extract of <i>Azadirachta indica</i> leaves in streptozotocin-induced diabetic rats	1. Menggunakan daun (<i>Azadirachta indica</i>) 2. Pemberian induksi secara ip 3. Pemberian ekstrak secara oral 4. Perlakuan di berikan setiap hari 5. Menggunakan alat Glucometer 6. Kontrol menggunakan metformin	1. Ekstrak air suling 2. Hewan coba tikus albino jantan galur Wistar 3. Menggunakan induksi Streptozotocin 4. Destilasi
Al-Awar et al., 2018	Antihyperglycemic and Hypolipidemic Effect of <i>Azadirachta indica</i> Leaves Aqueous Extract in Alloxan-Induced Diabetic Male Rabbits	1. Menggunakan daun (<i>Azadirachta indica</i>) 2. Pemberian induksi secara ip 3. Menggunakan alat Glucometer 4. Pemberian ekstrak secara oral 5. Perlakuan di berikan setiap hari	1. Hewan coba menggunakan kelinci 2. Ekstrak air suling 3. Destilasi
Ezeigwe et al., 2020)	Phytochemistry and antidiabetogenic property of aqueous extract of <i>Azadirachta indica</i> leaf in streptozotocin-induced diabetic rats	1. Menggunakan daun (<i>Azadirachta indica</i>) 2. Pemberian induksi secara ip 3. Kontrol menggunakan metformin	1. Diinduksi streptozotocin 2. Destilasi
(Khalil, 2020)	antidiabetic and antihyperlipaemic effects of aqueous neem (<i>azadirachta indica</i>) extract on alloxan diabetic rabbits	1. Menggunakan daun (<i>Azadirachta indica</i>) 2. Induksi aloksan	1. Kontrol menggunakan glibenklamid 2. Soxhelt 3. Pelarut air 4. Kelinci 5. Secara intra vena
(Dholi et al., 2011)	Invivo Antidiabetic evaluation of Neem leaf extract in alloxan induced rats	1. Menggunakan daun (<i>Azadirachta indica</i>)	1. Wistar rats 2. Soxhlet 3. Kontrol menggunakan glibenklamid

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tanaman Mimba (*Azadiractha indica A.Juss*)

Mimba merupakan salah satu spesies dari ribuan tanaman yang ada di Indonesia. Penyebaran tanaman ini belum diketahui adanya namun beberapa ahli menyatakan bahwa tanaman mimba berasal dari Birma dan Assam di India (Ambarwati, 2011). Populasi terbanyak tanaman mimba terdapat di India sebesar 14 – 16 juta pohon dan di Indonesia tersebar di berbagai daerah seperti Lombok, bagian pulau jawa, Nusa Tenggara Barat dan Bali.

2.1.1 Klasifikasi Tanaman Mimba



Gambar 2.1 Tanaman Mimba (Mustinkaweni, 2017)

Tanaman Mimba dapat diklasifikasikan sebagai berikut menurut Tjitrosoepomo (1988) dalam jurnal Ambarwati (2011) :

Kelas : *Dicotyledoneae*

Subkelas : *Dialypetaleae*

Divisi : *Spermatophyta*

Subdivisi : *Angiospermae*

Bangsa : *Rutales*

Suku : *Meliaceae*

Subsuku : *Meliadeae*

Marga : *Azadirachta*

Jenis : *Azadirachta indica*

2.1.2 Morfologi Tanaman Mimba

Mimba (*Azadirachta indica* A.Juss) adalah salah satu tanaman yang tumbuh di Indonesia yang memiliki ciri batang tegak dan berakar tunggang dengan tinggi yang mencapai 30 meter, berdiameter 2 sampai 5 meter. Batang pada tanaman Mimba bertekstur kasar, berkayu dan unsur kulit kayu yang tebal (Ambarwati, 2011).

Di sepanjang tahun, tanaman mimba selalu memiliki daun yang hijau dengan bentuk daun yang lonjong panjang 5 – 7 cm, lebar daun 3 sampai 4 cm, jenis daun majemuk, tepi bergerigi, ujung lancip, pangkal daun yang meruncing, mimba memiliki bentuk tulang daun yang menyirip dan tangkai daun mimba sendiri memiliki panjang 8 – 20 cm (Ambarwati, 2011).

Tumbuhan mimba juga memiliki buah yang memiliki ciri bulat dan berwarna hijau. Biji mimba berbentuk bulat dengan diameter 1 cm saja berwarna putih. Mimba ini akan tumbuh baik apabila berada pada daerah yang panas, berketinggian 1 sampai 700 meter dari permukaan laut dan tahan terhadap tekanan air. Bunga mimba termasuk bunga majemuk yaitu berkelamin ganda (putik dan benang sari) yang terletak di ujung cabang. Kelopak bunga mimba berwarna hijau, mahkotanya yang halus dan berwarna putih serta benang sari bunga mimba silindris berwarna kekuningan (Mustinkaweni, 2017).

2.1.3 Kandungan Kimia dan Manfaat Tanaman Mimba

Setiap tumbuhan memiliki kandungan senyawa kimia yang terdapat di dalamnya. Salah satunya pada tumbuhan mimba memiliki kandungan senyawa metabolit sekunder seperti flavonoid, alkaloid, saponin dan terpenoid. Senyawa metabolit sekunder merupakan suatu biomolekul yang digunakan sebagai bahan penemuan baru dalam pengembangan obat – obatan (Ergina *et al.*, 2014). Khususnya dalam perdaunan mimba memiliki kandungan beta sitosterol, terpenoid, tanin dan flavonoid. Senyawa metabolit turunan dari flavonoid yang terkandung di dalam daun mimba ini adalah quersetin dan quercitrin (Biu *et al.*, 2009).

Dari tumbuhan mimba ini terutama pada daunnya hampir keseluruhannya dapat dimanfaatkan sebagai bahan alternatif pengobatan seperti antibakteri, antidiabetes.

1. Daun mimba sebagai antibakteri

Pada sebuah penelitian sebelumnya Soraya *et al.* (2019) bertujuan untuk mengevaluasi potensi anti bakteri pada daun mimba terhadap pertumbuhan bakteri *E.faecalis* secara in vitro. *Enterococcus faecalis* merupakan bakteri gram positif yang berdiam diri di saluran akar dan bertahan di dalamnya. Di dalam penelitiannya menjelaskan bahwa ekstrak daun mimba tersebut membentuk sebuah zona hambat pada media di sekitar kertas cakram yang mengartikan bahwa ekstrak daun mimba memiliki efek antibakteri yang mampu menghambat penyebaran *Enterococcus faecalis*. Soraya *et al.* (2019) menyatakan bahwa

kandungan yang berperan dalam penghambatan tersebut yaitu senyawa tanin, steroid, *phenolic compound* dan saponin.

2. Daun mimba sebagai antidiabetes

Diabetes meliitus adalah salah satu penyakit degenerative yang tidak menular namun dapat meningkat jumlahnya setiap tahun. Evacuasiy et al. (2010) menjelaskan bahwa terdapat kandungan senyawa aktif dari daun mimba yang dapat menurunkan kadar glukosa dan juga dapat memperbaiki metabolisme pankreas. Penelitiannya membuktikan dalam ketiga kelompok ekstrak etanol daun mimba tersebut memberikan perbedaan yang signifikan dengan kontrol dan sebanding dengan glibenklamid sebagai pembandingnya. Menurut Evacuasiy et al. (2010) senyawa kuersetin yang terkandung di dalam daun mimba ini dapat meningkatkan sekresi insulin dan menghambat penyebaran glukosa berlebih oleh tubuh.

3. Daun mimba sebagai antioksidan

Ekstrak daun mimba juga dapat bermanfaat sebagai antioksidan. Antioksidan ini merupakan senyawa yang memperlambat oksidasi sebuah bahan yang teroksidasi. Dengan ekstrak daun mimba yang dilarutkan ke dalam 5 jenis pelarut berbeda kemudian dilakukan sebuah uji IC₅₀ (konsentrasi yang meredam 50% radikal bebas DPPH) dan didapatkan hasil dari IC₅₀ berbeda juga. Pada penelitian dari Supriyanto et al. (2017) tersebut menunjukkan bahwa ekstrak daun yang dilarutkan ke dalam metanol 80% menghasilkan nilai terendah dari pada menggunakan pelarut lain. Dijelaskan pula apabila nilai IC₅₀ semakin kecil maka semakin besar aktivitas antioksidan di dalam ekstrak tersebut. Perbedaan IC₅₀

dari penelitian tersebut dikarenakan jumlah antioksidan yang terkandung pada ekstrak. Nilai IC₅₀ dari ekstrak metanol 80% daun mimba mendapatkan nilai 87.5173 dan rentang nilai dari IC₅₀ sekitar 50 ppm – 100 ppm sudah termasuk aktivitas antioksidannya kuat sehingga daun mimba berpotensi sebagai antioksidan.

2.2 Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus merupakan salah satu penyakit degenerative yang memiliki sebuah tanda dimana kadar gula darah pada tubuh melebihi batas normalnya (Hestiana, 2017). Kadar glukosa darah ini biasanya di bawah 120 – 140 mg/dL dalam 2 jam setelah makan atau minum yang mengandung gula dan kadar gula darah sewaktu normal biasanya memiliki rentang 80 – 180 mg/dL. Diabetes mellitus juga memiliki julukan silent killer hal ini disebabkan karena hampir setiap orang tidak menyadari tanda atau gejala dari penyakit ini dan biasanya dapat diketahui ketika penyakit tersebut telah komplikasi (Hestiana, 2017).

			Bukan DM	Prediabetes	DM
Kadar Glukosa darah sewaktu (mg/dl)	Plasma Vena		< 100	100– 199	≥ 200
	Darah Kapiler		< 90	90 – 199	≥ 200
Kadar Glukosa darah puasa (mg/dl)	Plasma Vena		< 100	100 – 125	≥ 126
	Darah Kapiler		<90	90 – 99	≥ 100

Gambar 2.2 Kadar Glukosa Darah (Decroli, 2019)

Organisasi Internasional Diabetes Federation (IDF) memiliki perkiraan terdapat paling sedikit 463 juta (9,3%) dengan usia 20 – 79 tahun di dunia yang menderita diabetes mellitus pada tahun 2019. Jika dilihat dari jenis kelaminnya, IDF memperkirakan diabetes pada pasien dengan jenis kelamin laki – laki lebih banyak daripada pasien berjenis kelamin perempuan dengan prevalensi berturut – turut 9,65% dan 9%. Setiap tahunnya diabetes mellitus akan semakin meningkat dan akan mencapai 578 juta pada tahun 2030 serta tembus 700 juta di tahun 2045 nanti (Kemenkes, 2020). Indonesia menjadi urutan nomer 7 dalam 10 besar Negara dengan jumlah 10,7 juta orang yang terindikasi sebagai penderita diabetes pada tahun 2019. China menempati urutan nomer 1 dengan jumlah 116,4 juta orang disusul oleh india 77,0 juta orang dengan usia 20 – 79 tahun.

Umumnya, gejala yang dirasakan oleh penderita diabetes ini adalah merasakan haus berlebih (plidipsia), penderita mengalami rasa lapar berlebih (polifagia), urin mengandung gula atau glukosa ketika kadar glukosa mencapai 180 mg/dL (glukosuria), penderita merasakan buang air kecil lebih sering (polyuria), dehidrasi yang diakibatkan meningkatnya kadar glukosa dan menyebabkan cairan ekstraselular hipertonik dalam sel keluar serta gejala lainnya mudah kelelahan (Hardianto, 2021). Beberapa penderita diabetes belum tentu mendapatkan gejala yang telah disebutkan atau tidak menyadari bahwa hal tersebut adalah kondisi penyakit diabetes mellitus. Dapat diperkirakan 30% - 80% penderita diabetes ini tidak terdiagnosis. Perburukan diabetes mellitus dan ketidaktepatan penatalaksanaannya maka akan menyebabkan kematian pada penderita.

2.2.1 Klasifikasi dan Patofisiologi Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus dapat diklasifikasikan berdasar perawatan, patologi, epidemiologi dan klinisnya. Pada umumnya diabetes memiliki 3 kelompok yaitu :

a. Diabetes Mellitus tipe 1 (DMT1)

Diabetes Mellitus tipe 1 terjadi disebabkan oleh kematian sel β -pankreas yang merupakan satu – satunya sel di dalam tubuh yang menghasilkan insulin yang berfungsi sebagai pengatur kadar gula dalam tubuh (Marzel, 2021). Ketika kerusakan sel tersebut telah mencapai rentang 80 – 90% maka gejala dari diabetes akan muncul, itupun jika disadari oleh penderita. Diabetes mellitus tipe 1 sebagian besarnya atau sekitar 75% kasus terjadi pada penderita yang berusia di bawah 30 tahun (American Diabetes Association, 2018). Diabetes pada tipe ini menjadi salah satu penyakit yang disebabkan oleh autoimun kronis yang berkaitan dengan hancurnya sel beta pankreas. Namun dalam kasus ini faktor genetik juga menjadi salah satu faktor penyebab timbulnya DM tipe 1 meskipun hamper 80% penderita pada keluarganya tidak memiliki riwayat penyakit yang serupa (Rustama *et al.*, 2010).

Patofisiologi yang terjadi pada DM tipe 1 ini adalah adanya reaksi autoimun yang diakibatkan dari inflamasi pada sel beta pankreas. Apabila adanya reaksi tersebut, maka akan timbul antibody terhadap sel beta ICA atau *Islet Cell Antibody*. Kemudian didapatkan reaksi sel beta dan ICA tersebut akan menimbulkan dampak hancurnya sel beta. Selain itu, diabetes mellitus tipe 1 dapat pula disebabkan karena virus cocksakie (berciri ruam pada kulit), rubella dan herpes (Marzel, 2021).

Ketika dalam keadaan yang normal, insulin keluar sebagai respon terhadap adanya peningkatan glukosa dalam darah yang melibatkan neural, hormonal dan substrat. Penurunan kadar insulin pada DM1, tidak memungkinkan cadangan glukosa untuk masuk ke hati atau sel otot sebagai simpanan, maka hal tersebut akan menimbulkan kejadian hiperglikemia *post prandial* di darah. *Post prandial* ini membantu mempercepat proses katabolisme dan tubuh akan memberikan sinyal bahwa tubuh sedang kekurangan glukosa. Sehingga tubuhpun akan melakukan banyak cara untuk dapat melakukan proses produksi glukosa seperti dalam proses glikogenolisis dan glukoneogenesis tetapi keduanya hanya semakin memperparah keadaan hiperglikemia saat itu (Homenta, 2012).

Ciri dari diabetes mellitus tipe 1 lain ini berupa abnormalitas dari sel alfa pankreas dan sekresi glukagon yang berlebih. Peningkatan kadar glukagon akan memperburuk metabolisme yang disebabkan defisiensi insulin. Defisiensi insulin mengakibatkan lipolisis dan peningkatan asam lemak bebas pada plasma, menekan metabolisme glukosa dalam sel otot. Sebab dari DM tipe 1 akan terjadi karena faktor genetik dan lingkungan (infeksi, virus dan makanan pemicu kenaikan autoimun) (Hardianto, 2021).

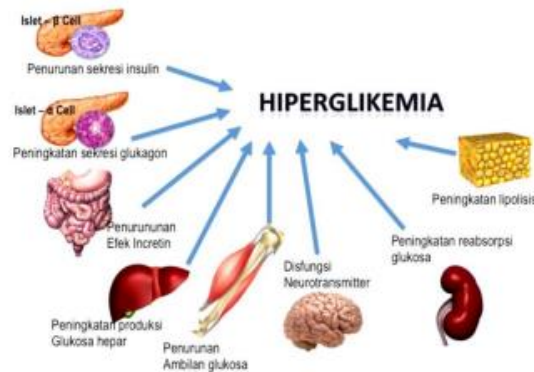
Seperti pada penderita diabetes lainnya manifestasi klinik yang akan didapat dari DM1 ini adalah sekresi urin yang berlebih, merasa lapar terus menerus, mudah lelah. Hal lain yang akan dirasakan oleh penderita diabetes tipe 1 adalah kulit akan terasa kering dan gatal, luka yang susah untuk mengering, gangguan

nyeri perut yang diakibatkan oleh neuropati otonom yang menimbulkan konstipasi (Marzel, 2021)

b. Diabetes Mellitus tipe 2 (DMT2)

Diabetes mellitus tipe 2 merupakan jenis diabetes lainnya yang disebabkan oleh kegagalan tubuh dalam memproduksi insulin, kondisi ini ditandai dengan kenaikan kadar gula darah sehingga terjadi penambahan berat badan dan mudah kelelahan saat beraktivitas fisik (Utomo *et al.*, 2020). DM tipe 2 memiliki populasi lebih banyak dari semua penderita diabetes yaitu 90% dan pada bangsa kulit putih berkisar 3% – 6 % pasien dewasa. Pada tahun 2011 lalu, IDF memperkirakan terdapat 336 juta jiwa dari sedunia yang mengidap diabetes mellitus tipe 2 dan setiap tahunnya terdapat 4,6 juta yang meninggal.

Patofisiologi pada diabetes mellitus tipe 2 ini terjadi akibat kombinasi antara aspek – aspek yang berlangsung lama secara subklinis. Aspek itu berupa yang pertama yaitu terjadinya penurunan sekresi insulin dimana hal tersebut terjadi akibat gagalnya fungsi dari sel beta pankreas (Decroli, 2019). Aspek berikutnya yaitu resistensi insulin yang memiliki arti sebagai kondisi umum pada orang yang mengalami *overweight* atau disebut obesitas. Dalam kondisi ini, insulin tidak akan bekerja dengan baik pada sel otot, lemak dan hati sehingga pankreas akan terpaksa mengkompensasi produksi insulin yang lebih banyak. Dalam artian lain resistensi insulin disebut terdapat konsentrasi insulin yang lebih tinggi dari nilai normalnya yang dibutuhkan untuk mempertahankan normoglikemia (Decroli, 2019). Kemudian aspek yang lain adalah kejadian *omnious octet*.



Gambar 2.3 Ominous Octet pada DMT2 (Affisa, 2018)

Hiperglikemik merupakan kondisi pasien diabetes mellitus dimana kadar gula darah mengalami kenaikan. Menurut Decroli, (2019) hiperglikemik yang terjadi pada penderita DMT2 dapat dikaitkan dengan kelainan tubuh sang penderita (*omnious octet*) yaitu

1. Sel β -pankreas mengalami kegagalan untuk sekresi insulin
2. Di dalam hepar mengalami peningkatan produksi gula dengan keadaan basal dikarenakan resistensi insulin
3. Otot yang mengalami gangguan kerja insulin juga dimana gangguan tersebut berupa transformasi dan utilitas glukosa
4. Resistensi insulin pada sel lemak dapat mengakibatkan kenaikan lipolisis dan berkurangnya lipogenesis.
5. Pada ginjal mengalami kenaikan ekspresi gen SGLT-2 sehingga absorpsi ulang pada glukosa puasa.
6. Usus akan mengalami pengurangan hormone peptida (GLP-1) dan pengurangan *incretin effect*.
7. Sel α -pankreas pada penderita diabetes tipe 2, dalam keadaan puasa glukagon akan meningkat

8. Serta otak, mengalami resistensi insulin yang berkaitan dengan kenaikan nafsu makan.

Pada dasarnya diabetes mellitus tipe 2 lebih sering terjadi pada orang dewasa namun jumlah anak – anak dan remaja juga mengalami peningkatan dalam DMT2. Penderita DMT2 ini memiliki berat badan yang berlebih (obesitas) sehingga insulin disini tidak bisa bekerja dengan baik dan mengakibatkan produksi insulin membutuhkan lebih banyak. Kerusakan sel beta pankreas pada DMT2 pada penduduk Asia lebih banyak daripada Eropa hal ini disebabkan karena kejadian seringnya hiperglikemik yang tidak terdiagnosa (Hardianto, 2021).

c. Diabetes Mellitus Gestasional

Diabetes mellitus gestasional merupakan kondisi dimana kenaikan glukosa selama masa kehamilan dan akan pulih apabila telah melahirkan. Diabetes tipe ini akan berkaitan dengan komplikasi saat kehamilan seperti halnya kebutuhan kelahiran sesar, kelebihan zat keton di dalam darah, preeclampsia dan gangguan perinatal (Adli, 2021). Menurut *International Diabetes Federation* prevalensi DMG mencapai 14% kehamilan seluruh dunia. Diabetes gestasional terdiagnosa setelah usia kehamilan memasuki trimester kedua (5 bulan) dimana hormone plasenta mempunyai efek yang berlawanan dengan insulin pada metabolisme glukosa naik secara substansial.

Faktor resiko yang memicu terjadinya DMG ini adalah berat badan ibu selama masa kehamilan mempengaruhi terjadinya diabetes mellitus gestasional. Seperti dijelaskan pada bagian diabetes yang sebelumnya, kelebihan berat badan

(obesitas) beresiko akan terkena DMG disbanding dengan ibu hamil yang berat badannya normal ataupun kurang. Dalam sebuah penelitian yang dilakukan oleh Fitriani (2017) pada ibu hamil dengan riwayat genetik mendapat resiko 6.929 kali lebih besar dalam mengalami GDM ini daripada ibu hamil yang tidak memiliki riwayat genetik. Faktor resiko lain dari gestasional berupa gaya hidup pada ibu hamil tersebut saat sebelum mengalami kehamilan dan selama hamil juga penting untuk menjadi pemicunya. Aktivitas fisik yang aktif akan menurunkan 20 – 30% resiko diabetes gestasional. Kemudian faktor resiko yang lain dalam hal gaya hidup adalah pola makan dimana minuman manis, makanan yang digoreng, diet rendah karbohidrat namun tinggi lemak dan pola diet *fast food* seperti mengkonsumsi tinggi daging merah atau olahan, biji – bijian olahan, permen, kentang goreng atau pizza. Faktor tersebut apabila dapat dikurangi dan diatasi serta menerapkan pola gaya hidup yang sehat maka DMG dapat dicegah sebanyak 45% (Adli, 2021).

2.2.2 Diagnosa Diabetes Mellitus

Diagnosa pada diabetes mellitus didasarkan pada pemeriksaan glukosa darah. Pemeriksaan tersebut dapat mengambil plasma darah vena kemudian pemantauan hasil dapat menggunakan glukometer. Keluhan – keluhan yang ditemukan pada penderita diabetes yaitu seperti ekskresi urin berlebih, merasa lapar terus, haus berlebih, sering kelelahan, kesemutan, mata kabur dan kulit terasa gatal. Pemeriksaan darah vena dengan sistem enzimatik tersebut akan memberikan hasil sebagai berikut (Decroli, 2019):

- a. Gejala umum + gula darah puasa ≥ 126 mg/dL

- b. Gejala umum + gula darah sewaktu ≥ 200 mg/dL
- c. Gejala umum + gula darah 2 jam setelah TTGO ≥ 200 mg/dL
- d. Tanpa gejala umum + 2x pemeriksaan gula darah puasa ≥ 126 mg/dL
- e. Tanpa gejala umum + 2x pemeriksaan gula darah sewaktu ≥ 200 mg/dL
- f. Tanpa gejala umum + 2x pemeriksaan gula darah 2 jam setelah TTGO ≥ 200 mg/dL
- g. HbA1c $\geq 6,5\%$

Pelaksanaan pemeriksaan TTGO (tes toleransi glukosa oral) dapat melalui step berikut 8 jam (dimulai malam hari) sebelum pemeriksaan penderita diharuskan untuk puasa, tetap diperbolehkan minum air mineral tanpa gula. Setelahnya pemeriksaan GDP (glukosa darah puasa), penderita diberikan glukosa 75 gram dilarutkan ke dalam air 250 mL kemudian penderita dapat berpuasa kembali hingga pengambilan sampel darah 2 jam sesudah meminum larutan glukosa tersebut (Hardianto, 2021).

Pada penderita yang tidak menampakkan gejala diabetes dapat dilakukan pemeriksaan penyaringan yang bertujuan untuk menentukan penderita DM, TGT (toleransi glukosa tergantung) atau GDPT (gula darah puasa tergantung). Pemeriksaan penyaring dapat menggunakan sampel darah sewaktu maupun puasa. Jika saat penyaringan terdapat hasil kenaikan kadar gula darah seperti kriteria diagnosa diabetes maka akan dilakukan pemeriksaan lanjutan dengan pemeriksaan GDP ulang atau dengan tes TTGO (Decroli, 2019).

Kriteria	Normal	Pradiabetes	Diabetes
Kadar glukosa puasa	≤ 99 mg/dL	100-125 mg/dL (5,6-6,9 mmol/L)	≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L)
Kadar glukosa toleransi	< 139 mg/dL	140-199 mg/dL (7,8-11,0 mmol/L)	> 200 mg/dL (11,1 mmol/L)
Kadar hemoglobin terglikasi	$< 5,6\%$	5,7-6,4%	$> 6,5\%$

Gambar 2.4 Kriteria diagnosis untuk pradiabetes dan diabetes (Hardianto, 2021)

Apabila penderita termasuk kriteria GDP ≥ 126 mg/dL, GDT ≥ 200 mg/dL dan HbA1C (kadar hemoglobin terglikasi) $\geq 6,5\%$ disertai dengan gejala umum lainnya maka penderita tersebut memiliki diabetes. Pemeriksaan hemoglobin terglikasi berfungsi untuk menghitung jumlah hemoglobin yang berikatan dengan glukosa sejak 3 bulan terakhir. Pemeriksaan HbA1C ini tidak cocok digunakan dengan orang yang memiliki riwayat anemia, hemoglobinapati, penyakit hepar dan gangguan ginjal parah (Hardianto, 2021).

Menurut American Diabetic Association (2015) yang dapat direkomendasikan untuk diabetes mellitus gestasional sendiri yaitu

- Deteksi DMT 2 tanpa gejala saat prenatal pertama
- Tes skrining dan diagnosa DMG pada minggu ke 24 – 28 yang sebelumnya diketahui ada riwayat diabetes
- Skrining ibu DMG 6 – 12 minggu *post-partum* menggunakan TTGO
- Wanita dengan DMG setidaknya menjalani skrining setiap 3 tahun seumur hidupnya untuk mendiagnosa adanya pra diabetes atau diabetes
- Wanita dengan DMG dan menderita pra diabetes harus memperbaiki pola gaya hidupnya atau mengkonsumsi obat metformin untuk mencegah diabetesnya.

Diagnosa lain untuk diabetes gestasional yaitu dapat melalui

a. Strategi “*One step*”

Tes ini menggunakan langkah TTGO dimana 75 gram glukosa yang dilarutkan ke dalam 250 mL air. Tes akan dilakukan pada saat usia kehamilan 24 – 28 minggu, tes toleransi glukosa oral harus diperiksa pada pagi hari dan sebelumnya telah puasa selama 8 jam.

Puasa	92 mg/dL (5,1 mmol/L)
1 jam	180 mg/dL (10 mmol/L)
2 jam	153 mg/dL (8,5 mmol/L)

Gambar 2.5 Kriteria diagnosis untuk DMG (Kurniawan, 2016)

Gambar tabel di atas merupakan kriteria dari diagnosa pada diabetes mellitus gestasional. Diagnos tersebut dapat ditegakkan jika hasil dari kadar glukosa darah memenuhi setidaknya satu dari ketiga kriteria tersebut.

Langkah ini diperlukan untuk mengantisipasi peningkatan pada DMG karena prevalensi yang ditemukan untuk kasus DMG dari 5 – 6% meningkat jadi 15 – 20%. Kekurangan dari strategi ini ada mungkinnya *over diagnose* sehingga meningkat biaya medikasi.

b. Strategi “*Two step*”

Kemudian untuk diagnosa dari DMG dapat menggunakan Strategi “*Two step*” dengan langkah sebagai berikut :

Langkah pertama : dilakukan pada wanita dengan usia kehamilan 24 – 28 minggu belum terdiagnosa diabetes, dilakukan tes beban glukosa dengan 50 gram glukosa tanpa puasa, adar akan diukur setelah 1 jam tes beban. Apabila kadar glukosa lebih daro 140 mg/dL (7,8 mmol/L) dapat dilanjutkan dengan TTGO 100 gram glukosa.

Langkah kedua : TTGO dilakukan pada ibu hamil penderita namun harus puasa paling tidak 8 jam sebelum pemeriksaan. Diagnosa pada tahap ini dapat dimungkinkan paling tidak dua diantara empat tersebut memenuhi kriteria pada hasil pengukuran glukosa plasma.

	Carpenter/Coustan	NDDG
Puasa	95 mg/dL (5,3mmol/L)	>105 mg/dL (5,8 mmol/L)
1 jam	180 mg/dL (10 mmol/L)	>190 mg/dL (10,6 mmol/L)
2 jam	155 mg/dL (8,6 mmol/L)	>165 mg/dL (9,2 mmol/L)
3 jam	140 mg/dL (7,8 mmol/L)	>145 mg/dL (8 mmol/L)
NDDG, <i>National Diabetes Data Group</i>		

*Pada populasi etnis berisiko tinggi dan memiliki prevalensi DMG lebih tinggi, batasan yang direkomendasikan adalah >135 mg/dL (7,5 mmol/L), sejumlah ahli merekomendasikan >130 mg/dL (7,2 mmol/L)

Gambar 2.6 Kriteria diagnosis untuk DMG “Two-step” (Kurniawan, 2016)

2.2.3 Penatalaksanaan Diabetes Mellitus

Tujuan dari penatalaksanaan diabetes mellitus ini untuk mengendalikan glukosa darah dan mencegah terjadinya komplikasi hingga kematian. Penatalaksanaan terbagi menjadi dua yaitu jangka pendek yang digunakan untuk meredakan keluhan dan ciri dari diabetes mellitus, mengendalikan glukosa darah sedangkan pengobatan jangka panjang bertujuan untuk mencegah progress komplikasi makro dan mikrovaskuler serta neuropati diabetikum. Pengobatan diabetes dilakukan dengan beberapa pendekatan (Decroli, 2019) :

a. Terapi non farmakologi

Terapi non farmakologi ini merupai pengobatan pada suatu penyakit yang tidak melibatkan obat – obatan kimia. Dalam kasus ini, yang terlibat dalam terapi non farmakologi dapat berupa perubahan gaya hidup, melakukan diet dengan pemahaman yang baik, olahraga. Tujuan dari terapi ini yaitu untuk memahami

seberapa pentingnya *life style* yang berpengaruh dalam kesehatan setiap orang khususnya pada diabetes mellitus (Hardianto, 2021).

Perubahan *life style* membantu mengendalikan diabetes dengan beberapa cara sederhana lainnya seperti mempelajari teori – teori diabetes, perawatan kesehatan diri secara rutin, memantau keadaan diabetes. Diet dalam mencegah perburukan diabetes dapat dilakukan dengan mengkonsumsi makanan berserat tinggi, namun tetap rendah lemak agar berat badan tidak semakin bertambah hingga menjadikannya obesitas. Secara tepatnya, diet tersebut mengendalikan kadar glukosa dengan cara menurunkan persen HbA1c 1,0 – 2,0% dan jika ditambah dengan manajemen diabetes maka kemungkinan penderita tidak akan melaksanakan rawat inap (Hardianto, 2021).

Olahraga pun termasuk dalam hal penting dalam mengurangi tingkat kenaikan angka diabetes. Olahraga membantu dalam penurunan berat badan, mengurangi kadar glukosa dalam darah, mengurangi kadar kolesterol dalam tubuh dan mengatur baik tekanan darah (Hardianto, 2021).

b. Terapi farmakologi

Terapi farmakologi merupakan terapi yang melibatkan obat – obatan yang sesuai *guideline* untuk proses penanganan suatu penyakit. Banyak macam pengobatan untuk mengendalikan hingga mencegah keparahan serta komplikasi dari diabetes mellitus.

1) Terapi dengan Insulin

Insulin merupakan hormon yang membantu menurunkan kadar glukosa dalam darah *post-prandial* dengan memudahkan pengambilan dan penggunaan

glukosa oleh sel otot, lemak serta hepar. Insulin diberikan kepada penderita diabetes tipe 1 dan 2. Biasanya insulin diberikan secara intravena yang juga telah tersedia insulin analog dan insulin manusia. Contoh insulin analog terbagi menjadi 5 jenis (Hardianto, 2021) :

- Insulin analog kerja cepat dengan memberikan efek 4 – 20 menit dan puncaknya mencapai 20 – 30 menit yaitu seperti Aspart (Novorapid, Fiasp), Lispro (Humalog, Liprolog), Glulisine (Apidra)
- Insulin analog dengan kerja jangka pendek yang memberikan efek dari 30 menit hingga puncaknya 2 – 4 jam yaitu seperti (Actrapid, Humulin S., Insuman Rapid)
- Insulin analog kerja jangka waktu menengah memberikan onset puncak 4 – 6 jam dan efek pemakaian 14 – 16 jam yaitu seperti *Isophane* (Insulatard, Insuman Basal, Novolin)
- Insulin analog kerja jangka waktu panjang dengan efek 24 – 36 jam yaitu seperti glargine (Lantus, abasaglar) dan Detemir (Levemir)
- Insulin analog kerja jangka waktu lebih panjang dengan efek akan mulai dari 30 – 90 menit hingga 42 jam yaitu seperti Degludec (Tresiba).

Jenis	Onset	Puncak	Durasi
<u>Bekerja cepat:</u>			
Aspart	15 menit	1-3 jam	3-5 jam
Lispro	15 menit	30-90 menit	3-5 jam
Glulisine	15-30 menit	30-60 menit	4 jam
<u>Bekerja pendek:</u>			
Actrapid	30-60 menit	2-4 jam	5-8 jam
<u>Bekerja Menengah:</u>			
NPH	1-2 jam	4-10 jam	14 jam atau lebih
<u>Bekerja Panjang:</u>			
Detemir	3-4 jam	6-8 Jam	6-23 jam
Glargine	90 menit	-	24 jam
<u>Bekerja Sangat Panjang:</u>			
Degludec	30-90 menit	-	Sampai 42 jam
<u>Campuran:</u>			
NPH-Lispro/NPH-Aspart	15-30 menit	2 puncak	14-24 jam
NPH-Regular	30-60 menit	2 puncak	14-24 jam

Gambar 2.7 Farmakokinetik Insulin Analog (Patil *et al.*, 2017)

Pada penderita diabetes mellitus tipe 2 biasanya tidak perlu pengobatan insulin dan cuma diberikan obat oral seperti golongan sulfonilurea, biguanide dan golongan obat oral diabetes lainnya. Penatalaksanaan dengan insulin diperlukan dalam membantu penurunan glukosa darah sehingga dapat menghindari komplikasi, tidak hanya itu insulin membantu dalam mengontrol hemoglobin terglikasi (HbA1C > 7,5%) maupun kadar glukosa dengan nilai > 250 mg/dL, penderita hepatitis kronik, juga dapat mengurangi *side effect* dari obat oral (Patil *et al.*, 2017). Pada intinya insulin dibutuhkan untuk membalikkan kadar gula yang tinggi menjadi normal kembali sehingga hal tersebut dapat mencegah komplikasi yang sering terjadi pada diabetes.

2) Terapi golongan Sulfonilurea

Sulfonilurea merupakan salah satu dari golongan obat antidiabetes oral yang berguna untuk penurunan kadar glukosa darah pada pasien diabetes. Obat golongan sulfonilurea akan merangsang pankreas supaya menghasilkan lebih

banyak hormon insulin dan memberikan bantuan pada tubuh untuk menggunakan insulin dengan efisien (Hardianto, 2021). Penggunaan golongan sulfonilurea dari tahun ke tahun semakin berubah karena perkiraan efek samping yang telah diketahui akan membahayakan penderita diabetes. Sulfonilurea pada awalnya tersedia asetoheximid, klorpropramid, tolbutamid dan tolazamid, kemudian beralih ke generasi kedua terdapat glipizid, glikazid, glibenklamid, glikuidon dan gliklopiramid dan generasi ketiga hanya berupa glimepiride (Decroli, 2019).

Pada generasi pertama golongan sulfonilurea jarang atau hampir tidak lagi digunakan sebab efek samping hipoglikemik yang parah. Bukan hanya hiperglikemik saja, kejadian hipoglikemik juga akan memperparah penderita diabetes karena kadar glukosanya yang sangat rendah. Namun setiap obat dari golongan ini berbeda – beda efeknya seperti contoh lain glibenklamid. Efek dari jenis obat ini memiliki ikatan yang kuat dengan reseptornya daripada glimepirid (Decroli, 2019).

Dengan kejadian farmakologi dan efek samping tersebut, lebih baik golongan sulfonilurea dengan generasi dua dan tiga yang direkomendasikan. Selain itu, generasi tersebut memiliki waktu paruh yang pendek sekitar 3 – 5 jam dan metabolis yang lebih cepat. Efek hipoglikemik dari dua generasi tersebut berlangsung 12 – 24 jam sehingga pemberian obatnya dapat dikonsumsi 1 x sehari. Penderita diabetes mellitus tipe 2 dengan usia lanjut, dapat diberikan golongan ini dengan diharuskan mewaspadaai efek samping hipoglikemik. Kemungkinan munculnya hipoglikemik pada lansia disebabkan metabolisme sulfonilurea lebih lambat dan juga hipoglikemik pada pasien usia lanjut tidak

mudah diketahui tandanya sehingga dapat menimbulkan gangguan otak hingga koma (Decroli, 2019).

3) Terapi dengan Meglitinide

Golongan meglitinide merupakan obat antihiperglikemik oral yang bekerja membantu pankreas dalam memproduksi insulin dengan menghambat saluran kalium dan membuka saluran sel beta pankreas sehingga sekresi insulin akan meningkat (Hardianto, 2021). Contoh dari golongan ini adalah repaglinid yang dapat menurunkan GDP meski memiliki waktu paruh yang singkat dikarenakan lamanya repaglinid menempel pada reseptor sulfonilurea. Nateglinid juga termasuk dari golongan baru dari meglitinid memiliki waktu paruh lebih singkat lagi dari repaglinid dan tidak membantu menurunkan GDP.

Jenis 2 obat tersebut hanya menurunkan glukosa darah setelah makan dan memberikan efek samping hipoglikemik yang rendah. Glinid juga dapat digunakan pada pasien lansia namun harus tetap diawasi. Glinid dimetabolisme dan mengekskresikannya melalui kandung empedu sehingga masih aman dikonsumsi untuk pasien lanjut usia yang sedang menderita gangguan ginjal ringan atau sedang (Decroli, 2019).

4) Terapi dengan Biguanid

Biguanid merupakan golongan obat antidiabetes yang bekerja mengurangi proses pembentukan glukosa dari senyawa non karbohidrat dan meningkatkan penyerapan glukosa. Contoh dari golongan biguanid adalah metformin, fenformin dan buformin. Metformin menjadi lini pertama dan banyak digunakan untuk pengobatan hiperglikemik khususnya pada penderita diabetes mellitus tipe 2, baik

anak – anak, remaja atau pasien obesitas. Metformin tidak memberikan rangsangan sekresi insulin dan umumnya tidak menyebabkan hipoglikemik (Hardianto, 2021).

Pengonsumsi metformin pada pasien yang obesitas akan membantu menurunkan berat badan. Metformin mengabsorpsi melalui usus dan masuk ke dalam peredaran, yang dimana di dalam tersebut metformin tidak mengikat protein plasma, ekskresinya melalui urin dalam kondisi utuh. Paruh waktu yang dimiliki metformin sekitar 2 jam. Kontraindikasi penggunaan metformin adalah penderita dengan gangguan ginjal ($LFG \leq 30 \text{ mL/min/1.73 m}$) (Decroli, 2019).

Tidak sebaik metformin, fenformin berhenti diedarkan sebab efek samping asidosis laktat membahayakan penderitanya. Sama halnya dengan fenformin, Buformin memiliki efek samping asidosis laktat dan hipoglikemik parah sehingga tidak disarankan dalam penanganannya (Decroli, 2019).

5) Terapi dengan Obat Hipoglikemik Oral (OHO)

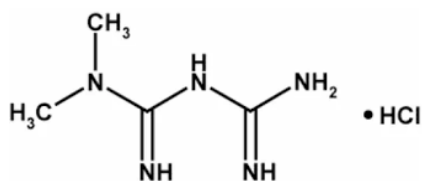
Penggunaan obat hipoglikemik oral ini apabila penanganan diabetes mellitus tipe 2 yang dimulai dari pengontrolan makan dan olahraga belum memberikan reaksi penurunan kadar guloksa maka dilakukan terapi dengan OHO atau bisa dengan insulin. Sebelum pemberian obat hipoglikemik ini, perlu pertimbangan dari lamanya pasien menderita diabetes, riwayat pengobatan sebelumnya, riwayat hipoglikemik sebelumnya dan kadar HbA1c. Sehingga dari pertimbangan tersebut, OHO dapat diberikan baik secara tunggal atau kombinasi sesuai dengan kebutuhan penderita (Decroli, 2019).

Kombinasi obat hipoglikemik yang sering digunakan adalah kombinasi insulin dengan OHO. Pada sebuah penelitian dari Inayah *et al.* (2017)

menjelaskan bahwa kombinasi OHO dan insulin yang banyak digunakan dalam terapi diabetes mellitus tipe 2 adalah insulin *short-acting* + OHO golongan penghambat gluconeogenesis seperti metformin.

2.3 Tinjauan tentang Metformin

Metformin merupakan salah satu obat antidiabetes oral golongan biguanid yang biasanya digunakan sebagai pengobatan lini pertama pada terapi diabetes tipe 2 jika dilihat kadar glukosa darah tidak terkontrol dengan perubahan pola gaya hidup (Magdarita *et al.*, 2015). Metformin biasanya dalam bentuk metformin HCl. Metformin bekerja dengan cara menurunkan kadar gula darah sehingga memicu timbulnya penurunan glukoneogenesis pada hati.



Gambar 2.8 Struktur Metformin HCl (Rahman & Octavia, 2019)

Metformin memiliki beberapa sifat fisika kimia sebagai berikut (Nurfarida *et al.*, 2016) :

Nama	: Metformin HCl
Nama kimia	: 1,1-Dimethylbiguanide Hydrochloride
Rumus molekul	: C ₄ H ₁₁ N ₅ HCl
Sifat fisik	: serbuk hablur putih, tidak berbau, sedikit higroskopis
Bobot molekul	: 165,63
Titik lebur	: 222°C - 226°C

pKa : 11,5

Kelarutan : mudah larut dalam air, tidak larut dalam aseton atau eter

Metformin sebagai antidiabetes oral memiliki efek samping seperti gangguan gastrointestinal (mual, muntah, perut kembung atau diare). Efek samping tersebut dapat dirasakan akibat beberapa faktor yaitu usia, cara konsumsi obat dan pemberian dosis metformin. Menurut *American Diabetes Association* memberikan saran bahwa pemeriksaan diabetes tipe 2 dapat dimulai dengan usia 45 tahun. Kejadian efek mual, muntah maupun diare tersebut dipengaruhi dari penurunan fungsi ginjal pasien yang dimana 90% mekanismenya, metformin diekskresikan melalui urin secara utuh.

		Initial dose	Titration dose	Maximum dose
Adults	Immediate-release metformin	500 mg/daily or 850 mg/daily	500 mg/weekly or 850 mg/2 weeks	2550 mg/daily
	Extended-release metformin	500 mg/daily or 1000 mg/daily	500 mg/weekly	2000 mg/daily
Geriatric use	With caution; to start at the low end of the dosing range, assess renal function more frequently			
Pediatric use >10 years old	Immediate release	500 mg/daily	500 mg/weekly	2000 mg/daily
	Extended release	Not yet established		

Gambar 2.9 Dosis Metformin (Stoica *et al.*, 2013)

Dosis metformin harus disesuaikan pada pasien dengan usia yang berbeda hal ini dikarenakan mengingat efek dan toleransi yang direkomendasikan tanpa melebihi dosis maksimumnya (2550 mg untuk dewasa dan 2000 mg untuk anak > 10 tahun). Efek lain yang terjadi setelah konsumsi metformin ini seperti asidosis laktik, hipoglikemik, defisiensi vitamin B12 namun hal tersebut sangat

jarang terjadi dan tidak menutup kemungkinan tidak akan terjadi pada pasien diabetes mellitus dengan penyakit penyerta lainnya (Stoica *et al.*, 2013).

Adapun hal lain yang harus dipantau sebelum memilih metformin sebagai lini pertama adalah kontraindikasinya. Dalam metformin, kontraindikasinya berupa ketoasidosis, gagal jantung, gagal ginjal kronis, penyakit hepar dan sirosis hati (Stoica *et al.*, 2013).

2.4 Ekstraksi

Ekstraksi adalah proses pemisahan suatu zat aktif sebuah campuran yang didapatkan dari perendaman di sebuah pelarut tertentu. Ekstraksi tersebut akan dihentikan apabila telah tercapai keseimbangan antara konsentrasi senyawa di dalam pelarut dengan konsentrasi di dalam sel tanaman (Prayudo *et al.*, 2015). Beberapa jenis ekstraksi yang dapat digunakan untuk proses penentuan senyawa di dalam sebuah tanaman yaitu sebagai berikut :

1. Maserasi



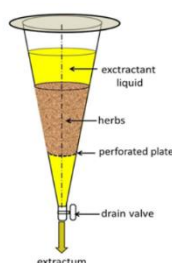
Gambar 2.10 Ekstraksi Maserasi (Humadi & Obaid, 2020)

Maserasi merupakan salah satu metode ekstraksi yang prosesnya dengan cara merendam bahan ke dalam suatu pelarut yang dilakukan tanpa proses pemanasan atau dengan proses pemanasan (Chairunnisa *et al.*, 2019). Maserasi

dilakukan dengan merendam simplisia tanaman dengan pelarut tertentu ke dalam wadah tertutup tanpa ada celah kemudian diletakkan pada suhu ruangan (Mukhriani, 2011). Waktu terbaik untuk proses perendaman bisa dilakukan 24 - 48 jam agar menghasilkan rendemen yang baik (Chairunnisa *et al.*, 2019).

Keuntungan dari penggunaan metode maserasi lebih mudah karena tidak perlu menggunakan pemanasan, pelarut dipilih berdasar polaritas dan kelarutan bahan sehingga pemisahan mudah dilakukan serta proses perendaman yang didiamkan akan memungkinkan banyaknya senyawa yang terekstraksi. Selain keuntungan, maserasi memiliki kerugian yaitu membutuhkan waktu yang lama, tidak semua senyawa dapat terlarut dalam suhu ruang maka diperlukan juga modifikasi suhu agar proses maserasi lebih optimal (Chairunnisa *et al.*, 2019).

2. Perkolasi



Gambar 2.11 Ekstraksi Perkolasi (Julianto, 2019)

Proses ekstraksi dengan cara mengalir pelarut organik pada bahan tanaman yang dimana pelarut nantinya akan membawa senyawa tersebut bersamaan ini merupakan metode perkolasi (Hasrianti *et al.*, 2016). Metode perkolasi dilakukan dengan cara simplisia tanaman yang telah ditempatkan pada alat perkolasi (perkolator) dialiri pelarut hingga aliran tersebut menetes dan ditampung pada suatu wadah di bawahnya (Hasrianti *et al.*, 2016). Perendaman pelarut perkolasi

dapat dilakukan selama ± 3 jam dan hasil perendaman tersebut dialiri melalui perkolator 2 hari hingga warna aliran yang menetes tersebut berwarna bening (M. Hasanah et al., 2015).

Keuntungan perkolasi ini pelarut yang mengalir ke dalam bahan tersebut terhitung menggunakan pelarut baru. Namun penggunaan perkolasi ini membutuhkan pelarut yang banyak, jika bahan simplisia tidak homogen maka pelarut akan sulit mengalir ke semua bagian yang harusnya teraliri, dan metode perkolasi membutuhkan waktu yang banyak (Mukhriani, 2011).

3. Infusa



Gambar 2.12 Panci Infus dan Penangas (Leonardy *et al.*, 2019)

Ekstraksi dengan metode pemanasan yang sederhana yaitu metode ekstraksi infusa merupakan metode yang hampir sama dengan menggunakan bahan alam seperti tumbuhan direbus menggunakan air pada suhu tertentu (Sutrisna *et al.*, 2010). Proses kerja infusa meliputi pemanasan simplisia bahan yang digunakan menggunakan pelarut air pada suhu 90°C dalam waktu 15 menit. Waktu 15 menit tersebut dihitung saat suhu mencapai 90°C sambil diaduk beberapa kali (Sutrisna *et al.*, 2010).

Metode infusa yang begitu sederhana dan hanya membutuhkan biaya sedikit juga memiliki kerugian meliputi zat atsiri akan hilang akibat penguapan, zat akan kembali mengendap jika kelarutannya menjadi sangat jenuh dan beberapa simplisia tidak dapat menggunakan metode ini karena zat-zat di dalamnya tidak tahan terhadap pemanasan yang lama (Karim, 2014).

4. Sokletasi



Gambar 2.13 Alat ekstraksi sokletasi (Zain *et al.*, 2016)

Adapun metode lain dari ekstraksi yaitu sokletasi. Sokletasi merupakan metode yang menggunakan pelarut organik yang dialiri secara berulang pada suhu dan jumlah pelarut tertentu (Zain *et al.*, 2016). Bahan simplisia yang telah dibungkus menggunakan kertas saring diletakkan pada timbal yang terletak di bawah kondensor, yang juga pelarut tertentu dituangkan dalam timbal tersebut (Zain *et al.*, 2016). Penuangan berulang pada metode ini dapat dilakukan hingga pelarut tidak menghasilkan warna lagi. Hal tersebut dapat dilakukan sekitar 2 jam dengan pemanasan pada suhu tidak lebih dari 70°C dan didapat ± 5 siklus ekstraksi hingga warna pelarut memudar (Zain *et al.*, 2016).

Sokletasi menggunakan metode pemanasan dengan menghasilkan ekstrak yang lebih banyak, tidak membutuhkan waktu yang sangat lama seperti perkolasi dan maserasi, juga pelarut yang digunakan dalam sokletasi ini lebih sedikit, siklus penuangan pelarut berulang tersebut menyebabkan sampel terkestraksi secara sempurna (Puspitasari dan Proyogo, 2013). Kerugian sokletasi ini terdapat pada senyawanya yang terdegradasi karena berada pada titik didih terus-menerus sehingga menyebabkan senyawa tersebut dapat mudah dirusak (Mukhriani, 2011).

5. Refluks



Gambar 2.14 Alat ekstraksi refluks (Hidayat *et al.*, 2019)

Refluks memiliki prinsip yang hampir sama dengan sokletasi tetapi disini bedanya pada sokletasi pelarut yang digunakan dengan sampel terpisah sedangkan pada refluks pelarut langsung dicampur dengan sampel terbatas dalam temperatur dan waktu tertentu yang relatif tetap dengan adanya water in dan water out (pendinginan balik) (Hasrianti *et al.*, 2016). Penerapan suhu pada metode refluks sekitar 60°C dengan lama pemanasan 3 jam akan menghasilkan ekstrak cair yang nantinya akan dipanaskan Kembali diatas *water bath* untuk menghasilkan ekstrak kental (Syamsul *et al.*, 2020). Pada prinsipnya pelarut yang diletakkan pada

tabung alas bulat tersebut akan menguap saat suhu tinggi tetapi akan didinginkan ketika melewati kondensor dan menjadi embun kemudian masuk ke dalam tabung alas bulat Kembali sehingga pelarut yang menguap tadi tidak akan hais selama proses refluks (Susanty & Bachmid, 2016). Menurut Putra *et al.* (2014) keuntungan dari metode refluks dibanding dengan maserasi yaitu hanya membutuhkan waktu yang tidak lama dan dibandingkan dengan sokletasi, pelarut yang digunakan refluks ini hanya membutuhkan sedikit.

2.5 Mencit



Gambar 2.15 Hewan mencit (*mus musculus*) (Rosidah *et al.*, 2020)

Berikut merupakan taksonomi dari hewan mencit putih jenis *mus musculus* (Kartika *et al.*, 2013) :

Kingdom	: <i>Animalia</i>
Filum	: <i>Chordata</i>
Kelas	: <i>Mammalia</i>
Ordo	: <i>Rodentia</i>
Famili	: <i>Muridae</i>
Genus	: <i>Mus</i>
Spesies	: <i>Mus musculus</i>

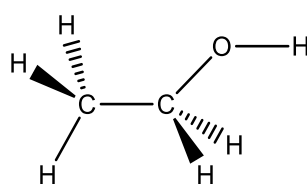
Mencit jenis *mus musculus* merupakan salah satu hewan dari famili *muridae* yang umum digunakan sebagai hewan percobaan di laboratorium dengan persentase hingga 80%. Ciri dari mencit ini yaitu jinak, aktif saat malam hari, mudah berkembang biak, siklus hidupnya yang pendek dan golongan polestrus (Hasanah *et al.*, 2015). Keuntungan penggunaan mencit sebagai hewan uji adalah siklus hidupnya pendek, jumlah kelahiran anak yang banyak, mudah penanganannya.

Siklus dari kehidupan dan reproduksi *Mus musculus* betina yaitu 4 – 6 hari pada siklus estrus lamanya. Saat kopulasi *Mus musculus* betina membentuk *vaginal plug* sealam 24 jam dimana hal tersebut untuk mencegah rekopulasi. Masa kehamilan mencit terjadi sekitar 19 – 21 hari dan akan beranak bisa mencapai hingga 13 ekor (paling sedikit 6 – 8 ekor). Dalam setahun, setidaknya betina *mus musculus* bisa beranak 5 – 10 kali sehingga berkembang biakan dari mencit begitu pesat (Muliani, 2011). Pertumbuhan mencit pada minggu ke 1 hingga 2 akan dimulai dari pertumbuhan rambut dan mata akan terbuka. Untuk *mus musculus* betina akan dewasa pada saat minggu ke 6 setelah kelahirannya dan pada *mus musculus* jantan pada minggu ke 8 namun keduanya bisa dikawinkan minimal berumur 35 hari atau 1 bulan lebih 5 hari. *Mus musculus* jantan dewasa memiliki berat badan sekitar 20 – 40 gram, sedangkan pada betina lebih kecil yaitu 18 – 35 gram (Muliani, 2011).

2.6 Pelarut Etanol

Dalam proses ekstraksi ditemukan tahap pencampuran zat yang digunakan untuk melarutkan bahan atau simplisia dan dapat menentukan senyawa metabolit

sekunder. Perbedaan jenis pelarut (polar, semi polar, non polar) berpengaruh terhadap kadar total senyawa yang terdapat di dalam suatu tumbuhan (Hidayah *et al.*, 2016). Etanol merupakan pelarut yang tergolong jenis polar yang populer digunakan untuk berbagai kebutuhan dalam dunia pendidikan kesehatan amupun industri (Anggraini *et al.*, 2017).



Gambar 2.16 Struktur Etanol (Wusnah *et al.*, 2019)

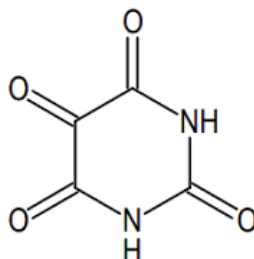
Etanol atau etil alkohol memiliki rumus kimia C_2H_5OH (Wusnah *et al.*, 2019). Adapun sifat fisika dan kimia dari etanol menurut (Anggraini *et al.*, 2017) :

Berat molekul	: 46,07 g/mol
Penampilan	: mudah terbakar, nyala api kebiru-biruan, mudah menguap
Titik beku	: -114,1°C
Titik didih	: 78,32 °C
Densitas	: 0,7893 g/mol
Kelarutan	: larut dalam air
Viskositas	: 1.17 cP

2.7 Aloksan

Aloksan merupakan larutan zat cair dengan sifat toksik yang digunakan sebagai diabetogenik. Biasanya aloksan digunakan sebagai bahan pemicu diabetes pada hewan uji coba. Rumus kimia yang dimiliki aloksan adalah 2,4,5,6-

tetraoksipirimidin dimana aloksan ini sebagai turunan pirimidin teroksigenase bersifat asam lemah, hidrofilik dan tidak stabil (Rochmawati, 2018).



Gambar 2.17 Struktur Aloksan (Wardani, 2016)

Kerja aloksan hingga menjadi kerusakan sel β -pankreas yaitu diawali pada oksidasi gugus sulfidril dan terbentuknya radikal bebas. Dimana aloksan akan bereaksi dengan dua gugus $-SH$ yang berikatan di bagian sisi protein atau asam amino dan membentuk ikatan disulfida sehingga mengnonaktifkan protein yang menyebabkan gangguan fungsi protein (Amani & Mustarichie, 2011).

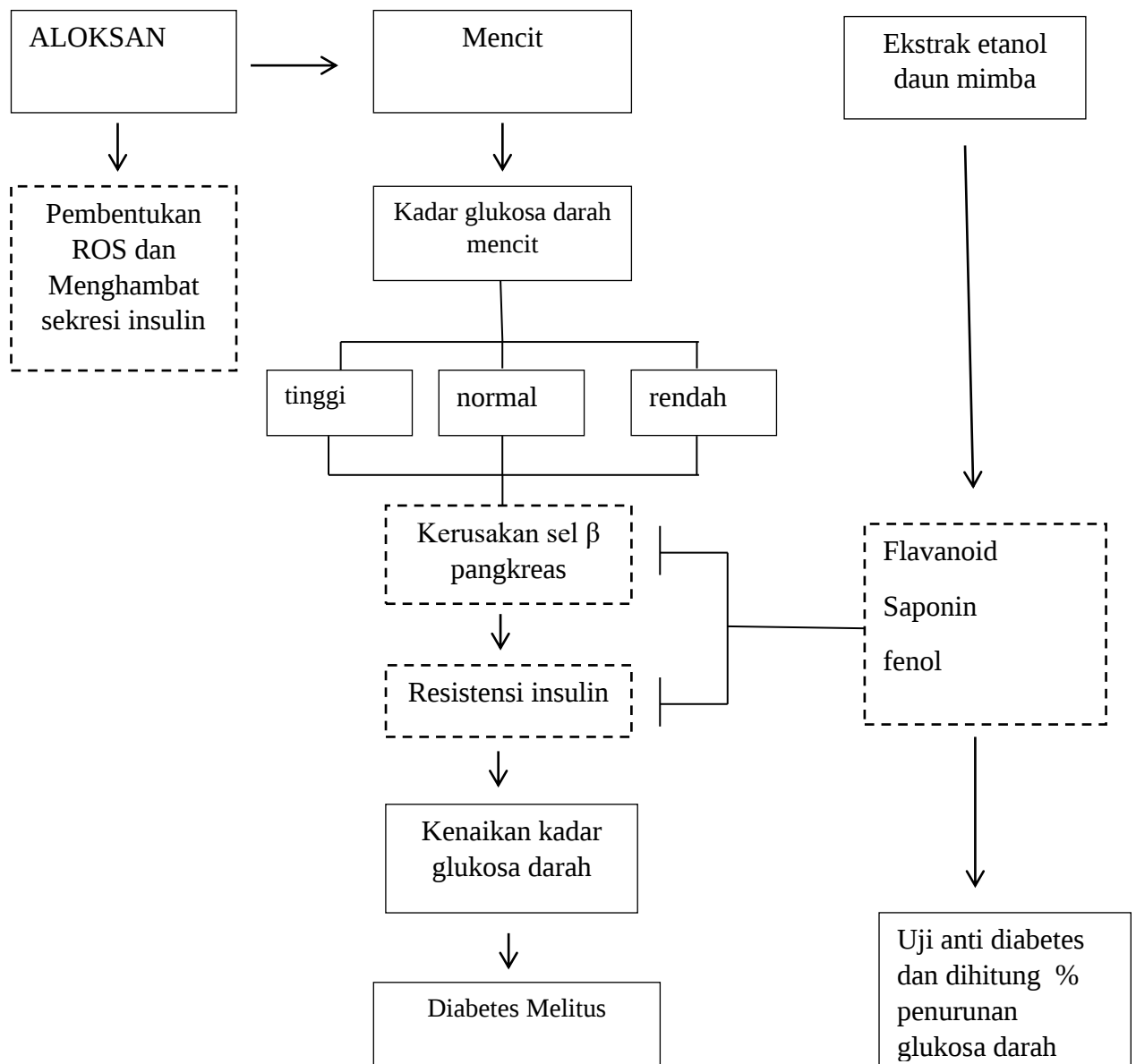
Penginduksian aloksan terhadap hewan uji dapat melalui intravena dengan dosis yang diberikan yaitu 65 mg/kgBB, untuk subkutan dan intraoeritoneal dapat diberikan dosis 2 hingga 3 kali dosis IV. Setelah penginduksian tersebut aloksan akan menyebabkan radikal hidroksil kemudian hewan uji akan diabetes mellitus namun tergantung insulin hewan yang memiliki kriteria mirip dengan DMT1 pada manusia. Waktu paruh aloksan (suhu 37°C, pH netral) yaitu 1,5 menit dan dapat bekerja lebih lama pada suhu yang rendah (Rochmawati, 2018).

Aloksan memiliki 2 efek patologi yaitu seperti cara selektifnya yang mampu menghambat glukosa dari sekresi insulin melalui spesifik penghambatan glukokinase serta hasil sensor glukosa sel β -pankreas akan menimbulkan keadaan diabetes namun tergantung dengan insulin (Wardani, 2016). Zat aloksan menjadi

glukosa yang amat beracun sebab terakumulasi di dalam sel beta pankreas melalui proses transporter glukosa ke dalam sitosol. Tersedianya tiol intraseluler, aloksan akan menghasilkan *reactive oxygen species* yang kemudian memulai proses reaksi menghasilkan reduksi yaitu asam dialurik setelah itu akan bersiklus lagi menghasilkan radikal superoksida. Superoksida akan bermutasi dengan hasil hydrogen peroksida dan hasil akhirnya akan mengalami reaksi katalis besi dan menghasilkan radikal hidroksil (Wardani, 2016).

BAB 3 KARANGKA KONSEP

3.1 Kerangka Konsep



3.2 Hipotesis

Definisi menurut zikmund, hipotesis adalah proposisi atau dugaan yang belum terbukti. Jadi hipotesis masih bersifat tentatif. Pernyataan hipotesis hanya menjelaskan fenomena dan kemungkinan jawaban atas pertanyaan penelitian. Jawaban sesungguhnya didapatkan setelah penelitian dilakukan. Macam-macam hipotesis yaitu hipotesis deskriptif, asosiatif dan komperatif. Hipotesis dalam penelitian ini sebagai berikut:

Hipotesis alternative (Ha) : Ekstrak Etanol Daun Mimba (*Azadirachta indica A. Juss*) memiliki pengaruh terhadap penurunan kadar glukosa darah mencit jantan *Mus musculus L*

BAB 4 METODOLOGI PENELITIAN

4.1 Desain Penelitian

Pada penelitian ini menggunakan jenis penelitian studi eksperimental laboratorium untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol daun mimba (*Azadiractha indica A. Juss*) dengan dosis bervariasi terhadap kadar glukosa darah mencit yang di induksi aloksan.

4.2 Populasi dan Sampel

4.2.1 Populasi

Menurut Sugiyono (2016 : 117) Populasi adalah wilayah generalisasi yang terdiri atas obyek atau subyek yang mempunyai kualitas dan karakteristik tertentu yang ditetapkan oleh peneliti untuk dipelajari dan kemudian ditarik kesimpulannya. Populasi pada penelitian ini adalah mencit jantan (*Muss musculus L*) sebanyak 24 ekor dengan umur 2-3 bulan dengan berat badan 20-30 gram.

4.2.2 Sampel

Menurut Sugiyono (2016 : 118) Sampel adalah bagian dari jumlah dan karakteristik yang dimiliki oleh populasi tersebut. Untuk sampel yang diambil dari populasi harus betul-betul representative (mewakili). Sampel pada penelitian ini adalah mencit jantan (*Muss musculus L*) yang diambil secara acak yang menggunakan sampling random.

4.2.3 Jumlah Sampel

penentuan besar sampel dengan rumus frderer (1967) untuk uji eksperimental sebagai berikut

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

Keterangan:

t = jumlah kelompok percobaan

n = jumlah pengulangan/jumlah sampel tiap kelompok

penelitian ini menggunakan 6 kelompok percobaan dihitung banyaknya sampel menjadi

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

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

$$5n-5 \geq 15$$

$$5n \geq 20$$

$$n \geq 4$$

pada penelitian ini menggunakan hewan uji sebanyak 24 ekor dengan menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL). Untuk mengantisipasi kematian pada mencit di tambah 6 ekor mencit.

4.3 Tempat dan Waktu Penelitian

4.3.1 Tempat Penelitian

Penelitian di lakukan di Laboratorium Biologi dan Laboratorium Farmasi Klinik dan Komunitas (FKK) Program Studi Farmasi Universitas dr. Soebandi Jember.

4.3.2 Waktu Penelitian

Penelitian ini mulai bulan juli sampai september.

4.4 Variabel penelitian

1. Variabel Independen (variabel Bebas)

Variabel bebas pada penelitian ini adalah pemberian ekstrak etanol daun mimba (*Azadiractha indica A. Juss*) dosis 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB dan 400 mg/kgBB.

2. Variabel Dependen (variabel terikat)

Variabel terikat pada penelitian ini ialah kadar glukosa mencit setelah pemberian ekstrak etanol daun mimba (*Azadiractha indica A. Juss*)

3. Variabel Terkendali (intervensi)

Variabel terkendali pada penelitian ini adalah metode maserasi, kriteria pada hewan coba (berat badan, usia, jenis kelamin) lama dan waktu pengujian, bahan penginduksi, perlakuan hewan coba, serta prosedur pengujian aktivitas antidiabetes pada mencit jantan dengan menggunakan alat glukometer.

4.5 Definisi Oprasional

Tabel 4.1 Definisi Oprasional

no	variabel	Definisi oprasional	indikator	Skala data	Unit
1	Daun mimba	Daun dari tanaman mimba (<i>Azadiractha indica A. Juss</i>) yang di ambil dari daerah Banyuwangi, Jawa Timur	Pengambilan daun berjarak 2-3 dari pucuk daun yang berwarna hijau segar, keadaan baik, tidak dimakan serangga, bebas dari kotoran dan cemaran		Gram
2	Ekstrak etanol	Proses ekstraksi simplisia menggunakan pelarut etanol 96 dengan cara di maserasi dengan perbandingan 1:5 b/v	%rendemen	rasio	%
3	pemeriksaan kadar glukosa sebelum perlakuan	kadar glukosa yang diambil 7 hari setelah di beri aloksan		rasio	mg/dl
4	pemeriksaan kadar glukosa sesudah perlakuan	kadar glukosa di periksa pada hari ke 21		rasio	mg/dl

4.6 Pengumpulan Data

4.6.1 Teknik Pengumpulan Data

Teknik pengumpulan data dengan cara observasi, observasi merupakan teknik pengumpulan data dengan melakukan pengamatan terhadap proses yang berlangsung

4.6.2 Determinasi Tanaman

Sebelum dilakukan penelitian pada daun mimba (*Azadiractha indica A. Juss*) terlebih dahulu dilakukan determinasi untuk mengetahui jenis dan memastikan kebenarannya. Determinasi dilakukan di Politeknik Negeri Jember

4.6.3 Penyiapan Bahan yang Akan Digunakan

1. Penyiapan simplisia

Daun mimba yang di peroleh dari banyuwangi, jawa timur. Proses pembuatan simplisia daun mimba dimulai dengan proses pengambilan daun, daun yang diambil dipilih daun yang terletak dibagian cabang batang yang menerima sinar matahari langsung. Sampel diambil menggunakan tangan atau menggunakan alat yang tidak mengandung logam, dikarenakan berpotensi merusak kandungan metabolit sekunder oleh reaksi dengan logam tersebut. Bahan sampel yang telah dikumpulkan kemudian disimpan didalam wadah yang bukan terbuat dari logam. (Lady Yunita Handoyo & Pranoto, 2020).

Daun yang telah dipanen selanjutnya dilakukan sortasi basah, setelah itu dicuci untuk menghilangkan kotoran, selanjutnya dikeringkan dengan cara dioven dengan suhu 40-50 °C. setelah kering, simplisia dilakukan sortasi kering untuk menghilangkan kotoran. Selanjutnya dihaluskan menggunakan blender dan diayak menggunakan ayakan mers 20 dan 80 sampai membentuk serbuk.

2. Pembuatan Ekstrak

Ambil serbuk daun mimba sebanyak 200 gram yang telah halus ekstrak dengan cara maserasi dengan etanol 96% sebanyak 1000 ml dengan perbandinga

1 : 5 b/v.selanjutnya direndam hingga semua terendam. Wadah ditutup dengan aluminium foil dan dibiarkan selama 3 hari sengan sesekali diaduk. Hasil rendaman disaring dengan kertas saring.

Ampas hasil penyaringan di maserasi kembali menggunakan etanol 98% dengan prosedur yang sama, remaserasi dilakukan sebanyak 3 kali. fitrat yang diperoleh dikentalkan dengan meggunakan rotary evaporator dengan suhu 50 °C sampai diperoleh ekstrak kental dan dihitung dengan menggunakan rumus

$$\% \text{ Rendemen} = \frac{\text{bobot ekstrak akhir}}{\text{bobot simplisia awal}} \times 100\%$$

3. Pembuatan Larutan Aloksan Dosis 3 mg/20g BB

Aloksan monohidrat ditimbang sebanyak 150 mg kemudian dilarutkan kedalam larutan NaCl 0,9% hingga ad 10 ml. Larutan tersebut diinjeksikan ke mencit secara intraperitoneal(ip). Untuk dosis yang diberikan sesuai dengan berat badan mencit, untuk mencit berat badan 20 g diberikan sebanyak 0,2 ml

4. Pembuatan mucilago CMC Na 0,5%

Timbang serbuk CMC Na sebanyak 0,5 gram ,setelah itu ditaburkan dimortir yang berisikan air panas setelah itu tunggu sampai mengembang, setelah CMC Na mengembang aduk hingga homogen dan tambahkan aquades hingga ad 100 ml, pada penelitian ini suspensi CMC Na yang dibutuhkan adalah 150 ml maka CMC Na yang ditimbang 0,75 gram

5. Pembuatan Suspensi Metformin

Haluskan tablet metformin setelah halus di timbang sebanyak 585 mg, kemudian metformin didispersikan ke dalam suspensi CMC Na 0,5% sebanyak 30

ml aduk ad homogen, dosis metformin diberikan ke mencit yaitu 3,5mg/20 gram BB mencit (elfahmi dkk,2019).

6. Pembuatan suspensi ekstrak etanol daun mimba

Ekstrak daun mimba yang dihasilkan dari proses ekstraksi disuspensikan ke CMC Na 0,5% dengan cara mortir dikasih airpanas kemudian ditaburkan CMC Na diatas air panas setelah itu ditutup kain dan ditunggu hingga mengembang, setelah itu gerus CMC Na yang mengembang ad homogen. Dosis yang digunakan adalah 100 mg/kg BB, 200 mg/kg BB dan 400 mg/kg BB, sehingga masing-masing ekstrak etanol daun mimba ditimbang sebanyak 300 mg, 600 mg, dan 1200 mg yang di dispersikan ke dalam CMC Na 0,5% sampai ad 30 ml.

7. Persiapan hewan coba

Mencit diadaptasikan selama 7 hari (aklimatisasi) disuhu ruang sekitar 25⁰C, saat aklimatisasi hewan coba ditempatkan dikandang dengan lingkungan yang bersih,kandang terbuat dari bak plastik dan setiap kandang diisi maksimal 5 mencit, karena untuk menghindari perkeltahan dan stress pada hewan uji jika terlalu banyak dalam satu bak. Kandang diberi sekam sebagai alas tempat tidur mencit agar mencit nyaman dan tidak stress, sekam diganti setiap 2 kali sehari yaitu pagi dan sore agar tetap bersih dan tidak berbau. Cara memegang mencit dengan cara dengan memegang badan mencit dan masukkan satu persatu dengan pelan-pelan dan hati-hati agar mencit tidak merasa ketakutan dan stress

Mencit diberikan minum dan makanan dua kali sehari yaitu pagi dan sore dengan memperhatikan kelembapan, suhu udara, kebisingan, dan intensitas cahaya serta membersihkan tempat makan dan minumnya setiap hari, dan sesekali

melakukan interaksi dengan mencit, saat sebelum memberikan perlakuan berikan harus diperhatikan cara memegang dan memberi perlakuan seperti penyuntikan, oral dan lain-lain.

8. Uji diabetes aloksan

Mencit diaklimatisasi selama 7 hari, sebelum diinduksi aloksan mencit dipuasakan terlebih dahulu selama 16 jam tetapi tetap diberi minum, setelah itu diukur dahulu kadar glukosa sebagai kadar glukosa awal (T0) untuk memastikan mencit dalam keadaan normal. Mencit dibuat diabetes dengan disuntikkan aloksan dengan dosis 180 mg/kg BB secara intraperitoneal (Dewi dkk.,2018) kecuali kelompok normal tidak diberi induksi aloksan. Setelah diinduksi aloksan kadar glukosa mencit diperiksa pada hari ke-3 dan ke-7. Mencit dikatakan diabetes apabila kadar glukosa darahnya >200 mg/dl (bahman dkk.,2019).

Sebelumnya 1 kelompok sebanyak 4 mencit tidak diinduksi aloksan, sisanya pada hari ke -7 sebanyak 20 mencit dibagi 5 kelompok antara lain:

Kelompok 1 : sebagai kelompok normal diberi suspensi CMC Na 0,5%

Kelompok 2 : sebagai kelompok negatifdiberi suspensi CMC Na 0,5%

Kelompok 3 : sebagai kontrol positif diberi suspensi Metformin dosis 195 mg/kg BB

Kelompok 4 : sebagai kelompok uji yang diberi ekstrak etanol daun mimba dosis 100 mg/kg BB

Kelompok 5 : sebagai kelompok uji yang diberi ekstrak etanol daun mimba dosis 200 mg/kg BB

Kelompok 8 : sebagai kelompok uji yang diberi ekstrak etanol daun mimba
dosis 400 mg/kg BB

Sebelum diberikan perlakuan mencit dipuasakan selama 16 jam dan hanya diberi air kemudian ditimbang berat badan mencit setelah ditimbang diukur kadar glukosa darah menggunakan alat glukometer. Setelah itu masing-masing kelompok diberi perlakuan setiap hari selama 14 hari. Proses pengambilan darah dilakukan pada ekor mencit untuk diperiksa kadar glukosa darahnya. Pengukuran glukosa darah dilakukan pada hari ke-10 dan -17 dengan menggunakan glukomete.

4.7 Instrumen Penelitian

4.7.1 Alat -alat yang digunakan pada penelitian ini adalah:

glucometer (Easy touch GCU®), strip glukosa (easy touch GCU®), jarum sonde, spuit injeksi (Onemed®), syringe (onemed®), neraca digital (QC®), maserator, rotary evaporator (Intra®), Vortex Mixer (Ohaus R), Oven (Memert ®), neraca analitik (Obaus®), blender (Philip®), ayakan mesh 20 dan 80, Hotplate (Nesco®). kain flannel, cawan porselin, dan alat-alat gelas lainnya.

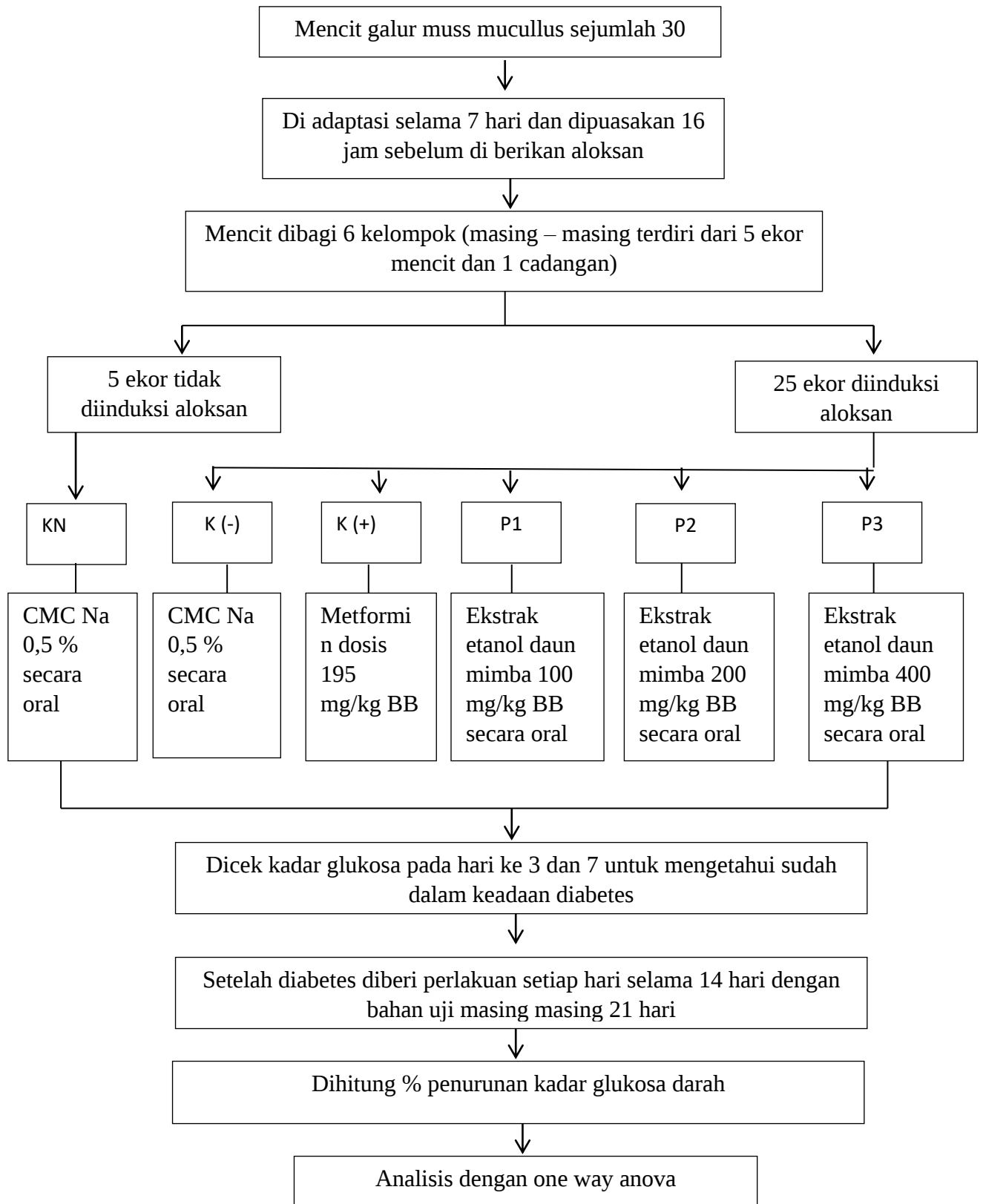
4.7.2 Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah :

etanol 96% (Merck®), aloksan monohidrat (Sigma Aldrich®), CMC Na 0,5% (Merck®), metformin (Glucophage®), simplisia daun mimba

4.7.3 Hewan uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah :

Populasi mencit jantan umur 2-3 bulan dan Berat Badan (BB) 20-30 gram.

4.8 Perlakuan Hewan Coba



9. Pengukuran Kadar Glukosa Darah Pada Mencit

Pengambilan darah pada mencit diambil pada ekornya dengan cara ujung ekor mencit dibersihkan dengan menggunakan kapas yang dikasih alkohol 70%, pasang setrip glukosa pada glukometer, ujung ekor mencit dipotong sedikit sampai keluar darahnya lalu ditetaskan pada glukometer setelah itu tunggu selama kurang lebih 5 detik hasilnya akan terdeteksi(dalam satuan mg/dl)

4.9 Pengelolahan Data dan Analisa Data

4.9.1 Pengumpulan Data

Penelitian ini menghasilkan data kuantitatif yang berasal dari pengukuran kadar glukosa darah dan penurunan kadar glukosa darah pada mencit yang disajikan dalam bentuk tabel dan grafik. Data yang didapatkan akan disajikan dalam bentuk rata-rata SD. Dengan rumus sebagai berikut (Fitrianingsih dkk., 2015).

$$\% \text{ penurunan} = \frac{\text{kadar glukosa } T1 - \text{Kadar glukosa waktu pengukuran}}{\text{kadar glukosa } t1} \times 100\%$$

Keterangan:

Kadar glukosa T1 = pengukuran glukosa darah pada hari ke-7 setelah induksi aloksan

Kadar glukosa waktu pengukuran= pengukuran glukosa darah pada hari ke-21.

4.9.2 Analisi Data

Analisis data dilakukan dengan menggunakan uji statistik parametik. Data yang diperoleh pertama dilakukan uji normalitas menggunakan metode *saphiro wilk*. Selanjutnya dilakukan uji homogenitas megunakan uji leneve. Data dikatakan terdistribusi dengan normal jika nilai $P > 0,05$ tujuan uji ini digunakan sebagai syarat agar dapat menggunakan uji parametik *one way* ANOVA, setelah melakukan uji normalitas dan homogenitas selanjutnya dianalisis menggunakan uji parametik *one way* ANOVA dengan taraf kepercayaan 95% untuk melihat signifikan setiap kelompok. Apabila didapat nilai $p < 0,05$ dilakukan uji lanjutan yaitu uji *post hoc* yaitu LDS (*least significant defferences*). Jika uji *one way* ANOVA tidak terpenuhi maka dianalisis dengan megunakan metode non parametik uji kruskal – walys perbedaan yang signifikan antara kelompok ditunjukkan dengan nilai $P < 0.051$.

BAB 5 HASIL PENELITIAN

5.1. Hasil Determinasi Tanaman

Determinasi tanaman sebagai tahap awal sebelum dilakukan proses penelitian lebih lanjut. Determinasi tanaman merupakan proses untuk memastikan nama dan jenis tumbuhan secara spesifik dengan melihat suatu tanaman berdasarkan morfologi tanaman tersebut, tujuan dari determinasi tanaman adalah untuk memastikan dan membuktikan bahwa jenis tanaman yang diteliti sama dengan tanaman yang dimaksudkan, sehingga tidak terjadi kesalahan pada saat pengambilan sampel. Berdasarkan hasil dari determinasi bahwa tanaman yang digunakan dalam penelitian ini adalah benar-benar tanaman daun mimba (*Azadiractha indica A.Juss*).

5.2. Hasil Ekstraksi Etanol Daun Mimba (*Azadiractha indica A.Juss*)

Pada saat proses ekstraksi menggunakan serbuk daun mimba 200 gram yang telah dihaluskan dan diayak .pada saat ekstraksi menggunakan serbuk dengan berat 200gram dengan dimaserasi menggunakan pelarut etanol 98% selama 3 hari dengan perbandingan serbuk simplisia : pelarut (1:5), karakteristik hasil dari proses ekstraksi berwarna hitam kehijauan dengan bau khas dan mempunyai rasa pahit. Hasil dari ekstraksi diperoleh sebanyak 54,2 gram sehingga hasil % rendemen bisa dilihat pada tabel 5.1.

Tabel 5.1 Hasil Pembuatan Ekstraksi Daun Mimba

Replikasi	Serbuk (g)	Ekstrak (g)	Rendemen (%)	SD
1	200	18.4	9.2 %	0,1
2	200	18.1	9.1 %	
3	200	18	9 %	

5.3. Hasil Uji Aktivitas Antidiabetes

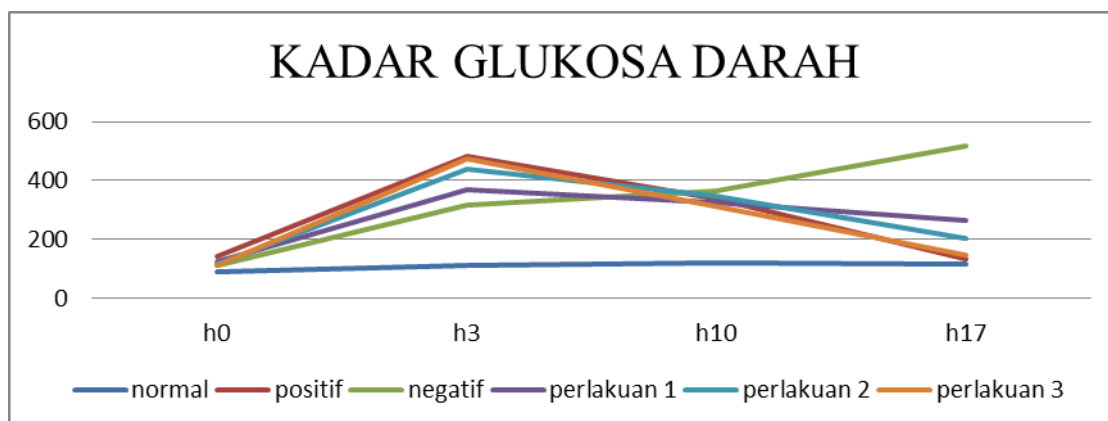
Hasil dari uji aktivitas ekstrak etanol daun mimba (*Azadiractha indica A.Juss*) pada mencit yang telah diabetes di induksi aloksan. pada hari ke 3 setelah diinduksi aloksan mencit telah dalam keadaan diabetes. Maka dilakukan perlakuan yang sama setiap masing - masing kelompok selama 14 hari.

5.4. Pengaruh Pemberian Perlakuan Ekstrak Etanol Daun Mimba Terhadap Kadar Glukosa Darah Mencit Diabetes

Setiap kelompok diberi perlakuan setiap hari selama 17 hari. Data rata-rata selama 17 hari dilihat pada table 5.2

Tabel 5.2. Rata-rata Glukosa Semua Kelompok

Kelompok	Perlakuan	Rata-rata Kadar Glukosa Darah Mencit (mg/dL $\pm$ SD)			
		Hari ke-0	Hari ke-3	Hari ke-10	Hari ke-17
Kontrol Normal	CMC Na 0,5	91.75 $\pm$ 10.13	115.75 $\pm$ 10.54	121.25 $\pm$ 16.13	117.25 $\pm$ 11.51
Kontrol Negatif	CMC Na 0,5%	116.8 $\pm$ 35.86	339.5 $\pm$ 34.5	362.2 $\pm$ 59.98	516.25 $\pm$ 16.52
Kontrol Positif	Metformin 195 mg/kg BB	144.25 $\pm$ 20.20	481.5 $\pm$ 94.56	207.75 $\pm$ 20.20	134.5 $\pm$ 31.09
Ekstrak Etanol Daun Mimba	100 mg/kg BB	115.8 $\pm$ 31.92	366.4 $\pm$ 101.46	283 $\pm$ 85.40	266 $\pm$ 76.53
	200 mg/kg BB	111.6 $\pm$ 21.36	443.2 $\pm$ 322.2	320.25 $\pm$ 64.87	205.25 $\pm$ 10.52
	400 mg/kg BB	105.4 $\pm$ 24.56	430.8 $\pm$ 120.17	289.2 $\pm$ 70.92	146.5 $\pm$ 19.16



Gambar 5.1 Grafik Kadar Glukosa Darah

Dari hasil persen(%) penurunan kadar glukosa darah pada mencit antara hari ke-3 dengan hari ke-17 didapat hasil penurunan sebagai berikut:

Tabel 5.3 Persen Penurunan

Kelompok	Persen Penurunan (%)
Normal	-1.25326
Positif	71.58748
Negatif	-53.6545%
Perlakuan 1	27.54376
Perlakuan 2	53.08242
Perlakuan 3	68.58742

Berdasarkan tabel 5.3 terjadi kenaikan kadar yang terbesar pada kelompok perlakuan CMC Na dengan rata rata -53.6545% Kelompok yang mengalami penurunan terbesar terdapat pada kelompok metformin dengan rata rata 71.58748% Setelah itu pemberian ekstrak etanol daun mimba dosis 400 mg/kg BB dengan rata-rata 68.58% disusul dosis 200 mg/kg BB Dengan rata-rata 53.08% setelah itu paling sedikit pada dosis 100 mg/kg BB dengan rata-rata 27.54376. untuk kelompok normal tidak dikasih perlakuan apapun tidak

mengalami penurunan yang signifikan dengan rata-rata -4.73054. Berdasarkan tabel 5.2 menunjukkan hasil rata-rata kadar glukosa darah mencit menunjukkan kenaikan pada hari ke 3 dan sudah melebihi 200mg/dl sehingga biasa diberi perlakuan. untuk mengetahui manfaat ekstrak dalam glukosa darah, maka dilakukan perhitungan persentase penurunan glukosa darah dengan cara menyelisihkan kadar glukosa darah pada H-3 setelah induksi aloksan dengan pemeriksaan glukosa darah hari ke 17. yang kemudian dibagi kadar glukosa darah ke-3. hasil penurunan dapat dilihat pada tabel 5.3.

Berdasarkan tabel 5.3 untuk presentase penurunan glukosa darah pada mencit dapat dilihat bahwa penurunan paling besar pada ekstrak daun mimba dengan dosis 400 mg/kg BB sebesar 68.58% dan dosis 200 mg/kg BB hampir sama persen penurunannya dengan dosis 400 mg/kg BB dari kedua dosis hampir menyamai persen penurunan kontrol positif yaitu metformin.

Setelah memperoleh persentase penurunan selanjutnya di uji menggunakan program spss versi 22 dengan uji parametric *one way* ANOVA. sebelum di uji *one way* ANOVA maka untuk persyaratannya di uji normalitas dengan uji saphiro wilk untuk mengetahui distribusi datanya dan homogenitas dengan uji levene untuk mengetahui homogen atau tidaknya. Dari kedua uji tersebut dapat diketahui hasilnya jika nilai signifikasi $p > 0,05$ bisa dilihat pada (lampiran). Setelah data terdistribusi dengan normal maka dilanjutkan dengan uji *one way* anova

Hasil analisis data penurunan kadar glukosa darah dengan menggunakan *one way* ANOVA dengan nilai signifikasi kurang dari 0.05. dari hasil uji *one way* anova di dapat nilai signifikaso 0.000 yang berarti kurang dari 0.05 yang dapat

disimpulkan terdapat perbedaan secara signifikan diantara kelompok uji.(Lampiran). Maka dapat disimpulkan H_a diterima sehingga hal ini menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun mimba(*Azadiractha indica A.Juss*) dengan dosis yang berbeda memberikan perbedaan yang signifikan dalam mempengaruhi penurunan kadar glukosa darah pada mencit

Untuk mengetahui kelompok mana yang mengalami penurunan secara signifikan maka dilanjutkan dengan analisis post hoc test metode least significantly difference (LSD). Hasil dari penurunan kadar glukosa darah berbeda secara signifikan antara kelompok negative dengan nilai penurunan -53.65% terhadap kelompok kontrol positif 71.58%, kelompok perlakuan dosis 100 kg/kg BB dengan nilai 27.54%, dosis 200 dengan nilai 53.08%, dan dosis 400 mg/kg BB dengan nilai 68.58%. kelompok perlakuan dosis 100 mg/kg BB yang memiliki pengaruh terkecil. Kelompok dosis yang terbaik adalah kelompok perlakuan dosis 400 mg/kg BB yang tidak berbeda secara signifikan terhadap kelompok kontrol positif (metformin).

BAB 6 PEMBAHASAN

Penelitian ini terdiri dari beberapa tahapan. Tahap pertama adalah determinasi tanaman, determinasi tanaman dilakukan untuk memastikan kebenaran tumbuhan yang digunakan berdasarkan morfologi dan hal spesifik pada tumbuhan tersebut. Tahapan berikutnya adalah proses ekstraksi. Proses ekstraksi diawali dengan pengambilan daun. Daun yang digunakan dipilih pada bagian cabang batang yang menerima sinar matahari langsung. Setelah pengambilan daun dilakukan sortasi basah dengan cara di cuci dan dipilih daun yang baik setelah itu di keringkan hingga kering, pada saat daun telah kering maka dilakukan sortasi kering dan dilanjutkan dengan penghalusan daun lalu ditimbang 200 gram setelah itu dilarutkan menggunakan etanol 95% dengan perbandingan 1:5 selama 3 hari setelah itu di re-maserasi sebanyak 3 kali, setelah dimaserasi, ekstrak lalu dipekatkan dengan menggunakan *rotary evaporator* hingga menjadi ekstrak kental dan dihitung persen rendemennya. Tahap aklimitasi hewan uji diawali dengan proses adaptasi selama 7 hari, setelah itu mencit dipuasakan selama 16 jam tetapi tetap diberi air minum, lalu di cek kadar gula dalam darah hewan uji(h-0). Setelah itu mencit di induksi aloksan dengan dosis 150 mg/kgbb, pengecekan gula darah mencit setelah diberi aloksan dilakukan pada hari ke 3 setelah pemberian aloksan, jika semua mencit sudah mengalami diabetes maka mencit di beri perlakuan sesuai kelompok. Gula darah mencit dilakukan pengecekan pada hari ke-10 dan ke-17, setelah proses uji selesai, persen hasil penurunan gula darah hewan uji dihitung mulai dari h-3) hingga

sesudah diberi perlakuan(h-17) lalu hasil tersebut diujikan pada uji *one way* ANOVA

Pada penelitian ini dilakukan untuk mengetahui apakah ekstrak daun mimba(*Azadiractha indica A.Juss*) dapat menurunkan kadar glukosa darah dengan mengetahui hasil sebelum dan sesudah perlakuan pada mencit yang telah dinduksi aloksan, bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah daun mimba yang masih segar setelah itu dikeringkan menggunakan oven dengan suhu 60°C selama 30 menit setelah itu kemudian dihuluskan menggunakan blender sampai menjadi serbuk halus. Setelah menjadi serbuk halus maka dilakukan ekstraksi menggunakan metode maserasi. Metode maserasi digunakan karena memiliki keunggulan lebih mudah dan tidak perlu menggunakan pemanasan, pelarut dipilih berdasarkan polaritas dan kelarutan bahan sehingga pemisahan mudah dilakukan serta proses perendaman yang didiamkan akan memungkinkan banyaknya senyawa yang terekstraksi (Chairunnisa *et al.*, 2019).

Pada proses maserasi serbuk ditimbang sebanyak 200 gram setelah itu dilarutkan dengan perbandingan 1:5 dengan menggunakan etanol 96% sebanyak 1 liter dengan pengulangan 3 kali sehingga membutuhkan pelarut sebanyak 3 liter setelah itu dibiarkan selama beberapa waktu pada suhu kamar. Pelarut etanol digunakan dikatakan karena termasuk universal yaitu campuran hidroalkohol dengan air sehingga dapat menarik senyawa pada pada daun mimba terutama kandungan flavonoid yang berperan sebagai antidiabetes. Kelebihan lain dari etanol dapat sebagai pengawet karena sulit ditumbuhi kapang dan kuman ,etanol juga tidak beracun, absorbsinya lebih baik, dapat bercampur dengan air di

berbagai perbandingan dan pemanasan untuk pemekatan lebih sedikit (Marjoni, 2016).

Setelah itu ekstrak diperoleh kemudian disaring menggunakan kertas saring sehingga diperoleh fitrat. Setelah itu diremaserasi kembali sebanyak 3 kali sampai maserasi hampir jernih yang ditandai warna hijau memudar. Remaserasi dilakukan untuk menarik kandungan senyawa yang masih tertinggal pada saat maserasi pertama. Setelah itu fitrat dipekatkan menggunakan rotary evaporator pada suhu 50°C sampai menghasilkan ekstrak kental, proses pemekatan memerlukan waktu 10 jam dan menghasilkan nilai rendemen sebanyak bisa dilihat pada tabel 5.1.

Penelitian ini menggunakan 6 kelompok yang terdiri dari 3 kelompok kontrol dan 3 kelompok ekstrak. Kelompok kontrol terdiri dari kelompok kontrol normal, kontrol positif, kontrol negatif sedangkan 3 kelompok ekstrak yaitu kelompok perlakuan ekstrak etanol daun mimba dengan 3 dosis yang berbeda terdiri dari dosis 100mg/kg BB mencit, 200 mg/ kg BB, 400 mg/kg BB m. Penggunaan mencit sebagai hewan coba karena siklus hidupnya pendek, jumlah kelahiran anak yang banyak, mudah penanganannya dan memiliki kondisi fisiologi dan patologi mirip dengan manusia seperti kelengkapan organ, metabolisme dan kebutuhan nutrisi (Nur'amala, 2019) pada penelitian ini menggunakan mencit jantan dikarenakan memiliki aktivitas hormonal yang lebih stabil ketimbang yang betina (devi dkk 2019). Selain keseragaman jenis kelamin, hewan uji yang digunakan memiliki seragaman galur (balb/c) berat badan antara 20-30 gram dan umur 3-4 bulan Juli.

Perlakuan mencit agar diabetes dilakukan dengan menginduksi mencit menggunakan aloksan secara intraperitoneal(ip). Aloksan dipilih sebagai agen diabetogen dikarenakan obat ini cepat menimbulkan hiperglikemia dalam waktu 2-3 hari (Lenzen S, 2008). Pada penelitian ini dosis aloksan yang digunakan 150 mg/kg BB sesuai penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh (Mayssara A. Abo Hassanin Supervised et al., 2019). Pemberian ini bersifat reversible karena dilakukan dengan menggunakan dosis tunggal karena pemberiannya tidak berulang maka tidak mampu merusak sel B pankreas secara irreversible yang menyebabkan sel B pankreas dapat beregenerasi kembali sehingga yang dihasilkan dari induksi tersebut DM tipe 2. Sehingga kontrol yang digunakan adalah metformin. Dikarenakan DM tipe 1 dan 2 berbeda sehingga tidak diberikan obat DM tipe 2.

Pengukuran kadar glukosa darah mencit dilakukan 4 kali yaitu pada hari ke-0, ke-3, ke-10, ke-17 dengan menggunakan alat glucometer karena menggunakan metode ini sangat mudah, cepat dan tepat dapat mengukur kadar glukosa dari range 10-600 dengan hanya menggunakan beberapa tetes darah saja.

Sebelum dilakukan penginduksian aloksan mencit diadaptasikan selama 7 hari setelah itu untuk menentukan dosisnya maka mencit ditimbang terlebih dahulu, penimbangan mencit dilakukan pada hari ke-0, ke-3, ke-10 dan ke-17 tepatnya setiap pengambilan darah untuk pengecekan kadar glukosa darah.

pengecekan kadar glukosa pada hari ke-0 maka mencit di puasa selama ± 16 jam dan hanya diberikan air minum saja yang bertujuan agar tidak dipengaruhi oleh makanan, karena makanan dapat meningkatkan kadar glukosa darah mencit. Selanjutnya pembuatan larutan induksi aloksan, dengan menimbang

serbuk aloksan setelah itu dilarutkan kedalam larutan NaCl 0.9%, setelah itu disuntikan secara intraperitoneal (ip) ke dalam perut (abdolmen) mencit. Pemilihan penginduksian secara intraperitoneal dibanding tehnik intravena atau subkutan karena larutan lebih cepat masuk kedalam tubuh hewan coba (maulydiah 2008).. Waktu paruh aloksan (suhu 37°C, pH netral) yaitu 1,5 menit dan dapat bekerja lebih lama pada suhu yang rendah (Rochmawati, 2018).

6.1 Sebelum Perlakuan

Pada saat hari ke-3 setelah induksi aloksan mendapatkan hasil kadar glukosa darah mencit mengalami kenaikan kontrol negatif (339.5), kontrol positif (481.5), perlakuan 1 (366.4), perlakuan 2 (443.2), perlakuan 3 (430.8) terbukti dari semua kelompok mencit kadar glukosanya melebihi 200 mg/dl sehingga dapat dikatakan diabetes. Pada kelompok kontrol negative yaitu hanya CMC Na yang mengalami kenaikan terus menerus karena CMC Na hanya zat inert yang tidak memiliki fungsi sebagai antidiabetes melainkan hanya pelarut saja.

Kondisi diabetes ini terjadi dari mekanisme kerja aloksan hingga menjadi kerusakan sel β -pankreas yaitu diawali pada oksidasi gugus sulfidril dan terbentuknya radikal bebas. Dimana aloksan akan bereaksi dengan dua gugus -SH yang berikatan di bagian sisi protein atau asam amino dan membentuk ikatan disulfida sehingga mengnonaktifkan protein yang menyebabkan gangguan fungsi protein (Amani & Mustarichie, 2011).

Zat aloksan menjadi glukosa yang amat beracun sebab terakumulasi di dalam sel beta pankreas melalui proses transporter glukosa ke dalam sitosol.

Tersedianya tiol intraseluler, aloksan akan menghasilkan *reactive oxygen species* yang kemudian memulai proses reaksi menghasilkan reduksi yaitu asam dialurik setelah itu akan bersiklus lagi menghasilkan radikal superoksida. Superoksida akan bermutasi dengan hasil hydrogen peroksida dan hasil akhirnya akan mengalami reaksi katalis besi dan menghasilkan radikal hidroksil (Wardani, 2016).

Kenaikan kadar glukosa darah mencit mengakibatkan penurunan berat badan pada beberapa mencit (data dapat dilihat pada lampiran) karena diabetes berat badan mencit menurun yang disebabkan karena tubuh tidak dapat menyerap gula untuk disimpan didalam otot sehingga kekurangan energy yang disebabkan kurangnya insulin. Sehingga tubuh memecah protein dan lemak yang ada didalam tubuh diubah menjadi energi.

Mencit yang sudah mengalami diabetes ditandai dengan kadar glukosa melebihi 200 mg/dl maka dilanjutkan dengan diberi perlakuan dengan dikasih bahan uji masing-masing selama 14 hari selanjutnya dicek kembali pada hari ke-10 dan hari ke 17. Untuk kelompok normal yang tidak diberikan perlakuan apapun menunjukan kadar glukosa kurang dari 150 mg/dl yang dapat disimpulkan kadar glukosa masih dalam rentang normal yaitu kurang dari 200 (Decroli, 2019). Kadar glukosa darah pada kelompok normal masih berada dibatas normal dikarenakan tidak diinduksi aloksan dan hanya diberikan CMC Na 0.5% yang mana zat ini tidak mempengaruhi terhadap glukosa darah. Kenaikan dan penurunan kadar glukosa darah bias disebabkan oleh ketahanan tubuh masing-masing mencit berbeda dan biasa disebabkan dari faktor makanan seperti saat

kondisi dipuaskan tetapi masih ada yang memakan sekam, tetapi semua kelompok normal masih dalam batas normal.

6.2 Sesudah Perlakuan

Pada kelompok perlakuan ekstrak etanol daun mimba mengalami kenaikan pada hari ke-0 sampai ke-3 dan terjadi penurunan pada hari ke-10 dan hari ke-17. Pada hari ke-0 kadar glukosa darah mencir masid dalam keadaan normal tetapi pada hari ke-3 mengalami kenaikan hingga dalam keadaan diabetes karena telah penginduksian aloksan, setelah diberi perlakuan berupa suspense ekstrak daun mimba secara oral dengan berbagai dosis berbeda mengalami penurunan pada hari ke-10 dan ke-17. Hal tersebut membuktikan bahwa ekstrak etanol daun mimba memiliki aktivitas sebagai antidiabetes dibandingkan dengan kelompok negatif yang hanya diberi perlakuan CMC Na 0.5%.

Berdasarkan dilihat dari hasil rata-rata peresentase penurunan kadar glukosa darah sesudah diberi perlakuan mengalami penurunan seperti kelompok kontrol negatif (516.25), kontrol positif (134.5), perlakuan 1 (266), perlakuan 2 (205.25), perlakuan 3 (146.5) sehingga didapatkan persen penurunan kadar glukosa darah perlakuan 1 (27.54%), perlakuan 2 (53.08%), perlakuan 3 (68.58%), CMC Na (-53.6545), metformin (71.58%). pemberian ekstrak etanol daun mimba berrsifat *dose-dependent* yaitu peningkatan dosis juga meningkatkan persen penurunan kadar glukosa darahpada mencit. Dari berberapa dosis pemberian dapat dilihat dosis penurunan paling tinggi yaitu dosis 400 mg/kgBB selanjutnya dosis 200 mg/kg BB dan diikuti dosis 100 mg/kg BB

Penurunan kadar glukosa darah dengan pemberian ekstrak daun mimba menggunakan metode maserasi dan pelarut etanol 96% pada dosis 200mg dan 400mg sebesar 53,08% dan 68.59%. Efektifitas pada ekstrak etanol daun mimba dalam menurunkan kadar glukosa darah mencit tidak berbeda signifikan dengan kelompok kontrol metformin yang merupakan obat diabetes yang biasa digunakan oleh penderita DM dari golongan biguanid. Berdasarkan penelitian (Al-Awar et al., 2018) pemberian daun mimba menggunakan metode ekstraksi perkolasi dengan pelarut air suling pada dosis 200 mg dan 400mg dapat menurunkan kadar glukosa darah pada mencit sebesar 36% dan 41% . Perbedaan tersebut dapat dikarenakan pada proses ekstraksi zat aktif yang berbeda dan penggunaan pelarut yang berbeda.

Metformin menjadi lini pertama dan banyak digunakan untuk pengobatan hiperglikemik khususnya pada penderita diabetes mellitus tipe 2, mekanisme kerjanya meningkatkan kerja dan aktivitas hormon insulin, menurunkan pembentukan gula darah di dalam hati, dan menurunkan penyerapan gula di dalam usus. Cara kerja ini akan membantu menurunkan kadar gula di dalam darah. hal inilah yang menjadi factor pendukung metformin sebagai kontrol positif pada penelitian ini.



Gambar 6.1 Skrining fitokimia

Uji skrining flavanoid ditandai dengan terbentuknya warna kuning agak orange yang menunjukkan adanya flavanoid, untuk uji alkaloid terbentuknya endapan menunjukkan adanya alkaloid, terbentuknya busa berarti terdapat adanya saponin, dan perubahan biru atau hijau menunjukkan adanya steroid (palupi *et al.*, 2016). hasil dari skrining fitokimia daun mimba terdapat positif adanya kandungan flavanoid, alkaloid, saponin dan steroid

Penurunan kadar glukosa darah pada mencit yang telah diberikan ekstrak etanol daun mimba dapat menurun dikarenakan terdapat senyawa yang berperan sebagai antidiabetes yaitu senyawa flavonoid (kuercetin dan β sitosterol) mekanisme dari kuercetin sebagai antioksidan, meningkatkan sekresi insulin dan melindungi sel β -pangreas dari radikal bebas, mengurangi penyerapan glukosa usus melalui penghambatan transporter glukosa GLUT2 sedangkan mekanisme pada β -sitosterol yaitu meningkatkan sekresi insulin dan mencegah absorpsi glukosa oleh tubuh (Evacusiany *et al.*, 2010). Manfaat antioksidan dapat

mencegah penyakit degenerative seperti DM yang berhubungan dengan stres oksidatif akibat penuaan sel-sel atau sistem dalam tubuh (Werdhasari, 2014).

Hasil dari penurunan kadar glukosa darah berbeda secara signifikan antara kelompok negative dengan nilai penurunan -53.65% terhadap kelompok kontrol positif 71.58%, kelompok perlakuan dosis 100 kg/kg BB dengan nilai 27.54%, dosis 200 dengan nilai 53.08%, dan dosis 400 mg/kg BB dengan nilai 68.58%. kelompok perlakuan dosis 100 mg/kg BB yang memiliki pengaruh terkecil. dari hasil yang didapatkan dari semua kelompok belum membuat kadar glukosa darah dalam keadaan normal, bisa dikarenakan perlu dosisnya perlu ditambahkan.

BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

1. Hasil penelitian menunjukkan bahwa semua mencit sebelum diberi perlakuan sudah mengalami diabetes, diabetes pada mencit setelah dilakukan pemberian induksi aloksan
2. Hasil penelitian menunjukkan sesudah diberikan perlakuan ekstrak etanol daun mimba dosis 100 kg/BB, 200 kg/BB dan 400 kg/BB. kadar glukosa darah mencit mengalami penurunan sebesar 27.54%, 53,08% dan 68,58%
3. Hasil penelitian ekstrak etanol daun mimba memiliki pengaruh terhadap penurunan kadar glukosa darah mencit secara signifikan.

7.2 Saran

1. Bagi Peneliti
Perlu dilakukan standarisasi ekstrak untuk uji aktivitas antidiabetes ekstrak etanol daun mimba.
2. Bagi Peneliti Lain
perlu dilakukan penelitian dengan penambahan dosis yang lebih besar
Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut secara farmakologis seperti uji toksisitas.
3. Bagi Instansi Pendidikan.
Ekstrak etanol daun mimba dapat diharapkan sebagai referensi pembelajaran dalam pengenalan khasiat tumbuhan mimba sebagai obat antidiabetes sebagai bahan alam

DAFTAR PUSTAKA

- Adli, F. K. (2021). Diabetes Mellitus Gestasional: Diagnosis dan Faktor Risiko. *Jurnal Medika Hutama*, 03(01), 1545–1551.
- Affisa, S. N. (2018). faktor- faktor risiko diabetes melitus tipe 2 pada laki-laki di kelurahan demangan kota madiun. in *skripsi. stikes bhakti husada mulia madiun*.
- Amani, Z. A., & Mustarichie, R. (2011). Review Artikel: Aktivitas Antihiperglikemia Beberapa Tanaman Di Indonesia. *Farmaka*, 16, 127–132.
- Ambarwati. (2011). Mimba Sebagai Antibakteri, Antifungi Dan Biopestisida. *Jurnal Kesehatan*, 4(2), 154–163.
- Anggraini, A., Yuniningsih, S., & Sota, M. M. (2017). Pengaruh pH terhadap Kualitas Produk Etanol dari Molasses Melalui Proses Fermentasi. *Reka Buana*, 2(2), 99–105.
- Arnold Turang, S. (2016). *Mengenal Tanaman Mimba*. Sulut.Litbang.Pertanian.Go.Id.<https://sulut.litbang.pertanian.go.id/index.php/info-teknologi/bun/681-mengenal-tanaman-mimba>
- Association, American Diabetes. (2018). Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes d 2018. *Journal of Diabetes Care*, 41(January), 13–27. <https://doi.org/10.2337/dc18-S002>
- Association, American Diabetic. (2015). Management of diabetes in pregnancy. *Diabetes Care*, 38(January), S77–S79. <https://doi.org/10.2337/dc15-S015>
- Chairunnisa, S., Wartini, N. M., & Suhendra, L. (2019). Pengaruh Suhu dan Waktu Maserasi terhadap Karakteristik Ekstrak Daun Bidara (*Ziziphus mauritiana* L.) sebagai Sumber Saponin. *Jurnal Rekayasa Dan Manajemen Agroindustri*, 7(4), 551. <https://doi.org/10.24843/jrma.2019.v07.i04.p07>
- Christian, E. O., Chukwuemeka, E. F., & Ngozi, N. N. (2020). Phytochemistry and antidiabetogenic property of aqueous extract of *Azadirachta indica* leaf in streptozotocin-induced diabetic rats. *The Journal of Phytopharmacology*, 9(3), 155–163. <https://doi.org/10.31254/phyto.2020.9301>
- Decroli, E. (2019). *Diabetes Melitus Tipe 2* (A. Kam, Y. P. Efendi, G. P. Decroli, & A. Rahmadi (eds.)). PUsat Penerbitan Bagian Ilmu Penyakit Dalam.
- Dholi, S. K., Raparla, R., Mankala, S. K., & Nagappan, K. (2011). In vivo antidiabetic evaluation of neem leaf extract in alloxan induced rats. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 1(4), 100–105.
- Ergina, Nuryanti, S., & Pursitasari, I. D. (2014). uji kualitatif senyawa metabolit sekunder pada daun palado (*agave angustifolia*) yang diekstraksi dengan pelarut air dan etanol. *Jurnal Akademika Kimia*, 3(3), 165–172.
- Evacuasiany, E., Delima, E. R., & Iskandar, A. (2010). The Effect Of *Azadirachta*

- indica A.Juss Ethanol Extract on Blood Glucose Of Alloxan Induced Male Mice Swiss Webster Strain. *Jurnal Medika Planta*, 1(1), 75–80.
- Evacusiany, E., Delima, E., & Iskandar, A. (2010). the effect of azadirachta indica a. juss ethanol extract on blood glucose of alloxan induced male mice swiss webster strain. In *Jurnal Medika Planta* (Vol. 1, Issue 1, p. 246710).
- Fitriani, R. (2017). Analisis Faktor Risiko Kejadian Diabetes Melitus Gestasional Di Wilayah Kerja Puskesmas Kecamatan Somba Opu Kabupaten Gowa Tahun 2016. *Molucca Medica*, 10, 110–126. <https://doi.org/10.30598/molmed.2017.10.2.110>
- Harefa, E. A. (2019). Formulasi Sediaan lip cream Menggunakan Pewarna Alami Umbi Bit (Beta Vulgaris .L). *Skripsi. Institut Kesehatan Helvetia Medan.*, 26. [http://repository.helvetia.ac.id/2525/7/EL ADVIS HAREFA 1501196038.pdf](http://repository.helvetia.ac.id/2525/7/EL%20ADVISED%20HAREFA%201501196038.pdf)
- Hardianto, D. (2021). Telaah Komprehensif Diabetes Melitus: Klasifikasi, Gejala, Diagnosis, Pencegahan, dan Pengobatan. *Jurnal Bioteknologi & Biosains Indonesia*, 7(August 2020), 304–317.
- Hasanah, M., Tasriyanti, F., & Darwis, D. (2015). Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Daun Benalu Sawo (Helixanthere SP) Hasil Ekstraksi Soxhletasi dan Perkolasi. *Prosiding SNaPP*, 1(1), 189–194.
- Hasanah, U., Rusny, & Masri, M. (2015). Analisis Pertumbuhan Mencit (Mus musculus L.) ICR Dari Hasil Perkawinan Inbreeding Dengan Pemberian Pakan AD1 dan AD2. *Prosiding Seminar Nasional Mikrobiologi Kesehatan Dan Lingkungan*, 140–145.
- Hasrianti, Nururrahmah, & Nurasia. (2016). Pemanfaatan Ekstrak Bawang Merah dan Asam Asetat Sebagai Pengawet Alami. *Dinamika*, 07(1), 9–30.
- Hestiana, D. W. (2017). Faktor-Faktor Yang Berhubungan Dengan Kepatuhan Dalam Pengelolaan Diet Pada Pasien Rawat Jalan Diabetes Mellitus Tipe 2 Di Kota Semarang. *Journal of Health Education*, 2(2), 137–145. <https://doi.org/10.15294/jhe.v2i2.14448>
- Hidayah, N., Hisan, A. K., Solikin, A., Irawati, & Mustikaningtyas, D. (2016). Uji Efektivitas Ekstrak Sargassum muticum Sebagai Alternatif Obat Bisul Akibat Aktivitas Staphylococcus aureus. *Journal of Creativity Students*, 1(1), 1–9.
- Hidayat, N., Yati, K., Krisanti, E. A., & Gozan, M. (2019). Extraction and Antioxidant Activity Test of Black Sumatran Incense. *AIP Conference Proceedings*, 2193(December). <https://doi.org/10.1063/1.5139354>
- Homenta, H. (2012). Diabetes Mellitus Tipe I. In *Fakultas Kedokteran*.
- Humadi, D. . S. S. ., & Obaid, D. . A. K. (2020). Pharmacognosy Laboratory Manual First Semester. *Department Of Pharmacy Department Of Pharmacognosy*, January 2019.
- Inayah, Hamidy, M. Y., & Yuki, R. P. R. (2017). Pola Penggunaan Insulin Pada

- Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Rawat Inap Di Rumah Sakit X Pekanbaru Tahun 2014. *Jurnal Ilmu Kedokteran*, 10(1), 38. <https://doi.org/10.26891/jik.v10i1.2016.38-43>
- Julianto, T. S. (2019). Fitokimia Tinjauan Metabolit Sekunder dan Skrining Fitokimia. In *Journal of Chemical Information and Modeling* (Vol. 53, Issue 9).
- Karim, S. F. (2014). *Uji Aktivitas Infusa Daun Srikaya (Annona squamosa L.) Terhadap Penurunan Kadar Asam Urat Dalam Darah Mencit (Mus musculus)*. universitas islam negeri alaaddin.
- Kartika, A. ., Siregar, H. C. H., & Fuah, A. M. (2013). Strategi Pengembangan Usaha Ternak Tikus (*Mus musculus*) Dan Mencit (*Mus musculus*) Di Fakultas Peternakan IPB. *Jurnal Ilmu Produksi Dan Teknologi Hasil Peternakan*, 1(3), 147–154. <https://doi.org/10.29244/jipthp.1.3.147-154>
- Kemenkes, R. (2020). Tetap Produktif, Cegah Dan Atasi Diabetes Mellitus. In *pusat data dan informasi kementerian kesehatan RI* (pp. 1–8).
- Kemenkes RI. (2018). Hasil Riset Kesehatan Dasar Tahun 2018. *Kementrian Kesehatan RI*, 53(9), 1689–1699.
- Khalil, K. A. (2020). *antidiabetic and antihyperlipaemic effects of aqueous neem antidiabetic and antihyperlipaemic effects of aqueous neem (azadirachta indica) extract on alloxan diabetic rabbits. November 2007.*
- Kurniawan, L. B. (2016). Patofisiologi, Skrining, dan Diagnosis Laboratorium Diabetes Melitus Gestasional. *Cdk*, 43(11), 811–813.
- Lady Yunita Handoyo, D., & Pranoto, M. E. (2020). Pengaruh Variasi Suhu Pengeringan Terhadap Pembuatan Simplisia Daun Mimba (*Azadirachta Indica*). *Jurnal Farmasi Tinctura*, 1(2), 45–54. <https://doi.org/10.35316/tinctura.v1i2.988>
- Lenzen S. (2008). *The mechanisms of alloxan- and treptozotocin-induced diabetes Diabetologia*. (Vol. 51).
- Leonardy, C., Nurmainah, & Riza, H. (2019). Karakterisasi dan Skrining Fitokimia Infusa Kulit Buah Nanas (*Ananas comosus* (L .) Merr .) pada Variasi Usia Kematangan Buah. *Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura Pontianak, Indonesia*, 1–15.
- Luh, N., Susilawati, P. A., Cahyaningrum, P. L., Wiryanatha, I. B., & Kesehatan, F. (2021). Pemanfaatan Tanaman Obat Untuk Mengatasi Penyakit Diabetes Melitus Di Kota Denpasar. *Widya Kesehatan*, 3(2), 1–6. <https://ejournal.unhi.ac.id/index.php/widyakesehatan/article/view/2079>
- Magdarita, R., Subarnas, A., & Lestari, K. (2015). The Correlation of Age Factor, Administration, and Metformin Dose Against Risk of Side Effect on Type 2 Diabetes Mellitus. *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy*, 4(3), 151–161. <https://doi.org/10.15416/ijcp.2015.4.3.151>

- Marjoni, R. (2016). Dasar-Dasar Fitokimia. *Trans Info Media*, 1–38.
- Marzel, R. (2021). Terapi DM Tipe 1. *Jurnal Pene*, 3(1 Februari), 51–62.
- Mayssara A. Abo Hassanin Supervised, A., Munawarah, S. H., Misnaniarti, M., Isnurhadi, I., Komunitas, J. K., Rumbai, P., City, P., Komitmen, P., Kbpkp, P., Commitment, S., Kbpkp, F., Dewi, N. M. ., Hardy, I. P. D. ., Sugianto, M. ., 19, T., Ninla Elmawati Falabiba, Anton Kristijono, Sandra, C., Herawati, Y. T., ... Kesehatan, I. (2019).. *Paper Knowledge . Toward a Media History of Documents*, 7(1), 1–33.
https://www.bertelsmannstiftung.de/fileadmin/files/BSt/Publikationen/GrauePublikationen/MT_Globalization_Report_2018.pdf%0Ahttp://eprints.lse.ac.uk/43447/1/India_globalisation%2C_society_and_inequalities%28lsero%29.pdf%0Ahttps://www.quora.com/What-is-the
- Mukhriani. (2014). Ekstraksi, pemisahan senyawa, dan identifikasi senyawa aktif. *Program Studi Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan UIN Alauddin Makassar*, 7(2), 361–367.
- Muliani, H. (2011). Pertumbuhan Mencit (*Mus Musculus L.*) Setelah Pemberian Biji Jarak Pagar (*Jatropha curcas L.*). *Buletin Anatomi Dan Fisiologi*, XIX(1), 44–54.
- Mustinkaweni, A. M. (2017). *penentuan model klasifikasi dan kandungan fitokimia ekstrak metanol daun mimba (azadirachta indica) di madura, jember, dan malang menggunakan metode nir dan kemometrik*. univeristas jember.
- Nur'amala, P. I. (2019). Uji aktivitas antioksidan ekstrak kulit buah kandis (*Garcinia parvifolia* Miq). *Skripsi Diterbitkan Lampung Fakultas Tabiyah Dan Keguruan Universitas Islam Negeri Raden Intn*, 1511060128, 26–33.
- Nurfarida, G. F., Darusman, F., & Effendi, D. H. (2016). Interaksi Fisika antara Glimepirid dan Metformin HCl dalam Upaya Peningkatan Kelarutan dan Laju Disolusi Glimepirid. *Farmasi*, 2(2), 313–319.
- Patil, S. S., Mehta, M., Thakare, V., & Shende, S. (2017). Role of insulin in management of type 2 diabetes mellitus Review Article Role of insulin in management of type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Research in Medical Sciences*, 5(May), 2282–2292. <https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20172422>
- Prayudo, A. N., Novian, O., Setyadi, & Antaresti. (2015). Jurnal Ilmiah Widya Teknik. *Ilmiah Widya Teknik*, 14(1), 26–31.
- Puspitasari, A. D., & Proyogo, L. S. (2013). Perbandingan Metode Ekstraksi Maserasi Dan Sokletasi Terhadap Kadar Fenolik Total Ekstrak Etanol Daun Kersen (*Muntingia calabura*). *Jurnal Ilmiah Cendekia Eksakta*, 1–8.
- Putra, A. A. B., Bogoriani, N. W., Diantariani, N. P., & Sumadewi, N. L. U. (2014). Ekstraksi Zat Warna Alam Dari Bonggol Tanaman Pisang (*Musa paradisiaca L.*) Dengan Metode Maserasi, Refluks dan Sokletasi. *Journal*

of Chemistry, 8(1), 113–119.

- Rahman, H., & Octavia, teresia A. (2019). Study of Metformin Interaction in Mellitus Diabetes Patients. *Jurnal Farmasetis*, 8(2), 55–58.
- Rochmawati, A. (2018). *Aloksan, Ekstrak Bonggol Nanas (Ananas comusus L.) Sebagai Antidiabetes pada Tikus Yang Diinduksi Aloksan*.
- Rosidah, I., Ningsih, S., Renggani, T. N., Agustini, K., & Efendi, J. (2020). Profil Hematologi Tikus (*Rattus norvegicus*) Galur Sparague-Dawley Jantan Umur 7 dan 10 Minggu. *Jurnal Bioteknologi & Biosains Indonesia Homepage*, 7(1), 142.
- Soraya, C., Sunnati, & Wulandari, F. (2019). efek antibakteri ekstrak daun mimba (*azadirachta indica*) terhadap pertumbuhan enterococcus faecalis secara in-vitro. *Cakradonya Dental Journal*, 11(1), 23–32. <https://doi.org/10.24815/cdj.v11i1.13624>
- Stoica, R. A., Stefan, D. S., Rizzo, M., Suceveanu, A. I., Suceveanu, A. P., Serafinceanu, C., & Pantea-Stoian, A. (2013). Metformin Indications, Dosage, ADverse Reactions, and Contraindications. *Intech*, 9(1), 1–48.
- Supriyanto, BW, S., I.M, R., & Yunianta. (2017). Uji fitokimia dan aktivitas antioksidan ekstrak daun mimba (*Azaradiracta indica juss*). *Prosding Snatif*, 4, 523–529.
- Susanty, S., & Bachmid, F. (2016). Perbandingan Metode Ekstraksi Maserasi Dan Refluks Terhadap Kadar Fenolik Dari Ekstrak Tongkol Jagung (*Zea mays L.*). *Jurnal Konversi*, 5(2), 87. <https://doi.org/10.24853/konversi.5.2.87-92>
- Sutrisna, E., Wahyuni, A. S., & Setiani, L. A. (2010). Efek Infusa Daging Buah Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa* (Sceff.) Boerl.) terhadap Penurunan Kadar Asam Urat Darah Mencit Putih Jantan Yang Diinduksi Dengan Potassium Oxonate. *Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta*, 11(1), 19–24.
- Syamsul, E. S., Amanda, N. A., & Lestari, D. (2020). Perbandingan Ekstrak Lamur *Aquilaria malaccensis* Dengan Metode Maserasi Dan Refluks. *Jurnal Riset Kefarmasian Indonesia*, 2(2), 97–104. <https://doi.org/10.33759/jrki.v2i2.85>
- Utomo, A. A., Rahmah, S., & Amalia, R. (2020). Faktor Risiko Diabetes Mellitus Tipe 2 : A Systematic Review. *Jurnal Kajian Dan Pengembangan Kesehatan Masyarakat*, 01(01 Agustus), 44–53.
- Wardani, G. N. P. (2016). *Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Kering Biji Mahoni Terstandar (Swietenia mahagoni Jacq) Pada Mencit yang Diinduksi Aloksan*.
- Werdhasari, A. (2014). Peran Kesehatan. *Jurnal Biotek Medisiana Indonesia*, 3(2), 59–68.
- Wusnah, W., Bahri, S., & Hartono, D. (2019). Proses Pembuatan Bioetanol dari

Kulit Pisang Kepok (*Musa acuminata* B.C) secaSa Fermentasi. *Jurnal Teknologi Kimia Unimal*, 8(1), 48. <https://doi.org/10.29103/jtku.v8i1.1915>

Zain, S., Herwanto, T., & Putri, S. (2016). Aktivitas Antioksidan Pada Minyak Biji Kelor (*Moringa Oleifera* L.) Dengan Metode Sokletasi Menggunakan Pelarut N-Heksan, Metanol Dan Etanol. *Jurnal Teknotan*, 10(2), 16–21. <https://doi.org/10.24198/jt.vol10n2.3>

LAMPIRAN

Lampiran 1 determinasi

Kode Dokumen : FR-AUK-064
 Revisi : 0



**KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN,
 RISET DAN TEKNOLOGI
 POLITEKNIK NEGERI JEMBER
 UPT. PENGEMBANGAN PERTANIAN TERPADU**
 Jalan Mastrip Kotak Pos 164 Jember - 68101 Telp. (0331) 333532 - 333534 Fax. (0331) 333531
 E-mail : Polije@polije.ac.id Web Site : <http://www.Polije.ac.id>

SURAT KETERANGAN IDENTIFIKASI TANAMAN

No: 082/PL17.8/PG/2022

Menindaklanjuti surat dari Dekan Universitas dr. Soebandi Program Studi Sarjana Farmasi No: 1147/FIKES.UDS/U/IV/2022 perihal Permohonan Identifikasi Tanaman dan berdasarkan hasil pengamatan pada spesimen tumbuhan yang dikirimkan ke UPT. Pengembangan Pertanian Terpadu, Politeknik Negeri Jember oleh:

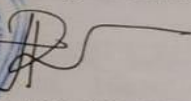
Nama : Sendi Oktavian Sari
 NIM : 18040094
 Jur/Fak/PT : Prodi Sarjana Farmasi/ Universitas dr. Soebandi

maka dapat disampaikan hasilnya bahwa spesimen tersebut di bawah ini (terlampir) adalah:

Kingdom: Plantae; Devisio: Spermatophyta; Sub Devisio: Magnoliophyta; Kelas: Magnoliopsida; Sub Kelas: Dialypetaleae; Ordo: Rutales; Famili: Meliaceae; Genus: Azadirachta; Spesies: Azadirachta indica, A. juss

Demikian surat keterangan ini dibuat untuk digunakan sebagaimana mestinya.



Jember, 27 April 2022
 Ka. UPT. Pengembangan Pertanian Terpadu

 Ir. Budi Prasetyo, S.Pt, MP, IPM
 NIP. 197106212001121001

Lampiran 2 surat layak etik

KETERANGAN LAYAK ETIK DESCRIPTION OF ETHICAL EXEMPTION "ETHICAL EXEMPTION"

No.249WKEPK/UDS/VIW2022

Protokol penelitian versi 1 yang diusulkan oleh :

The research protocol proposed by

Peneliti utama : SENDI OKTAVIA SARI

Principal In Investigator

Nama Institusi : Universitas dr.Soehandi Jember

Name of the Institution

Dengan judul:

Title

" Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Mimba (*Azadirachta Indica A.Juss*) Terhadap Kadar Glukosa Darah pada Mencit dengan Induksi Aloksan

Dinyatakan layak etik sesuai 7 (tujuh) Standar WHO 2011, yaitu 1) Nilai Sosial, 2) Nilai Ilmiah, 3) Pemerataan Beban dan Manfaat, 4) Risiko, 5) Bujukan/Eksploitasi, 6) Kerahasiaan dan Privacy, dan 7) Persetujuan Setelah Penjelasan, yang merujuk pada Pedoman CIOMS 2016. Hal ini seperti yang ditunjukkan oleh terpenuhinya indikator setiap standar.

Declared to be ethically appropriate in accordance to 7 (seven) WHO 2011 Standards, 1) Social Values, 2) Scientific Values, 3) Equitable Assessment and Benefits, 4) Risks, 5) Persuasion/Exploitation, 6) Confidentiality and Privacy, and 7) Informed Consent, referring to the 2016 CIOMS Guidelines. This is as indicated by the fulfillment of the indicators of each standard.

Pernyataan Layak Etik ini berlaku selama kurun waktu tanggal 01 Juli 2022 sampai dengan tanggal 01 Juli 2023.

This declaration of ethics applies during the period July 01, 2022 until July 01, 2023.

July 01, 2022

Professor and Chairperson,



Riki Fitrianingtyas, SST, MM, MKeb

Lampiran 3 aloksan

SIGMA-ALDRICH®

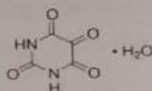
sigma-aldrich.com

3050 Spruce Street, Saint Louis, MO 63103, USA
 Website: www.sigmaaldrich.com
 Email USA: techserv@sial.com
 Outside USA: eurtechserv@sial.com

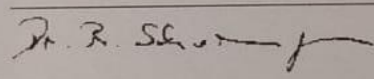
Product Name:
 Alloxan monohydrate - 98%

Certificate of Analysis

Product Number: **A7413**
 Batch Number: **BCCD1306**
 Brand: **ALDRICH**
 CAS Number: **2244-11-3**
 Formula: **C₄H₂N₂O₄ · H₂O**
 Formula Weight: **160.08 g/mol**
 Storage Temperature: **Store at 2 - 8 °C**
 Quality Release Date: **07 APR 2020**



Test	Specification	Result
Appearance (Colour)	White to Yellow and Faint Beige to Beige	Yellow
Appearance (Form)	Powder or Crystals	Powder
Purity (TLC)	≥ 98.0 %	100.0 %
Solubility (Colour)	Colorless to Faint Yellow	Faint Yellow
Solubility (Turbidity)	Clear to Slightly Hazy	Slightly Hazy
50 MG/ML IN WATER		
Carbon Content	29.3 - 30.7 %	29.6 %
Nitrogen Content	17.1 - 17.9 %	17.5 %
¹ H NMR Spectrum	Conforms to Structure	Conforms



Dr. Reinhold Schwenninger
 Quality Assurance
 Buchs, Switzerland CH

Sigma-Aldrich warrants, that at the time of the quality release or subsequent retest date this product conformed to the information contained in this publication. The current Specification sheet may be available at Sigma-Aldrich.com. For further inquiries, please contact Technical Service. Purchaser must determine the suitability of the product for its particular use. See reverse side of invoice or packing for additional terms and conditions of sale.

ion Number: 1

Page 1 of 1

Lampiran 4. Hasil kadar glukosa darah

	Kadar glukosa darah mencit (mg/dL)				Penurunan kadar glukosa darah (%)	Rata-rata persen penurunan(%)
	H-0	H-3	H-10	H-17		
normal	79	100	109	102	-2	-1.25326
	88	114	105	112	1.754386	
	107	129	125	133	-3.10078	
	93	120	146	122	-1.66667	
cmc na	157	301	393	504	-67.4419	71.58748
	143	394	274	498	-26.3959	
	81	322	455	523	-62.4224	
	67	341	341	540	-58.3578	
metformin	139	563	223	156	72.2913	-53.6545%
	136	455	192	132	70.98901	
	129	570	232	112	80.35088	
	173	338	184	108	68.04734	
perlakuan 1 dosis 100 mg/kg BB	104	437	402	350	19.90847	27.54376
	169	280	248	200	28.57143	
	133	243	219	180	25.92593	
	94	520	427	334	35.76923	
perlakuan 2 dosis 200 mg/kg BB	123	436	381	178	59.17431	53.08242
	123	424	306	210	50.4717	
	139	466	330	220	52.7897	
	84	424	374	193	54.48113	
perlakuan 3 dosis 400 mg/kg BB	102	427	295	140	67.21311	68.58742
	86	563	367	163	71.04796	
	115	563	365	165	70.69272	
	77	341	227	118	65.39589	

Lampiran 5. Hasil Uji statistik

Tests of Normality							
	kelompok	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
penurunan_KGD	normal	.328	4	.	.873	4	.308
	negatif	.216	4	.	.955	4	.745
	positif	.298	4	.	.905	4	.457
	perlakuan 1	.188	4	.	.992	4	.968
	perlakuan 2	.223	4	.	.963	4	.800
	perlakuan 3	.279	4	.	.883	4	.351

a. Lilliefors Significance Correction

Test of Homogeneity of Variances

penurunan_KGD

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.902	5	18	.501

ANOVA

penurunan_KGD

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	47505.906	5	9501.181	129.435	.000
Within Groups	1321.288	18	73.405		
Total	48827.194	23			

Uji post hoc

Multiple Comparisons

Dependent Variable: penurunan_KGD

Tukey HSD

(I) kelompok	(J) kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
normal	negatif	52.40122*	6.05826	.000	33.1479	71.6546
	positif	-74.17289*	6.05826	.000	-93.4262	-54.9195
	perlakuan 1	-28.79703*	6.05826	.002	-48.0504	-9.5437
	perlakuan 2	-55.48247*	6.05826	.000	-74.7358	-36.2291
	perlakuan 3	-69.84069*	6.05826	.000	-89.0940	-50.5873
negatif	normal	-52.40122*	6.05826	.000	-71.6546	-33.1479
	positif	-126.57411*	6.05826	.000	-145.8275	-107.3208
	perlakuan 1	-81.19825*	6.05826	.000	-100.4516	-61.9449
	perlakuan 2	-107.88369*	6.05826	.000	-127.1370	-88.6303
	perlakuan 3	-122.24190*	6.05826	.000	-141.4952	-102.9886
positif	normal	74.17289*	6.05826	.000	54.9195	93.4262
	negatif	126.57411*	6.05826	.000	107.3208	145.8275
	perlakuan 1	45.37587*	6.05826	.000	26.1225	64.6292
	perlakuan 2	18.69042	6.05826	.060	-.5629	37.9438
	perlakuan 3	4.33221	6.05826	.978	-14.9211	23.5856
perlakuan 1	normal	28.79703*	6.05826	.002	9.5437	48.0504
	negatif	81.19825*	6.05826	.000	61.9449	100.4516
	positif	-45.37587*	6.05826	.000	-64.6292	-26.1225
	perlakuan 2	-26.68545*	6.05826	.004	-45.9388	-7.4321
	perlakuan 3	-41.04366*	6.05826	.000	-60.2970	-21.7903
perlakuan 2	normal	55.48247*	6.05826	.000	36.2291	74.7358
	negatif	107.88369*	6.05826	.000	88.6303	127.1370
	positif	-18.69042	6.05826	.060	-37.9438	.5629
	perlakuan 1	26.68545*	6.05826	.004	7.4321	45.9388
	perlakuan 3	-14.35821	6.05826	.218	-33.6116	4.8951
perlakuan 3	normal	69.84069*	6.05826	.000	50.5873	89.0940
	negatif	122.24190*	6.05826	.000	102.9886	141.4952
	positif	-4.33221	6.05826	.978	-23.5856	14.9211
	perlakuan 1	41.04366*	6.05826	.000	21.7903	60.2970
	perlakuan 2	14.35821	6.05826	.218	-4.8951	33.6116

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

Lampiran 6 Perhitungan

Lampiran perhitungan

1. Perhitungan hasil rendemen

Bobot simplisia awal=200

Berat botol kosong :20.04

Berat kosong+ekstrak:74.24

Bobot ekstrak akhir:54,2

$$\% \text{ Rendemen} = \frac{\text{bobot ekstrak akhir}}{\text{bobot simplisia awal}} \times 100\% =$$

$$\% \text{ Rendemen} = \frac{54,2}{200} \times 100\% = 27,1\%$$

2. Perhitungan dosis

Perhitungan dosis aloksan 3 mg/20 g BB

Missal BB mencit = 20 gram

Syarat volume maksimum larutan sediaan uji yang diberikan pada mencit secara

i.p = 1 ml

Volume larutan yang dibuat = 10 ml

Aloksan untuk 1 kg BB

Berat aloksan =

Volume yang diberikan untuk 1 ekor mencit (20 gram)

Aloksan untuk 1 ekor mencit

Volume yang dibutuhkan\

Aloksan yang ditimbang

Untuk sediaan 10 ml

Jadi aloksan yang ditimbang 150 mg dilarutkan ke larutan fisiologi NaCl 0,9%

Sampai 10 ml

Perhitungan metformin dosis 3,9 mg/20 g BB mencit

Missal BB mencit = 20 gram

Syarat maksimum larutan sediaan uji yang diberikan pada hewan coba mencit secara oral = 1 ml

- Dosis metformin untuk 1 kg = $\frac{3,9 \text{ mg} \times 1000 \text{ g}}{20 \text{ g}} = 195 \text{ mg/kg}$ BB mencit

Larutan yang dibuat = 30 ml

- Dosis yang diberikan dalam volume 0,2 ml/20 g BB mencit

Jumlah metformin yang digunakan = $\frac{3,9 \text{ mg} \times 30 \text{ ml}}{0,2 \text{ ml}} = 585 \text{ mg} = 0,585 \text{ gram}$

Penimbangan tablet (gram)

1	0,536	6	0,527
2	0,533	7	0,541
3	0,530	8	0,544
4	0,536	9	0,525
5	0,537	10	0,534

Berat rata-rata tablet = 0,53 gram

1 tab metformin mengandung 500 mg metformin HCl, maka metformin yang ditimbang :

$$\text{Jika dalam tablet} = \frac{585 \text{ mg} \times 1 \text{ tab}}{500 \text{ mg}} = 1,17 \text{ tab} \sim 2 \text{ tab}$$

$$\text{Jika dalam serbuk} = \frac{585 \text{ mg} \times 530 \text{ mg}}{500 \text{ mg}} = 620,1 \text{ mg} = 0,6201 \text{ gram}$$

Jadi serbuk metformin yang ditimbang untuk dosis 3,9 mg/20 g BB yaitu 620,1 mg disuspensikan dalam CMC Na 0,5 % sampai 30 ml

Perhitungan sediaan CMC Na 0,5%

Sediaan CMC Na 0,5% (0,5 gram/ 100 ml)

Sediaan maksimum yang diberikan kemencit secara oral 1 ml, maka

$$\text{Dosis CMC Na} = \frac{0,5 \text{ gram}}{100 \text{ ml}} \times 1 \text{ ml} = 0,005 \text{ gram} = 5 \text{ mg/kg BB}$$

$$\text{Volume sediaan yang diberikan untuk 20 g BB mencit} = \frac{20 \text{ gram} \times 1 \text{ ml}}{1000 \text{ gram}} = 0,2 \text{ g bb}$$

mencit

Volume yang diberikan untuk 1 mencit 0,2 ml/20 g BB mencit

Perhitungan Dosis ekstrak etanol daun mimba

1. Perhitungan dosis 100 mg/kg BB mencit

Jumlah mencit yang diberi suspensi ekstrak = 5 mencit

Lama pemberian 14 hari

Dosis patokan = 0,1 ml/10 gram bb mencit

Dimisalkan bb mencit 20 gram maka

- Volume ekstrak untuk 20 gram mencit

$$\frac{0,1 \text{ ml}}{10 \text{ gram}} \times 20 \text{ gram} = 0,2 \text{ ml/20 gram BB mencit}$$

$$\frac{20 \text{ gram}}{1000 \text{ mg}} \times 100 \text{ mg} = 2 \text{ mg}/0,2 \text{ ml};$$

- Larutan stok yang dibuat 30 ml maka

$$\frac{2 \text{ mg}}{0,2 \text{ ml}} \times 30 \text{ ml} = 300 \text{ mg}$$

Jadi ekstrak yang ditimbang untuk dosis 100 mg/kg BB mencit =

300 mg didispersikan ke CMC Na 0,5% sampai 30 ml

2. Perhitungan dosis 200 mg/kg BB mencit

Jumlah mencit yang diberi suspensi ekstrak = 5 mencit

Lama pemberian 14 hari

Dosis patokan = 0,1 ml/10 gram bb mencit

Dimisalkan bb mencit 20 gram maka

- Volume ekstrak untuk 20 gram mencit

$$\frac{0,1 \text{ ml}}{10 \text{ gram}} \times 20 \text{ gram} = 0,2 \text{ ml}/20 \text{ gram BB mencit}$$

$$\frac{20 \text{ gram}}{1000 \text{ mg}} \times 200 \text{ mg} = 4 \text{ mg}/0,2 \text{ ml};$$

- Larutan stok yang dibuat 30 ml maka

$$\frac{4 \text{ mg}}{0,2 \text{ ml}} \times 30 \text{ ml} = 600 \text{ mg}$$

Jadi ekstrak yang ditimbang untuk dosis 200 mg/kg BB mencit =

600 mg didispersikan ke CMC Na 0,5% sampai 30 ml

3. Perhitungan dosis 400 mg/kg BB mencit

Jumlah mencit yang diberi suspensi ekstrak = 5 mencit

Lama pemberian 14 hari

Dosis patokan = 0,1 ml/10 gram bb mencit

Dimisalkan bb mencit 20 gram maka

- Volume ekstrak untuk 20 gram mencit

$$\frac{0,1 \text{ ml}}{10 \text{ gram}} \times 20 \text{ gram} = 0,2 \text{ ml/20 gram BB mencit}$$

$$\frac{20 \text{ gram}}{1000 \text{ mg}} \times 400 \text{ mg} = 8 \text{ mg/0,2 ml};$$

- Larutan stok yang dibuat 30 ml maka

$$\frac{8 \text{ mg}}{0,2 \text{ ml}} \times 30 \text{ ml} = 1200 \text{ mg}$$

Jadi ekstrak yang ditimbang untuk dosis 100 mg/kg BB mencit =

1200 mg didispersikan ke CMC Na 0,5% sampai 30 ml

Lampiran 7. Dokumentasi penelitian



Alat



Bahan



Hewan Coba Mencit



Penimbangan Serbuk Simplisia



Ekstraksi (Maserasi)



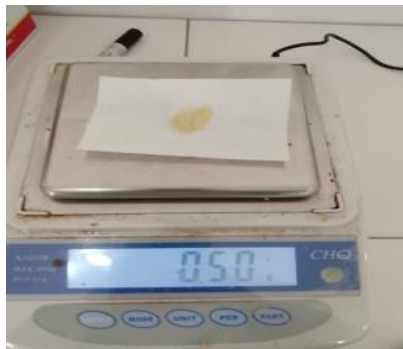
Penyaringan Ekstrak



Pengentalan Ekstrak (Rotary Evaporator)



Ekstrak Kental



Penimbangan Bahan Uji



Pembuatan Suspensi CMC Na



Larutan Perlakuan



Penimbangan Hewan Coba



Induksi Aloksan



Perlakuan