

**PENGARUH EKSTRAK HERBA ANTING-ANTING (*Acalypha australis* L.)
TERHADAP KADAR GLUKOSA DARAH MENCIT Balb/C
INDUKSI *STREPTOZOTOCIN***

SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



**RIZKY OCKTARINI
G 0007147**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SEBELAS MARET
SURAKARTA
2010**

PENGESAHAN SKRIPSI

**Skripsi dengan judul : Pengaruh Ekstrak Herba Anting-anting
(*Acalypha australis* L.) terhadap Kadar Glukosa Darah Mencit Balb/C
Induksi *Streptozotocin***

Rizky Ocktarini, NIM : G0007147, Tahun 2010

Telah diuji dan sudah disahkan di hadapan **Dewan Penguji Skripsi**
Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta
Pada Hari Senin, Tanggal 19 Juli 2010

Pembimbing Utama

Nama : Diding Heri Prasetyo, dr, M.Si
NIP : 19680429 199903 1 001

Pembimbing Pendamping

Nama : Ipop Sjarifah, Dra, M.Si
NIP : 19560328 198503 2 001

Penguji Utama

Nama : Sri Hartati, Dra, Apt, SU
NIP : 19490709 197903 2 001

Anggota Penguji

Nama : Sarsono, Drs, M.Si
NIP : 19581127 198601 1 001

Surakarta,

Ketua Tim Skripsi

Dekan FK UNS

Sri Wahjono, dr, M.Kes
NIP : 19450824 197310 1 001

Prof. Dr. H. A. A. Subijanto, dr, M.S
NIP : 19481107 197310 1 003

PRAKATA

Puji syukur ke hadirat Allah SWT yang telah melimpahkan berkat rahmat dan ridho-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan skripsi dengan judul **“Pengaruh Ekstrak Herba Anting-anting (*Acalypha australis* L.) terhadap Kadar Glukosa Darah Mencit Balb/C Induksi *Streptozocin*“**.

Penelitian ini disusun sebagai salah satu syarat kelulusan tingkat sarjana di Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret. Penelitian ini tidaklah dapat terselesaikan tanpa bantuan, bimbingan, saran, dan dukungan dari berbagai pihak. Untuk itu penulis mengucapkan terima kasih kepada :

1. Prof. Dr. H. A. A. Subijanto, dr., M.S selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret.
2. Sri Wahjono, dr., M.Kes selaku Ketua Tim Skripsi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret.
3. Diding Heri Prasetyo, dr., M.Si selaku Pembimbing Utama atas segala bimbingan, saran, koreksi, dan masukan mulai dari awal penyusunan hingga akhir penulisan skripsi ini, sekaligus sebagai Tim Skripsi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret.
4. Ipop Sjarifah, Dra., M.Si selaku Pembimbing Pendamping atas segala bimbingan, saran, masukan dan jalan keluar dari permasalahan yang timbul dalam proses penyusunan skripsi ini.
5. Sri Hartati, Dra., Apt, S.U selaku Penguji Utama atas masukan, saran, dan koreksi untuk berbagai kekurangan dalam skripsi ini.
6. Sarsono, Drs., M.Si selaku Penguji Pendamping atas masukan, saran, dan koreksi untuk berbagai kekurangan dalam skripsi ini.
7. Seluruh Staf Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta yang telah membantu proses penelitian ini.
8. Semua pihak yang telah banyak membantu penyelesaian penelitian serta penulisan skripsi yang tidak dapat penulis sebutkan satu – persatu.

Penulis menyadari skripsi ini masih jauh dari sempurna, untuk itu saran dan kritik konstruktif sangat penulis harapkan. Semoga skripsi ini dapat memberikan sumbangan yang berharga, bagi kepentingan keilmuan maupun aplikasi di dunia kedokteran.

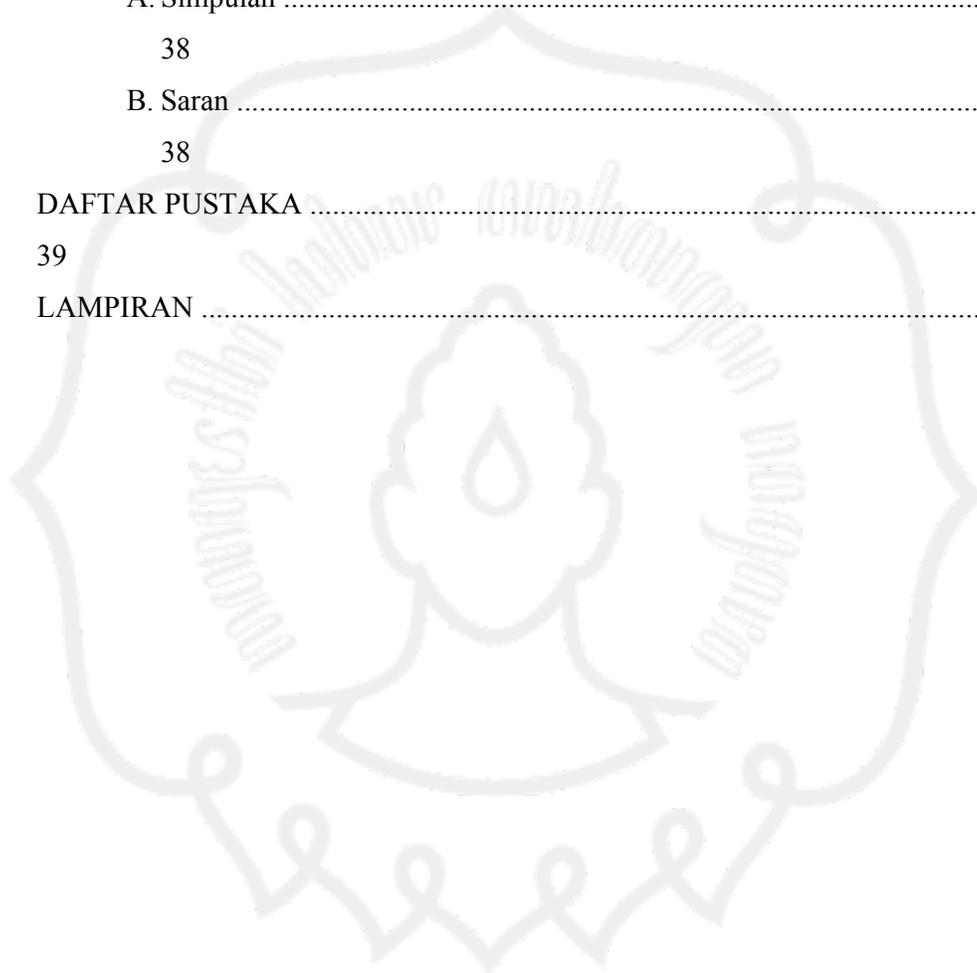
Surakarta, Juli 2010

Rizky Ocktarini

DAFTAR ISI

PRAKATA	vi
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
BAB I PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang Masalah.....	1
B. Perumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian	3
D. Manfaat Penelitian.....	4
BAB II LANDASAN TEORI	
A. Tinjauan Pustaka	5
B. Kerangka Pemikiran	17
C. Hipotesis	20
BAB III METODE PENELITIAN	
A. Jenis Penelitian	21
B. Lokasi Penelitian	21
C. Subyek Penelitian	21
D. Teknik Sampling	21
E. Besar Sampel	22
F. Identifikasi Variabel Penelitian	23
G. Definisi Operasional Variabel	23
H. Rancangan Penelitian	25
I. Alat Penelitian	25
J. Bahan Penelitian	26
K. Alur Penelitian	26
L. Teknik Analisis Data	29

BAB IV HASIL PENELITIAN.....	
30	
BAB V PEMBAHASAN.....	
35	
BAB VI SIMPULAN DAN SARAN	
A. Simpulan	
38	
B. Saran	
38	
DAFTAR PUSTAKA	
39	
LAMPIRAN	44



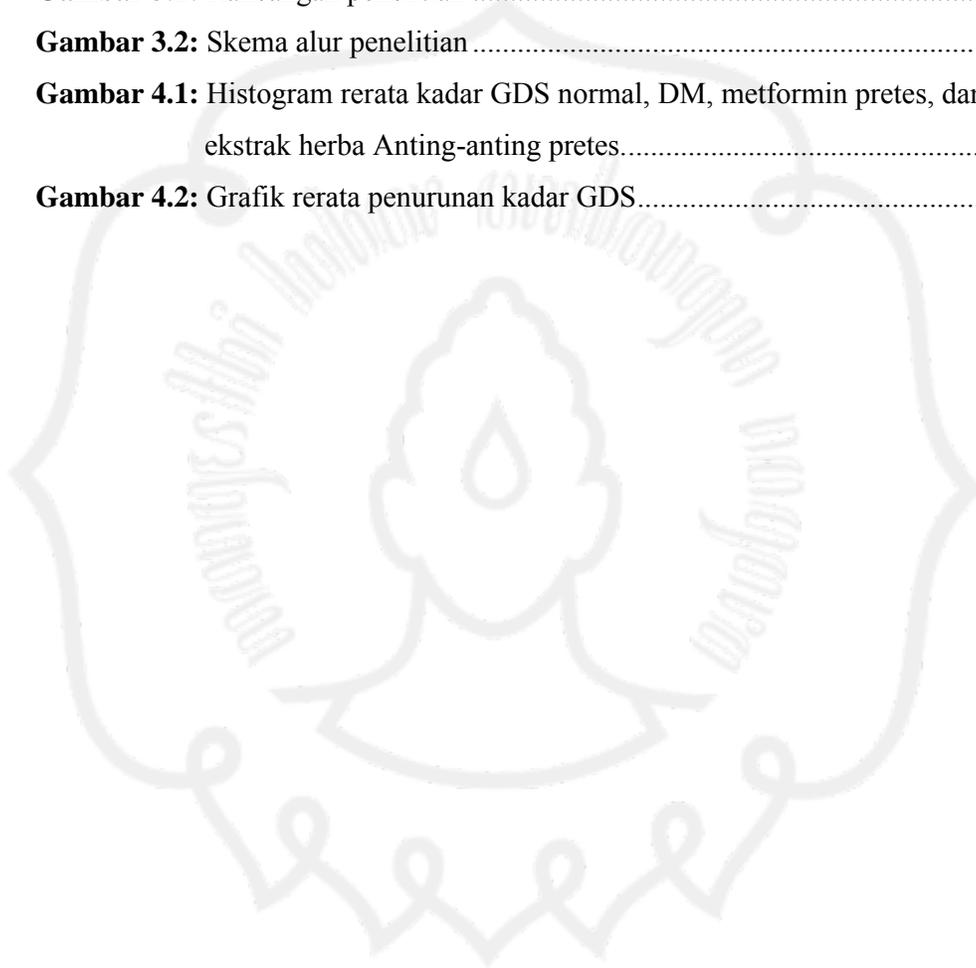
DAFTAR TABEL

Tabel 2.1: Kandungan Kimia dan Efek Farmakologis Anting-anting	7
Tabel 4.1: Rerata Kadar GDS	31
Tabel 4.2: Hasil Uji Normalitas dan Uji T	33



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1: Herba Anting-anting.....	6
Gambar 2.2: Struktur kimia <i>Streptozotocin</i>	16
Gambar 2.3: Skema kerangka konseptual	17
Gambar 3.1: Rancangan penelitian	25
Gambar 3.2: Skema alur penelitian	27
Gambar 4.1: Histogram rerata kadar GDS normal, DM, metformin pretes, dan ekstrak herba Anting-anting pretes.....	30
Gambar 4.2: Grafik rerata penurunan kadar GDS.....	31



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1: Tabel Daftar Volume Maksimal Bahan Uji Pada Pemberian Secara Oral	45
Lampiran 2: Tabel Konversi Dosis untuk Manusia dan Hewan	46
Lampiran 3: Hasil Uji Statistik	47
Lampiran 4: <i>Ethical Clearance</i>	48
Lampiran 5: Lembar Kerja Kompilasi Data Ekstraksi.....	49
Lampiran 6: Lembar Kerja Uji Ekstraksi Perkhulasi Herba Anting-anting (<i>Acalypha australis</i> L.)	50
Lampiran 7: Surat Keterangan Ekstraksi Perkhulasi	51
Lampiran 8: Foto-foto Penelitian.....	52

ABSTRAK

Rizky Ocktarini, G0007147, 2010. Pengaruh Ekstrak Herba Anting-anting (*Acalypha australis* L.) terhadap Kadar Glukosa Darah Mencit Balb/C Induksi *Streptozotocin*.

Tujuan : Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh ekstrak herba Anting-anting (*Acalypha australis* L.) terhadap penurunan kadar glukosa darah mencit Balb/C induksi *Streptozotocin*.

Metode : Penelitian ini bersifat eksperimental laboratorik dengan *pre and post test control group design*, dilakukan di laboratorium Biokimia dan Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret. Hewan uji yang digunakan adalah 16 ekor mencit jantan, berumur kira-kira 4-6 minggu dengan berat kira-kira 20-30 gram yang diinduksi *Streptozotocin* dalam 0,02 M larutan *buffer* sitrat, dosis 65 mg/kgBB. Selanjutnya mencit dibagi menjadi 2 kelompok (metformin dosis 1,3 mg/mencit/hari dan ekstrak herba Anting-anting dosis 1000 mg/kgBB/hari) secara acak, masing-masing kelompok terdiri dari 8 ekor mencit. Semua mencit diperiksa kadar GDS setelah masa perlakuan 14 hari. Data yang diperoleh kemudian diolah dengan menggunakan uji statistik *Independent-Samples T Test* (uji *t* tidak berpasangan) dengan SPSS for Microsoft Windows Release 18.0.

Hasil : Rerata penurunan kadar GDS kelompok metformin vs ekstrak herba Anting-anting (145,87 mg/dl vs 144,62 mg/dl ; $p = 0,965$).

Simpulan : Pemberian ekstrak herba Anting-anting (*Acalypha australis* L.) dosis 1000 mg/kgBB/hari dapat menurunkan kadar glukosa darah mencit Balb/C induksi *Streptozotocin* sebanding dengan metformin.

Kata kunci : Herba Anting-anting, glukosa darah, *Streptozotocin*, diabetes mellitus

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Diabetes Mellitus (DM) merupakan suatu penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia kronis yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, defek kinerja insulin, atau kedua-duanya (*American Diabetes Association, 2005*), juga dapat disertai berbagai kelainan metabolik akibat gangguan hormonal yang menimbulkan berbagai komplikasi kronik pada mata, ginjal, saraf, pembuluh darah (*Arif et al., 2001*). Menurut data WHO, Indonesia menempati urutan ke-4 terbesar dalam jumlah penderita DM di dunia. Pada tahun 2006 diperkirakan jumlah penderita diabetes di Indonesia meningkat tajam menjadi 14 juta orang, dimana baru 50 persen yang sadar mengidapnya dan di antara mereka baru sekitar 30 persen yang melakukan pengobatan secara teratur.

Pola makan modern seperti sekarang yang tidak sehat, disertai intensitas makan yang tinggi dan stres yang menekan sepanjang hari, membuat kadar glukosa darah sangat sulit dikendalikan. Pada penderita DM akan terjadi peningkatan kadar glukosa darah (hiperglikemia) karena glukosa yang diserap dari makanan oleh usus yang kemudian masuk ke dalam darah tidak dapat dipindahkan ke dalam sel otot, ginjal, adiposit, dan tidak dapat diubah menjadi glikogen dan lemak. Keadaan tersebut terjadi akibat adanya kekurangan sekresi dan atau kerja insulin serta *glucose carrier* (pengangkut glukosa ke dalam sel) sehingga banyak glukosa yang tertimbun dalam darah atau terjadi hiperglikemia (*Santoso, 2001*).

Sejauh ini tindakan preventif yang paling penting adalah konsumsi diet dengan komposisi seimbang berupa karbohidrat (60-70%), protein (10-15%), dan lemak (20-25%). Kalori disesuaikan dengan pertumbuhan, status gizi, usia, stress, dan kegiatan jasmani untuk mencapai berat badan ideal (Arif *et al.*, 2001). Jika dengan pengaturan diet (minimal selama 3 bulan) dan kegiatan jasmani teratur kadar glukosa darah masih belum baik maka dapat dipertimbangkan pemakaian obat antidiabetika oral (Tjay dan Rahardja, 2007).

Penggunaan obat alami dalam masyarakat mulai berkembang pada dekade terakhir karena efek samping yang hampir tidak ada jika digunakan secara benar, hal ini kemungkinan disebabkan karena tanaman obat bersifat kompleks dan organis yang cocok untuk tubuh yang juga bersifat kompleks dan organis, sehingga tanaman obat dapat disetarakan dengan makanan, suatu bahan yang dikonsumsi dengan maksud merekonstruksi organ atau sistem yang rusak.

Penelitian mengenai khasiat ekstrak anting-anting masih jarang dilakukan, tetapi karena peneliti melihat potensi zat-zat yang dikandung herba Anting-anting dapat digunakan untuk mengontrol DM dan dipercaya memiliki lebih sedikit efek samping dan lebih murah jika dibandingkan dengan obat kimiawi, walaupun masih ada beberapa kandungan zat aktifnya yang belum diketahui. Herba Anting-anting merupakan tumbuhan liar yang banyak terdapat di negara tropis. Di Indonesia, tanaman ini dapat ditemukan dengan mudah di tepi jalan, kebun, sungai ataupun pekarangan rumah (Ketut, 2010).

Menurut Duke (2010), herba Anting-anting memiliki berbagai kandungan bahan aktif, seperti *acalyphamide*, *aurantiamide*, *acalyphine*, *beta-sitosterol-beta-d-*

glucoside, calcium oxalate, gamma-sitosterol-acetate, HCN, quebrachitol, succinimid, tannin, dan triacetoneamine. Zat-zat kimia yang terdapat pada Anting-anting ini memiliki berbagai efek farmakologi, diantaranya efek antidiabetik, efek hipoglikemik, efek antioksidan yang diduga dapat dimanfaatkan untuk menurunkan kadar glukosa darah yang tinggi sehingga dapat digunakan menjadi terapi DM. Namun kandungannya sebagai terapi DM belum banyak diketahui dan dimanfaatkan. Dari data tersebut peneliti ingin lebih dalam meneliti pengaruh pemberian ekstrak herba Anting-anting (*Acalypha australis* L.) terhadap kadar glukosa darah mencit Balb/C induksi *Streptozotocin*.

B. Perumusan Masalah

Adakah pengaruh ekstrak herba anting-anting (*Acalypha australis* L.) terhadap kadar glukosa darah Mencit Balb/C induksi *Streptozotocin*?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui ada tidaknya pengaruh ekstrak herba anting-anting (*Acalypha australis* L.) dalam menurunkan kadar glukosa darah Mencit Balb/C induksi *Streptozotocin*.

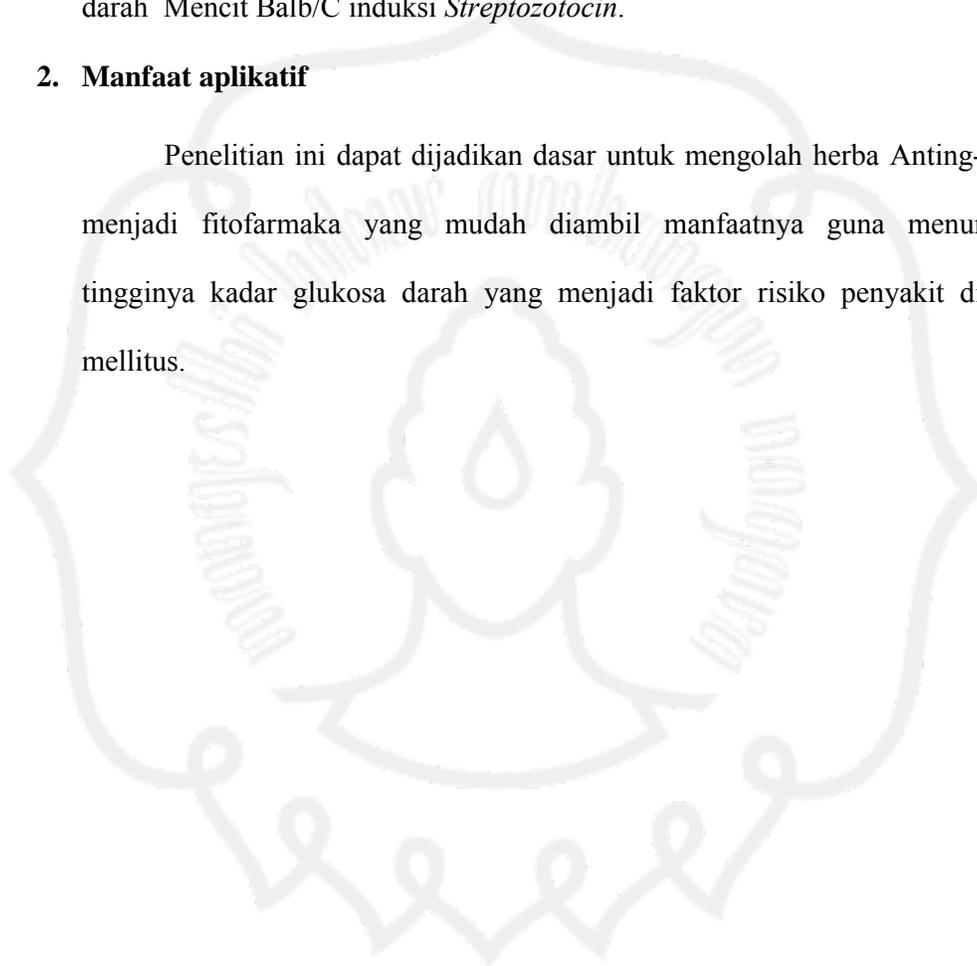
D. Manfaat Penelitian

1. Manfaat teoritis

Penelitian ini dapat memberikan informasi ilmiah mengenai pengaruh ekstrak herba Anting-anting (*Acalypha australis L.*) terhadap kadar glukosa darah Mencit Balb/C induksi *Streptozotocin*.

2. Manfaat aplikatif

Penelitian ini dapat dijadikan dasar untuk mengolah herba Anting-anting menjadi fitofarmaka yang mudah diambil manfaatnya guna menurunkan tingginya kadar glukosa darah yang menjadi faktor risiko penyakit diabetes mellitus.



BAB II

LANDASAN TEORI

A. Tinjauan Pustaka

1. Herba Anting-anting (*Acalypha australis* L.)

a. Sinonim

Acalypha indica var. *australis* F.M.Bailey, *Acalypha caroliniana* Blanco.

b. Nama Lokal

Indonesia : Anting-anting, Lelatang, Rumput Kokosengan

Cina : Tie xian

Malaysia : Rumput Lislis dan Tjeka Mas

Filipina : Bugos, Maraotong, dan Taptapiñgar

Inggris : Indian nettle, Indian copperleaf, dan Indian acalypha

c. Klasifikasi

Dalam taksonomi tumbuhan, Anting-anting diklasifikasikan sebagai berikut :

Kingdom : *Plantae* (Tumbuhan)

Subkingdom : *Tracheophyta* (Tumbuhan berpembuluh)

Super Divisi : *Spermatophyta* (Menghasilkan biji)

Divisi : *Magnoliophyta* (Tumbuhan berbunga)

Kelas : *Magnoliopsida* (berkeping dua / dikotil)

Sub Kelas : *Rosidae*

Ordo : *Euphorbiales*

Famili : *Euphorbiaceae*

Genus : *Acalypha*

Spesies : *Acalypha australis L.*

(Plantamor, 2010)

d. Deskripsi Tanaman

Herba Anting-anting (*Acalypha australis L.*) atau sering juga disebut *Acalypha indica* tumbuh dalam bentuk semak. Tinggi pohon bisa mencapai 1.5 meter, berbatang tegak, bercabang dengan garis memanjang kasar, bulat, berambut halus, berwarna hijau. Daun tunggal, berbentuk belah ketupat, berwarna hijau, panjang 3-4 cm, lebar 2-3 cm, berujung runcing, tepi bergerigi, terletak menyebar di sepanjang pohon dan batang. Bunga majemuk berbentuk bulir, keluar dari ketiak daun dan ujung cabang. Buah berbentuk bulat, warna hitam. Biji berbentuk bulat panjang berwarna coklat dan memiliki akar tunggang. Akar tanaman ini sangat disukai anjing dan kucing (Plantamor, 2010).



Gambar 2.1. Anting-anting (*Acalypha australis L.*)
(diunduh dari IPTEKnet, 2010)

e. Kandungan Kimia dan Efek Farmakologi

Kandungan kimia dan efek farmakologis dari Anting-anting menurut *Phytochemical and Ethnobotanical Databases* antara lain :

Tabel 2.1. Kandungan Kimia dan Efek Farmakologis Herba Anting-anting (Duke, 2010)

Kandungan Kimia	Efek Farmakologis
Fiber, Asam askorbat	Antidiabetik
Asam askorbat	AntiAGE, β Glucoronidase Inhibitor
Asam askorbat, β -sitosterol, β -D-glucoside	Hipoglikemia
Tanin, Kaempferol, asam askorbat	Antioksidan
Tanin	Xanthin Oxidase Inhibitor
Kaempferol	5 lipoxygenase Inhibitor

Selain efek farmakologis tersebut, Anting-anting dikenal memiliki efek penyejuk (astringen), antiradang, antibiotik, peluruh air seni, menghentikan perdarahan (hemostatik). Selain itu Anting-anting sering digunakan sebagai pengobatan disentri basiler dan disentri amuba, malnutrisi, mimisan, muntah darah, berak darah, kencing darah, dan malaria (IPTEKnet, 2010).

Dosis ekstrak herba Anting-anting yang digunakan dalam penelitian ini adalah 1000 mg/kgBB/hari karena mengambil dosis terkecil yang digunakan pada penelitian Jarald dkk (2008) sebelumnya, yaitu sebesar 1000-2000 mg/kgBB/hari.

2. Diabetes Mellitus

a. Definisi

Diabetes Mellitus (DM) merupakan suatu penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia kronis yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, defek kinerja insulin, atau kedua-duanya (*American Diabetes Association, 2005*).

b. Patofisiologi

Hiperglikemia terjadi akibat penurunan penyerapan glukosa oleh sel-sel disertai oleh peningkatan pengeluaran glukosa oleh hati. Pengeluaran glukosa oleh hati meningkat karena proses-proses yang menghasilkan glukosa, yaitu glikogenolisis dan glukoneogenesis, berlangsung tanpa hambatan karena insulin tidak ada. Ketika kadar glukosa darah meningkat sampai jumlah glukosa yang difiltrasi melebihi kapasitas sel-sel tubulus melakukan reabsorpsi, maka glukosa akan timbul di urin (*glukosuria*). Glukosa di urin menimbulkan efek osmotik yang menarik air bersamanya, menimbulkan diuresis osmotik yang ditandai oleh *poliuria* (sering berkemih). Cairan yang berlebihan keluar dari tubuh menyebabkan dehidrasi, sehingga dapat menyebabkan kegagalan sirkulasi perifer karena volume darah turun secara mencolok. Kegagalan sirkulasi, apabila tidak diperbaiki, dapat menyebabkan kematian karena aliran darah ke otak turun atau dapat menimbulkan gagal ginjal sekunder akibat tekanan filtrasi yang tidak adekuat. Selain itu, sel-sel kehilangan air karena tubuh mengalami dehidrasi akibat perpindahan osmotik air dari dalam sel ke cairan ekstrasel yang hipertonik. Sel-sel otak

sangat peka sehingga timbul gangguan fungsi sistem syaraf yaitu *polineuropati*.

Gejala khas lain pada diabetes melitus adalah *polidipsia* (rasa haus berlebihan) yang merupakan mekanisme kompensasi tubuh untuk mengatasi dehidrasi akibat poliuria. Karena terjadi defisiensi glukosa intrasel, maka kompensasi tubuh merangsang saraf sehingga nafsu makan meningkat dan timbul *polifagia* (pemasukan makanan berlebihan). Akan tetapi, walaupun terjadi peningkatan *intake* makanan, berat tubuh menurun secara progresif akibat efek defisiensi insulin pada metabolisme lemak dan protein. Sintesis trigliserida menurun saat lipolisis meningkat sehingga terjadi mobilisasi asam lemak berlebih dari simpanan trigliserida. Peningkatan asam lemak dalam darah sebagian besar digunakan oleh sel sebagai sumber energi alternatif (Santoso, 2001).

c. Kriteria Diagnosis DM

1) Gejala klasik DM + glukosa darah sewaktu ≥ 200 mg/dl.

Gejala klasik DM antara lain poliuria, polifagi, polidipsi, dan penurunan berat badan setelah menyingkirkan penyebab lain (Gustaviani, 2007). Glukosa darah sewaktu merupakan hasil pemeriksaan sesaat pada suatu hari tanpa memperhatikan waktu makan terakhir.

2) Gejala klasik + kadar glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dl.

Puasa diartikan pasien tidak mendapat kalori tambahan sedikitnya selama 8 jam.

- 3) Kadar glukosa darah 2 jam pada Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) \geq 200 mg/dl.

TTGO dilakukan menurut standard WHO menggunakan beban glukosa yang setara dengan 75 gr glukosa *anhidrus* yang dilarutkan ke dalam air (Arif *et al.*, 2001).

d. Klasifikasi DM

- 1) Diabetes Melitus tipe I (*Insulin Dependent Diabetes Melitus*)

Menurut Gustaviani (2007), pada diabetes tipe ini terjadi destruksi sel beta, umumnya menjurus ke defisiensi insulin absolut, bisa melalui proses imunologik ataupun bisa idiopatik yang ditandai oleh tidak adanya sekresi insulin. Sebagian besar penderita DM tipe ini berat badannya normal atau kurus dan memiliki prevalensi yang lebih besar pada anak-anak (Santoso, 2001).

- 2) Diabetes Melitus tipe II (*Non Insulin Dependent Diabetes Melitus*)

Penyebab utama terjadinya diabetes tipe ini sangat bervariasi mulai dari predominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai dengan predominan gangguan sekresi insulin bersama resistensi insulin, ditandai dengan adanya sekresi insulin yang normal atau bahkan meningkat, tetapi terjadi penurunan kepekaan sel sasaran terhadap insulin (Santoso, 2001). 75% penderita DM tipe ini dengan obesitas dan baru diketahui setelah berumur 30 tahun.

3) Diabetes tipe lain

Dapat berupa defek genetik fungsi sel beta, defek genetik kerja insulin, penyakit eksokrin pankreas, endokrinopati, karena obat/zat kimia, infeksi, imunologi, sindrom genetik lain.

4) Diabetes gestasional

Merupakan diabetes yang timbul selama masa kehamilan karena pada kehamilan terjadi perubahan hormonal dan metabolik sehingga ditemukan jumlah atau fungsi insulin yang tidak optimal yang dapat menyebabkan terjadinya komplikasi yang meliputi preeklampsia, kematian ibu, abortus spontan, kelainan kongenital, prematuritas, dan kematian neonatal. DM gestasional meliputi 2-5 % dari seluruh diabetes (Arif *et al.*, 2001).

e. Terapi DM

Penatalaksanaan DM terdiri dari terapi non farmakologis yang meliputi perubahan gaya hidup dengan meningkatkan aktivitas jasmani dan pengaturan pola diet, serta terapi farmakologis berupa pemberian obat antidiabetes oral dan atau injeksi insulin. Terapi farmakologis ini sebaiknya dipilih apabila terapi nonfarmakologis telah dilakukan tetapi tidak dapat mengendalikan kadar glukosa darah sebagaimana yang diharapkan (Yunir dan Soebardi, 2007).

Terapi farmakologis yang dapat digunakan sebagai terapi DM, yaitu :

1) Obat antidiabetik oral

a) Pemicu sekresi insulin

(1) Sulfonilurea

Menurut Karam (2001), Mekanisme kerja obat golongan Sulfonilurea adalah sebagai berikut:

- (a) Menstimulasi pelepasan insulin dari sel β pankreas
- (b) Menurunkan kadar glukagon dalam serum
- (c) Meningkatkan sekresi insulin akibat rangsang glukosa

Dikenal dua generasi Sulfonilurea, generasi I terdiri dari tolbutamid, tolazamid, asetoheksimid, dan klorpropamid. Generasi II memiliki potensi hipoglikemik yang lebih besar, yaitu glibenklamid, glipizid, gliklazid, dan glimepirid.

(2) Glinid

Glinid merupakan obat yang cara kerjanya sama seperti Sulfonilurea dengan meningkatkan sekresi insulin fase pertama. Golongan ini terdiri dari dua macam obat, yaitu repaglinid (derivat asam benzoat) dan nateglinid (derivat fenilalanin).

b) Penambah sensitivitas terhadap insulin

(1) Biguanid

Berbeda dengan sulfonilurea, obat ini tidak menstimulasi pelepasan insulin dan tidak menurunkan gula darah pada orang sehat, dapat menekan nafsu makan sehingga tidak meningkatkan berat

badan. Sampai saat ini mekanisme kerjanya belum diketahui secara ilmiah (Tjay dan Rahardja, 2002). Golongan ini terdiri dari fenformin, buformin, dan metformin.

(2) Penghambat α glukosidase

Obat ini bekerja secara kompetitif menghambat kerja enzim α glukosidase di dalam saluran cerna sehingga menurunkan penyerapan glukosa dan menurunkan hiperglikemia *postprandial*. Akarbose (senyawa tetra-maltosa) dan miglitol (derivat piperidintriol) merupakan contoh obat golongan ini (Tjay dan Rahardja, 2002).

(3) Tiazolidindion

Senyawa ini memperbaiki sensitivitas insulin di antara lain jaringan lemak, otot, dan hepar. Efek protektif terhadap sel β ini kemungkinan dapat menghindarkan komplikasi makrovaskuler diabetes jangka panjang (retinopati, nefropati, dan neuropati). Zat ini merupakan agonis PPAR-gamma sehingga meningkatkan sensitivitas adiposit bagi insulin (Tjay dan Rahardja, 2002). Preparat yang termasuk ke dalam golongan ini adalah pioglitazon, troglitazon, dan ciglitazon (Karam, 2001).

2) Insulin

Secara kimiawi, insulin terdiri dari dua rantai peptide (rantai A dan B) dengan masing-masing 21 dan 30 asam amino yang saling dihubungkan oleh 2 jembatan disulfida. Insulin tidak dapat digunakan peroral karena terurai oleh pepsin lambung, sehingga selalu diberikan sebagai *injeksi s.c* setengah

jam sebelum makan. Zat ini dirombak dengan cepat terutama di hati, ginjal, dan otot (Tjay dan Rahardja, 2002). Indikasi penggunaannya pada DM dengan penurunan berat badan secara cepat, ketoasidosis, asidosis laktat, koma hiperosmolar, DM dengan stress berat, DM gestasional yang tidak terkontrol dengan perencanaan diet, dan DM yang tidak berhasil dikelola dengan obat antidiabetik oral dosis maksimal atau ada kontraindikasi.

3. Glukosa Darah

Glukosa merupakan suatu monosakarida aldoheksosa yang dalam bentuk D- pada buah dan tanaman lain dan dalam darah hewan normal, juga dalam bentuk terikat dengan glukosida dan di-, oligo-, dan polisakarida; merupakan produk akhir metabolisme karbohidrat dan energi utama makhluk hidup yang dikontrol insulin (Dorland, 2002).

Kadar glukosa serum puasa dalam keadaan normal adalah 70-110 mg/dl. Didefinisikan sebagai hiperglikemia jika kadar glukosa serum puasa lebih tinggi dari 110 mg/dl, sedangkan hipoglikemia jika kadarnya kurang dari 70 mg/dl. Diagnosis DM dapat ditegakkan apabila kadar glukosa darah sewaktu plasma vena atau darah kapiler ≥ 200 mg/dl, kadar glukosa darah puasa plasma vena ≥ 126 mg/dl atau kadar glukosa darah puasa darah kapiler ≥ 110 mg/dl (Gustaviani, 2007).

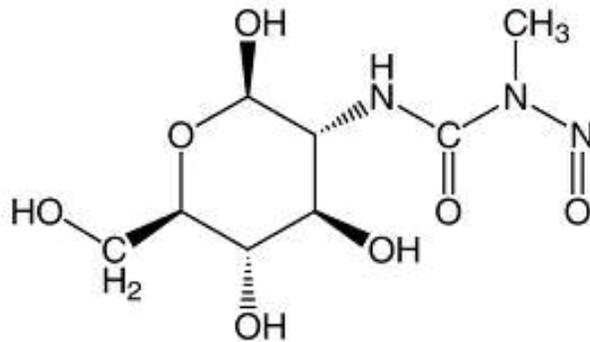
4. Metformin

Biguanida ditemukan pada awal tahun 1959, tergolong ke dalam senyawa antidiabetes dan merupakan obat antidiabetik oral yang tidak menstimulasi pelepasan insulin serta tidak menurunkan kadar gula darah pada orang normal, di samping itu zat ini juga menekan nafsu makan (efek anoreksan) sehingga tidak meningkatkan berat badan, sangat cocok jika diberikan pada pasien DM yang mengalami obesitas (BMI > 27) karena biasanya terdapat resistensi insulin yang tinggi. Kira-kira 80% dari semua pasien DM tipe 2 terlalu gemuk dengan kadar gula tinggi, sampai dengan 17-22 mmol/l (=300-400 mg/100 ml). Biguanida berdaya mempengaruhi kerentanan sel bagi insulin (Tjay dan Rahardja, 2002).

Metformin merupakan derivat-dimetil dari kelompok biguanida yang berkhasiat memperbaiki sensitivitas insulin, terutama menghambat pembentukan glukosa dalam hati, serta menurunkan kolesterol-LDL dan trigliserida (U.K. Prospective Diabetes study, 1998). Resorpsinya dari usus tidak lengkap, BA-nya 50-60%, PP-nya rendah. Praktis tidak dimetabolisir dan diekskresikan utuh lewat kemih. Plasma $t^{1/2}$ -nya 3-6 jam (Tjay dan Rahardja, 2002). Daya kerja supresi produksi dan penyerapan glukosa menyebabkan fluktuasi gula darah menjadi lebih kecil dan nilai rata-ratanya menurun, sehingga dapat digunakan pada diabetes tipe 2 jika diet tunggal tidak mencukupi. Dosis biasanya 3 dd 500 mg atau 2 dd 850 mg d.c.

5. *Streptozotocin (STZ)*

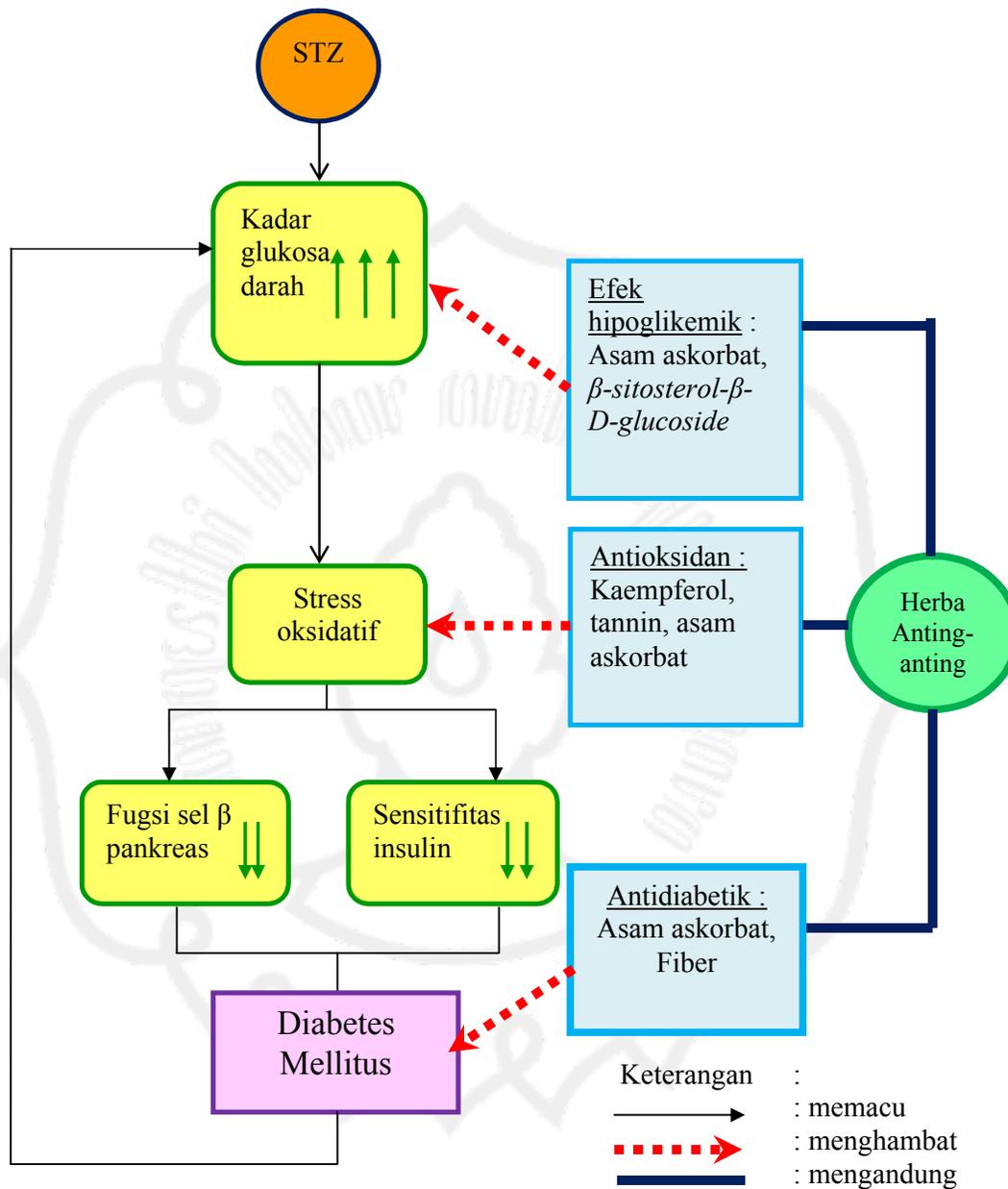
Streptozotocin memiliki rumus kimia (2-deoxy-2(3-(methyl-3-nitrosoureido)-D-glucopyranose)) disintesis oleh *Streptomyces acrhomogenes* (Szkudelski, 2001) dan sering digunakan sebagai induksi *insulin-dependent* dan *non-insulin-dependent diabetes mellitus* (IDDM dan NIDDM) pada hewan uji karena selektif merusak sel β pankreas (Pathak *et al.*, 2008). *Streptozotocin* bekerja langsung pada sel β pankreas, dengan aksi sitotoksiknya dimediasi oleh *reactive oxygen species* (ROS) sehingga dapat digunakan sebagai induksi DM. *Streptozotocin* masuk ke sel β pankreas melalui *glucose transporter* (GLUT2) dan akan menyebabkan alkilasi DNA. Alkilasi atau masuknya gugus metil dari STZ ke dalam molekul DNA ini akan menyebabkan kerusakan fragmentasi DNA (Elsner *et al.*, 2000). *Protein glycosylation* diduga sebagai faktor kerusakan yang utama.



Gambar 2.2. Struktur kimia *Streptozotocin* (Lenzen, 2008)

B. Kerangka Pemikiran

1. Kerangka konseptual



Gambar 2.3. Skema Kerangka Konseptual

2. Kerangka teoritis

Injeksi STZ dengan dosis yang tepat pada mencit jantan dewasa dapat menyebabkan kerusakan sel β pankreas dan menginduksi DM dalam 2-4 hari (Akbarzadeh *et al.*, 2007). Diagnosis DM dapat ditegakkan apabila dalam 2-4 hari *post* induksi STZ kadar glukosa darah sewaktu dalam plasma ≥ 200 mg/dL (Gustaviani, 2007). Kemampuan diabetogenik STZ melalui mekanisme perusakan sel β pankreas.

Nekrosis sel β pankreas menghambat produksi dan sekresi insulin sehingga pada akhirnya dapat meningkatkan kadar glukosa darah. *Streptozotocin* masuk ke dalam sel β pankreas melalui GLUT2 dan menyebabkan alkilasi DNA (Pathak *et al.*, 2008). Kerusakan DNA yang diinduksi STZ akan mengaktifkan *poly ADP-ribosylation*. Proses ini akan mengurangi NAD^+ , selanjutnya dapat mengurangi ATP dan pada akhirnya menghambat sekresi dan menurunkan sintesis insulin (Szkudelski, 2001). STZ dalam mekanisme kerjanya lebih lanjut membebaskan sejumlah NO yang menghambat aktivitas *aconitase* dan berperan dalam kerusakan DNA (Pathak *et al.*, 2008).

Pada penderita DM akan terjadi peningkatan kadar glukosa darah (hiperglikemia) karena glukosa yang diserap oleh usus (dari makanan) kemudian masuk ke dalam darah tidak dapat dipindahkan ke dalam sel otot, ginjal, adiposit, dan tidak dapat diubah menjadi glikogen dan lemak. Keadaan tersebut terjadi akibat adanya kekurangan sekresi dan atau kerja insulin serta *glucose carrier* (pengangkut glukosa ke dalam sel) sehingga banyak glukosa yang tertimbun dalam darah atau terjadi hiperglikemia

(Santoso, 2001). Keadaan hiperglikemia, nekrosis sel β pankreas, dan penurunan sintesis insulin kemudian akan memperparah stress oksidatif yang terjadi pada pasien DM sehingga dapat menyebabkan terjadinya kerusakan sel dan jaringan yang akan menyebabkan terjadinya komplikasi vaskuler DM (Cnop *et al.*, 2005).

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit dengan komponen stres oksidatif. Stres oksidatif merupakan hasil dari ketidakseimbangan antara prooksidan (*reactive oxygen species*) dan antioksidan. *Reactive oxygen species* (ROS) adalah radikal bebas dan senyawa yang mudah membentuk radikal bebas yang cenderung reaktif bereaksi dengan senyawa lain. Di dalam tubuh, ROS cenderung bereaksi dengan jaringan sehingga menimbulkan reaksi berantai yang menimbulkan kerusakan jaringan. Pada DM mudah sekali terjadi pembentukan ROS yang berlebihan.

Kadar glukosa darah yang tinggi memiliki peran yang besar terhadap terjadinya stres oksidatif yang akan menimbulkan glikosilasi dan oksidasi dari protein intraseluler, termasuk protein yang berperan dalam regulasi gen transkripsi. Selain itu, stres oksidatif juga memberi kontribusi nyata pada kerusakan fungsi sel β pankreas dan resistensi insulin (Arifin dan delvita, 2007). Munculnya stres oksidatif pada DM terjadi melalui tiga mekanisme, yakni glikasi nonenzimatik pada protein, jalur poliol sorbitol (aldosa reduktase), dan autooksidasi glukosa. Perubahan status oksidatif itu ditandai dengan perubahan aktivitas antioksidan endogen serta

meningkatnya kerusakan biomolekul secara oksidatif. Oleh karena itu diperlukan antioksidan eksogen sebagai penghambat kerusakan oksidatif di dalam tubuh. Antioksidan eksogen tersebut dapat berupa vitamin C, vitamin E, dan *glutathion* (Setiawan dan Suhartono, 2005).

Herba Anting-anting memiliki komponen farmakologis berupa *fiber* dan asam askorbat yang memiliki efek antidiabetik dan *β -sitosterol- β -D-glucoside* dengan efek hipoglikemik. Kedua efek tersebut dapat menurunkan kadar glukosa darah dan akan menurunkan risiko terjadinya stres oksidatif pada sel dan jaringan. Antioksidan seperti asam askorbat, kaempferol, dan tannin dapat menghambat terjadinya stres oksidatif. Berdasarkan uraian kandungan aktif herba Anting-anting tersebut, maka diharapkan herba Anting-anting dapat dikembangkan sebagai fitofarmaka yang nantinya dapat diolah menjadi bahan yang lebih mudah dimanfaatkan terutama sebagai terapi DM.

C. Hipotesis

Ekstrak herba anting-anting (*Acalypha australis* L.) menurunkan kadar glukosa darah Mencit Balb/C induksi *Streptozotocin*.

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Jenis Penelitian

Penelitian yang dilakukan adalah penelitian eksperimental laboratorik dengan rancangan penelitian *pre and post test control group design*.

B. Lokasi Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Biokimia dan Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta (UNS).

C. Subjek penelitian

Mencit Balb/C jantan, sehat dan mempunyai aktivitas normal, tidak kawin, berumur kira-kira 4-6 minggu dengan berat kira-kira 20-30 gram. Mencit diperoleh dari UD. Wistar, Dadapan, Jl Parangtritis Km 8, Yogyakarta.

D. Teknik Sampling

Pengambilan sampel penelitian dilakukan secara *purposive sampling*, setelah dilakukan induksi STZ dan pengukuran kadar GDS dan mencit dengan kadar GDS < 200 mg/dl dipisahkan (*exclude*) kemudian dilanjutkan *simple random sampling* untuk membagi subyek menjadi dua kelompok, yaitu :

Kelompok I : Kelompok mencit yang diberi metformin dosis 1,3 mg/mencit/hari

Kelompok II : Kelompok mencit yang diberi ekstrak herba Anting-anting dosis 1000 mg/kgBB/hari

E. Besar Sampel

Jumlah sampel ditentukan dengan menggunakan rumus sampel tidak berpasangan, dengan perhitungan sebagai berikut:

$$n = 2 \left[\frac{(Z\alpha \times s)}{d} \right]^2$$

Keterangan :

$Z\alpha$: 1,960 (merupakan suatu ketetapan)

s : simpangan baku pada dua kelompok

d : tingkat ketepatan absolut dari beda rerata

Karena insidensi belum diketahui, maka nilai s dianggap sama dengan nilai d .

Banyaknya sampel yang diperlukan, menurut rumus sampel tidak berpasangan :

$$\begin{aligned} n &= 2 (1,960)^2 \\ &= 2 (3,8416) \\ &= \pm 8 \end{aligned}$$

(Arief, 2004)

Jumlah sampel lebih kurang sama dengan 8 ekor mencit tiap kelompok. Dalam penelitian ini, setiap kelompok terdiri dari 8 ekor mencit, sehingga banyaknya sampel telah memenuhi.

F. Hewan Uji Induksi *Streptozotocin*

Mencit Balb/C diadaptasikan selama satu minggu, untuk menginduksi peningkatan glukosa darah, mencit dipuasakan 12-24 jam kemudian diinjeksi STZ

yang diencerkan dalam *citrate buffer* (100 mM asam sitrat dan 100 mM Na sitrat pada pH 4,5) dengan dosis 65 mg/kgBB secara *i.p.* Hanya mencit dengan kadar glukosa darah ≥ 200 mg/dL yang digunakan dalam penelitian ini.

G. Identifikasi Variabel

1. Variabel bebas : ekstrak herba Anting-anting (*Acalypha australis L.*)
Skala variabel : nominal
2. Variabel terikat : Kadar glukosa darah mencit Balb/C jantan
Skala variable : numerik
3. Variabel luar
 - a. Dapat dikendalikan : makanan, minuman, faktor genetik, jenis kelamin, usia, dan berat badan.
 - b. Tidak dapat dikendalikan : kondisi psikologis (stres), hormonal, penyakit hati dan pankreas, kualitas ekstrak herba Anting-anting.

H. Definisi Operasional Variabel

1. Ekstrak anting-anting

Ekstrak herba Anting-anting diperoleh dari herba Anting-anting (*Acalypha australis L.*) yang dikeringkan, dihaluskan, kemudian diekstraksi dengan cairan penyari etanol 70%. Ekstraksi dilakukan dengan metode *perkolasi*, ekstrak dibuat di Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu Universitas Gadjah Mada (LPPT UGM) Yogyakarta. Pemberian ekstrak anting-anting secara peroral dengan dosis 1000 mg/kgBB. Bila setiap mencit mempunyai berat 30 gram, maka:

$$\text{Dosis 1 ekor mencit} = \frac{1000 \text{ mg}}{1000 \text{ gramBB}} \times 30 \text{ gramBB} = 30 \text{ mg}$$

Karena volume cairan maksimal yang dapat diberikan per oral pada mencit adalah 1 ml/20 grBB (Ngatidjan,1991), disarankan takaran pemberian tidak melebihi setengah kali volume maksimalnya. Oleh karena itu dilakukan pengenceran ekstrak, dengan rincian 60 gram ekstrak dilarutkan dalam 300 ml aquades.

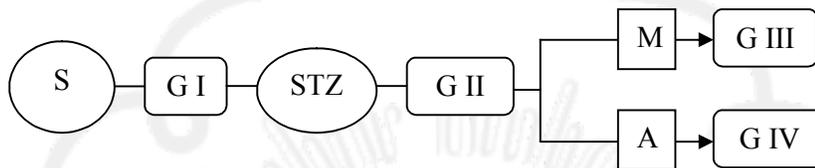
$$\begin{aligned} \text{Pengenceran ekstrak} &= \frac{60 \text{ g ekstrak}}{300 \text{ ml aquades}} = \frac{60.000 \text{ mg ekstrak}}{300 \text{ ml aquades}} \\ &= 200 \text{ mg ekstrak dalam 1 ml larutan} \end{aligned}$$

Atau dengan kata lain 1 ml larutan mengandung 200 mg ekstrak. Bila dosis tiap mencit adalah 30 mg maka volume ekstrak yang diberikan adalah 0,15 ml tiap mencit setiap hari.

2. Kadar glukosa darah

Kadar glukosa darah hewan uji diukur dengan menggunakan *Blood Glucose Test Meter* (GlucodrTM). Darah didapat dari pengambilan darah pembuluh darah ekor mencit.

I. Rancangan Penelitian



Gambar 3.1. Rancangan Penelitian

Keterangan :

- S : Sampel hewan uji (16 ekor)
- G I : Pengukuran kadar GDS normal
- STZ : Induksi *Streptozotocin* dosis 65 mg/kgBB *i.p*
- G II : Pengukuran kadar GDS *post* induksi STZ
- M : Kelompok perlakuan Metformin
- A : Kelompok perlakuan ekstrak herba Anting-anting
- G III : Pengukuran GDS setelah pemberian Metformin
- G IV : Pengukuran GDS setelah pemberian ekstrak herba Anting-anting

J. Alat dan Bahan yang Digunakan

1. Alat-alat yang digunakan :

- a. Kandang hewan uji beserta kelengkapan pemberian pakan dan minum
- b. Gelas dan labu ukur
- c. S spuit injeksi *tuberculin*
- d. Sonde mencit
- e. *Blood glucose stick meter* GlucodrTM
- f. Timbangan elektrik

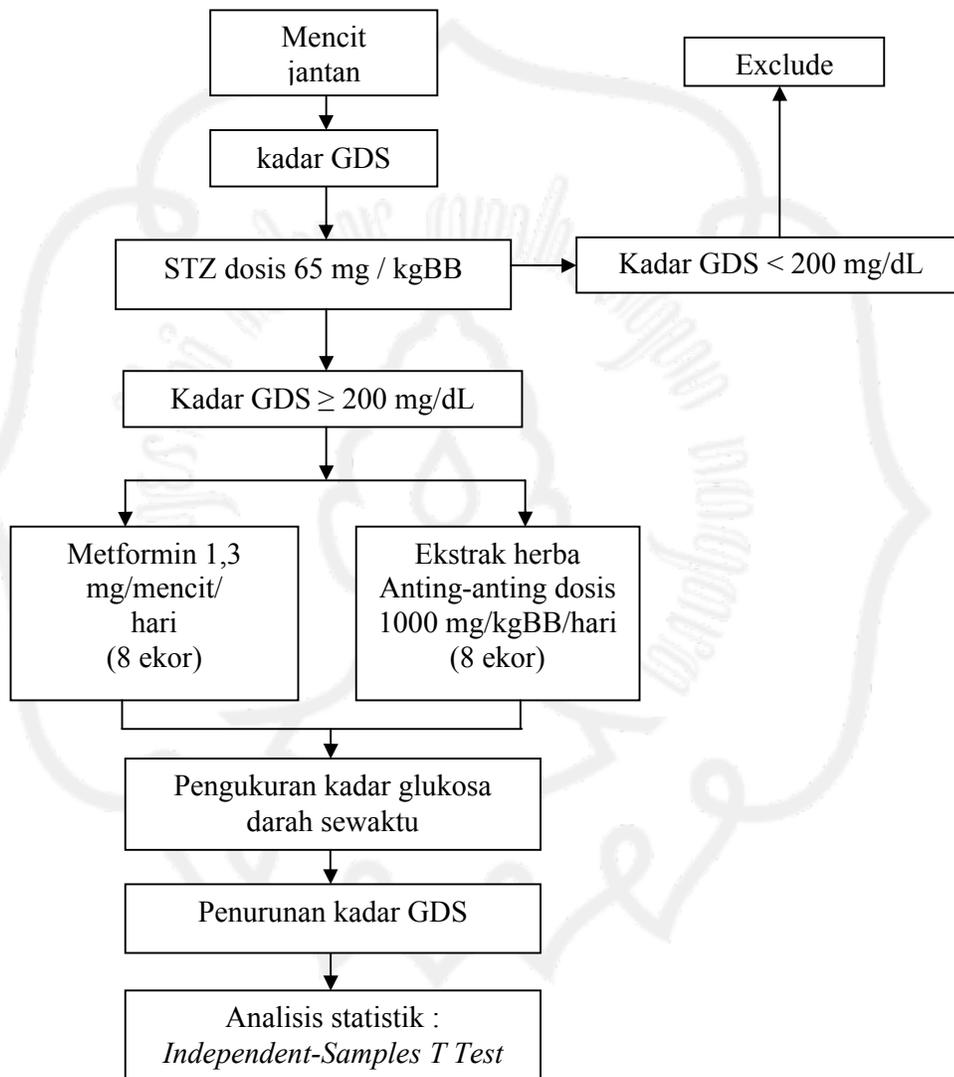
2. Bahan-bahan yang digunakan :

- a. *Streptozotocin* (STZ)
- b. Ekstrak anting-anting
- c. Aquadest
- d. Metformin
- e. *Broiller I*
- f. *Buffer* sitrat

K. Alur Penelitian

1. Kandang mencit disiapkan.
2. Mencit diadaptasikan dengan lingkungan selama ± 3 hari.
3. Mencit sebanyak 16 ekor diukur kadar GDS kemudian dicatat sebagai kadar GDS awal.
4. Kemudian dilakukan induksi STZ dosis 65 mg/kgBB yang dilakukan dua kali dengan selang waktu induksi lima hari kemudian diukur GDS ± 2 hari setelah induksi STZ. Mencit dengan kadar GDS < 200 mg/dl dipisahkan (*exclude*) selanjutnya dikelompokkan secara *simple random sampling* menjadi 2 kelompok, masing-masing kelompok 8 ekor mencit.
 - a. Kelompok 1 diberi diet standard dan diberi metfomin dosis 1,3 mg/kgBB/hari (Rao dan Nammi, 2006).
 - b. Kelompok 2 diberi diet standard dan diberi ekstrak anting-anting dengan dosis 1000 mg/mencit peroral setiap hari.

5. Pemeriksaan glukosa darah untuk menilai penurunan kadar GDS mencit dilakukan pada hari kelima belas, satu hari setelah akhir penelitian yang dilakukan sekitar 14 hari.



Gambar 3.2. Skema Alur Penelitian

L. Penentuan Dosis

1. *Streptozotocin* (STZ)

Induksi dilakukan dengan pemberian *i.p* STZ dalam 0.15 M NaCl dan 100 mM buffer sitrat pH 4.5 (Nakhaee, 2009). Penelitian yang dilakukan oleh Arora *et.al* (2009) menggunakan dosis tunggal STZ 180 mg/kgBB dapat menginduksi DM tipe I sedangkan dosis STZ 40 mg/kgBB yang diberikan selama 5 hari berturut-turut dapat menyebabkan DM tipe II. Pada penelitian lain juga digunakan dosis tunggal STZ 240 mg/kgBB dapat menginduksi DM tipe I pada mencit (Nacci *et.al*, 2009).

Pada penelitian kami ini digunakan STZ sebanyak 500 mg yang dilarutkan dalam 50 ml buffer sitrat 0,02 M sehingga 1 ml larutan mengandung 10 mg STZ. Dosis STZ yang digunakan tidak mengacu pada penelitian yang telah ada, namun peneliti menggunakan dosis 65 mg/kgBB yang diberikan dua kali dengan selang waktu 5 hari. Bila berat mencit rata-rata adalah 30 gram, maka dibutuhkan 1,95 mg STZ untuk setiap ekor mencit. Jika 1 ml larutan mengandung 10 mg STZ, maka induksi *i.p* memerlukan 0,195 ml larutan.

2. Metformin

Berdasarkan tabel konversi perhitungan dosis untuk berbagai hewan uji dari berbagai spesies dan manusia, maka konversi dosis manusia dengan berat badan 70 kg pada mencit dengan berat badan 20 g adalah 0,0026 (Ngatidjan, 1991). Dosis metformin yang digunakan untuk orang dewasa adalah 500 mg/hari, dengan demikian perhitungan dosis untuk mencit 20 gram adalah

(500mg x 0,0026), sehingga tiap mencit mendapatkan metformin sebanyak 1,3 mg/mencit/hari. Karena pemberian metformin dilakukan peroral, maka perlu dilakukan pelarutan, 26 mg metformin dilarutkan dalam 2 ml aquades. Bila dosis tiap mencit adalah 1,3 mg maka volume metformin yang diberikan adalah 0,1 ml tiap mencit setiap hari.

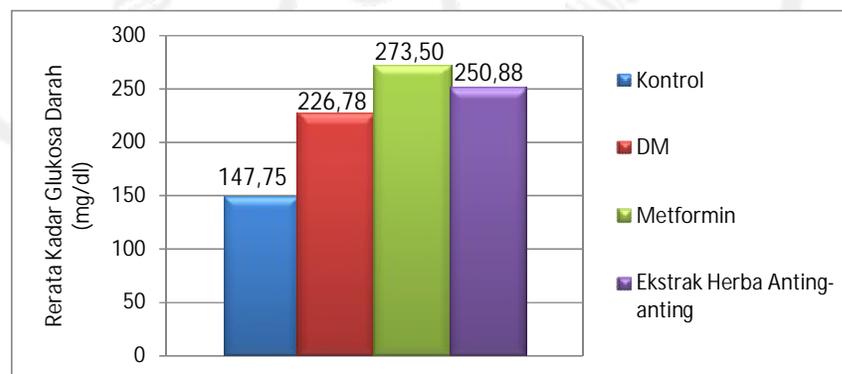
M. Teknik Analisis Data

Data yang diperoleh dianalisis secara statistik menggunakan program *Statistical Products and Service Solutions (SPSS) for Windows Release 18.0* (Morgan *et al.*, 2001) dan $p < 0,05$ dipilih sebagai tingkat minimal signifikansinya. Karena kelompok yang akan diuji adalah dua kelompok, maka digunakan uji statistik *Independent-Samples T test* dengan syaratnya yaitu data yang dimiliki terdistribusi normal (Sopiyudin, 2008).

HASIL PENELITIAN

A. Hasil Penelitian

Pengukuran kadar GDS dilakukan pada awal penelitian, setelah diinduksi STZ, setelah hewan uji dikelompokkan, dan 14 hari setelah diberi perlakuan, sehingga diperoleh rerata kadar GDS normal sebesar 147,75 mg/dl, setelah diinduksi STZ rerata GDS meningkat menjadi 226,78 mg/dl, hewan uji ini kemudian dibagi menjadi kelompok metformin dengan rerata kadar GDS sebelum perlakuan sebesar 273,5 mg/dl dan kelompok ekstrak herba Anting-anting sebelum perlakuan sebesar 250,88 mg/dl. Setelah diberi perlakuan kadar GDS mengalami penurunan, masing-masing sebesar 145,87 mg/dl untuk kelompok metformin dan 144,62 mg/dl untuk kelompok ekstrak herba Anting-anting.



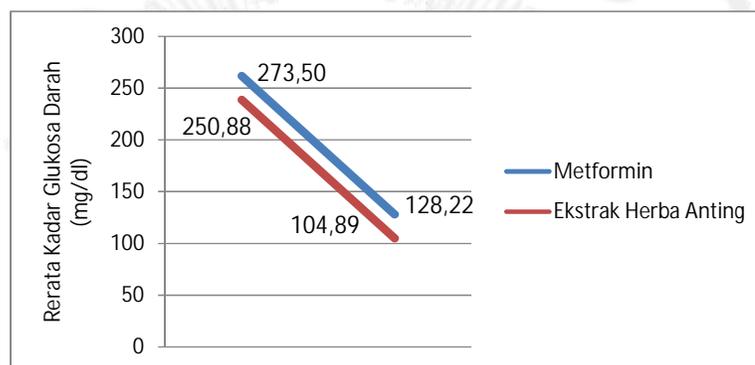
Gambar 4.1. Histogram Rerata Kadar GDS normal, DM, metformin pretes, dan ekstrak herba Anting-anting pretes.

Setelah dilakukan perlakuan pada kelompok metformin dan herba Anting-anting maka didapatkan hasil rerata penurunan kadar GDS seperti yang dapat dilihat dalam tabel 4.1 dan gambar 4.2 berikut :

Tabel 4.1 . Rerata Penurunan Kadar Glukosa Darah Sewaktu

Kelompok	Penurunan Kadar GDS
Metformin	145,87 ± 50,22
Ekstrak herba Anting-anting	144,62 ± 60,48

Sumber : Data Primer, 2010



Gambar 4.2. Grafik Rerata Penurunan Kadar GDS Pretes-Postes Kelompok Perlakuan Metformin dan Ekstrak Herba Anting-anting

Pada penelitian pengaruh ekstrak herba Anting-anting (*Acalypha australis* L.) terhadap kadar glukosa darah mencit Balb/C induksi *Streptozotocin* ini didapatkan rata-rata kadar GDS mencit Balb/C sebelum diberi perlakuan sebesar $147,75 \pm 14,21$ mg/dl. Setelah dilakukan induksi STZ dosis 65 mg/kgBB yang diberikan dua kali dalam selang waktu 5 hari dalam larutan *buffer* sitrat, kemudian dua hari kemudian dilakukan pengukuran kadar GDS, mencit dengan kadar GDS < 200 mg/dl dipisahkan (*exclude*).

Dari pengukuran kadar GDS tersebut didapat rerata peningkatan kadar GDS pada 16 ekor hewan uji sebesar $226,78 \pm 49,28$ mg/dl. Setelah itu dilakukan pengambilan sampel secara *simple random sampling* untuk membagi menjadi dua kelompok, yaitu kelompok perlakuan metformin dan ekstrak herba Anting-anting. Dapat dilihat pada gambar 4.1 bahwa rerata awal kadar GDS kelompok metformin adalah sebesar $273,50 \pm 54,03$ mg/dl, sedangkan kelompok ekstrak herba Anting-anting sebesar $250,88 \pm 64,43$ mg/dl. Selanjutnya kedua kelompok tersebut diberi metformin dosis 1,3 mg/mencit/hari dan ekstrak herba Anting-anting dosis 1000 mg/kgBB/hari peroral yang diberikan dengan teknik sonde. Dapat dilihat pada tabel 4.1 di atas selisih kadar GDS setelah diberi perlakuan dan sebelum perlakuan. Tiap-tiap kelompok perlakuan mengalami perubahan kadar GDS setelah diberi perlakuan.

B. Analisis Data

Untuk melihat tingkat perubahan kadar GDS tersebut maka dilakukan analisis data menggunakan uji statistik *Independent-Samples T Test* (uji *t*) karena penelitian ini merupakan penelitian dengan variabel numerik dengan dua kelompok perlakuan yang berbeda. Uji *t* dapat dilakukan jika data yang diperoleh memenuhi syarat uji *t*, yaitu distribusi data harus normal dengan varians data dapat sama atau berbeda, jika syarat tersebut terpenuhi, maka dapat dilakukan uji *t* menggunakan program *SPSS for Windows Release 18.0* dan $p < 0,05$ dipilih sebagai tingkat minimal signifikansinya.

Tabel 4.2. Hasil Uji Normalitas dan Uji T

Variabel	<i>p</i>
Kelompok metformin vs ekstrak herba Aning-anting	0,965

Berdasarkan uji normalitas *Shapiro-wilk* karena jumlah sampel kurang dari 50 didapatkan nilai signifikansi untuk selisih kadar GDS masing-masing kelompok sebesar $p = 0,58$ untuk kelompok metformin dan $p = 0,29$ untuk kelompok herba Aning-anting, sehingga dapat diambil kesimpulan bahwa distribusi kedua kelompok tersebut adalah normal. Oleh karena nilai $p > 0,05$, maka dapat ditarik kesimpulan bahwa syarat uji *t* terpenuhi sehingga uji *t* dapat dilakukan. Selanjutnya dilakukan interpretasi uji *t*, pada kotak *Levene's test* (uji hipotesis yang digunakan untuk menguji varians) nilai *sig* = 0,697 sehingga data kedua kelompok adalah sama.

Kesamaan varians tidak menjadi syarat mutlak sehingga tidak akan berpengaruh pada analisis statistik dengan uji *t*. Tetapi, karena varians kedua kelompok adalah sama maka untuk melihat hasil uji *t* homogenitas diperhitungkan, sehingga digunakan hasil pada baris pertama (*equal variances assumed*). Angka signifikansi pada baris pertama adalah 0,965 dengan perbedaan rerata (*mean difference*) sebesar -1,25, nilai Interval Kepercayaan (IK) 95% adalah antara -60,86 sampai 58,36. Pada nilai Interval Kepercayaan ini tidak tercakup nilai 0 (nol) sehingga nilai yang didapatkan tidak bermakna secara statistik. Karena nilai $p > 0,05$ maka dapat disimpulkan tidak terdapat perbedaan rerata kadar GDS yang bermakna secara statistik pada kelompok perlakuan metformin dosis 1,3

mg/mencit/hari dan kelompok perlakuan ekstrak herba Anting dosis 1000 mg/kgBB/hari.



BAB V

PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan melihat pengaruh pemberian ekstrak herba Anting-anting terhadap kadar glukosa darah sewaktu mencit Balb/C induksi Streptozotocin. Sampel penelitian ini mencit Balb/C jantan usia 4-6 minggu yang diinduksi STZ untuk meningkatkan kadar GDS karena selektif merusak sel β pankreas (Pathak *et al.*, 2008). *Streptozotocin* bekerja langsung pada sel β pankreas, dengan aksi sitotoksiknya dimediasi oleh *reactive oxygen species* (ROS) sehingga dapat digunakan sebagai induksi DM. *Streptozotocin* masuk ke sel β pankreas melalui *glucose transporter* (GLUT2) dan akan menyebabkan alkilasi DNA. Alkilasi atau masuknya gugus metil dari STZ ke dalam molekul DNA ini akan menyebabkan kerusakan fragmentasi DNA (Elsner *et al.*, 2000). Pemberian STZ dengan dosis 65 mg/kgBB sebanyak dua kali dalam selang waktu lima hari dapat menginduksi terjadinya DM tipe 1 pada mencit Balb/C yang digunakan pada penelitian ini.

Fungsi kerja STZ ini salah satunya juga dipengaruhi oleh pengenceran dan penyimpanannya. Streptozotocin murni bersifat basa, setelah diencerkan dengan *buffer* sitrat maka akan bersifat asam dengan pH antara 3,5-4,5. Setelah dilakukan pengenceran, maka STZ harus disimpan dalam pendingin ($2-8^{\circ}\text{C}$) dan dijauhkan dari sinar matahari. Apabila disimpan dalam suhu kamar, maka harus segera digunakan dalam waktu 12 jam (Akbarzadeh *et al.*, 2007). Metformin sebagai obat anti diabetik dipilih sebagai terapi pembanding ekstrak herba Anting-anting karena daya kerja metformin menurunkan produksi dan penyerapan glukosa sehingga menyebabkan fluktuasi gula darah menjadi lebih kecil dan nilai rata-ratanya menurun (Tjay dan Rahardja, 2002).

Penurunan kadar GDS ini kemungkinan besar disebabkan oleh komponen farmakologis herba Anting-anting berupa *fiber* dan asam askorbat yang memiliki efek antidiabetik dan β -sitosterol- β -D-glucoside dengan efek hipoglikemik. Kedua efek tersebut dapat menurunkan kadar glukosa darah dan akan menurunkan risiko terjadinya stres oksidatif pada sel dan jaringan sehingga diharapkan herba Anting-anting dapat dikembangkan sebagai fitofarmaka terapi alternatif bagi DM.

Berdasarkan hasil penelitian, mekanisme kerja herba Anting-anting kemungkinan besar serupa dengan metformin, yaitu melalui stimulasi sel β pankreas yang masih berfungsi untuk meningkatkan pelepasan insulin sehingga dapat digunakan sebagai pilihan terapi pada DM tipe 2 dimana sel-sel β masih bekerja cukup aktif. Pada penelitian ini, pemberian ekstrak herba Anting-anting dapat menurunkan kadar GDS mencit dengan DM tipe 1 kemungkinan karena pada kondisi ini sel β pankreas yang berfungsi masih cukup sehingga produksi insulin belum terlalu terganggu. Kerusakan ini dapat menjadi lebih parah dengan penambahan waktu penelitian karena luasnya komplikasi pada DM berkorelasi dengan konsentrasi glukosa darah sehingga glukosa berlebih diduga menjadi penyebab utama kerusakan jaringan (Rahbani-Nobar, 1999). Fenomena ini dapat disebabkan oleh kemampuan hiperglikemia secara *in vivo* dalam modifikasi oksidatif berbagai substrat. Selain itu, hiperglikemia juga terlibat dalam proses pembentukan radikal bebas (Droge, 2002). Hiperglikemia yang terjadi pada DM menyebabkan autooksidasi glukosa, glikasi protein, dan aktivasi jalur metabolisme poliol yang selanjutnya mempercepat pembentukan senyawa oksigen reaktif. Pembentukan senyawa oksigen reaktif tersebut dapat meningkatkan modifikasi

lipid, DNA, dan protein pada berbagai jaringan (Ueno, 2002). Modifikasi molekuler pada berbagai jaringan tersebut mengakibatkan ketidakseimbangan antara antioksidan protektif (pertahanan antioksidan) dan peningkatan produksi radikal bebas yang berakhir pada kerusakan oksidatif. Seperti terlihat pada hasil penelitian D'avila *and* Martinez (2004) bahwa selama empat minggu setelah induksi STZ 65 mg/kgBB mencit tetap mengalami hiperglikemi. Sepanjang penelitian ini dilakukan dapat terlihat perburukan kondisi dengan memantau kadar GDS, kadar kolesterol total, dan kreatinin klirens selama 24 jam.

Dalam pelaksanaan penelitian ini terdapat beberapa kekurangan dan keterbatasan, antara lain :

1. Dosis efektif yang dibutuhkan untuk mendapatkan hasil yang optimal belum diketahui.
2. Waktu penelitian yang kurang lama sehingga sel β pankreas belum sepenuhnya mengalami kerusakan.
3. Penggunaan STZ yang telah diencerkan dan disimpan jauh sebelum waktu induksi dilakukan.

BAB VI

SIMPULAN DAN SARAN

A. Simpulan

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak herba Anting-anting (*Acalypha australis* L.) dosis 1000 mg/kgBB/hari selama dua minggu menurunkan kadar GDS mencit Balb/C sebanding dengan metformin.

B. Saran

Mengingat masih banyaknya keterbatasan dan kekurangan dalam penelitian ini, maka diperlukan penelitian lebih lanjut yang hendaknya merupakan penelitian serupa dengan beberapa perbaikan, yaitu :

1. Ekstrak herba Anting-anting yang diberikan dibuat dalam beberapa dosis sehingga dapat dilihat dosis efektif yang dapat diberikan sehingga tercapai hasil yang maksimal.
2. Penelitian dilakukan dalam waktu yang lebih panjang sehingga dapat diamati lebih jauh efek ekstrak herba Anting-anting terhadap kadar GDS mencit.
3. Perbaikan penyimpanan bahan dan ketelitian dalam menentukan satuan yang tepat untuk tiap-tiap kadar yang diukur maupun diamati, sebaiknya pembacaan hasil dilakukan beberapa pengamat untuk meminimalisasi nilai yang diukur menjadi subyektif.

DAFTAR PUSTAKA

- Akbarzadeh A, Norouzian D, Mehrabi MR, Jamshidi S, Farhangi A *et al.* 2007. Induction of Diabetes by Streptozotocin in Rats. *Indian Journal of Chemical Biochemistry* 22 (2):60-64.

- Altman DG. 1999. *Practical Statistics for Medical Research*. London: Chapman&Hall, pp: 213-15.
- American Diabetes Association. 2008. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 31 (Supl 1).
- Arief MTQ. 2004. *Pengantar Metodologi Penelitian untuk Ilmu Kesehatan*. Klaten : Team CSGF, hal:132.
- Arif M, Kuspuji T, Rakhmi S, Wahtu IW, Wiwiek S, Anantha DT *et al.* 2001. *Kapita Selekta Kedokteran*. Edisi ke-3. Jakarta : Media Aesculapius, hal:581-6.
- Arifin H, *and* Delvita V. 2007. Pengaruh Pemberian Vitamin C terhadap Fetus pada Mencit Diabetes. *Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi* 12 (1): 32-40.
- Arora S, Ojha SK, *and* Vohora D. 2009. Characterisation of Streptozotocin Induced Diabetes Mellitus in Swiss Albino Mice. *Global J. Pharmacol* 3 (2): 81-84.
- Australian Plant Name Index. 2010. *Acalypha indica* var. *australis* F.M.Bailey Dalam: *Integrated Botanical Information System (IBIS)*. http://www.anbg.gov.au/cgi-bin/apni?taxon_id=18211 (09 Maret 2010).
- Balakrishnan N, Panda AB, Raj NR, Shrivastava A, *and* Prathani R. 2009. The Evaluation of Nitric Oxide Scavenging Activity of *Acalypha Indica* Linn Root. *Asian J. Research Chem* 2(2): 148-50.
- Byrne. 2009. *Flora Base The Western Australian Flora*. <http://florabase.dec.wa.gov.au/science/timage/4269ic1.jpg> (01 Maret 2010).
- Cnop M, Welsh N, Jonas JC, Lenzen S, *and* Eizirik DL. 2005. Mechanisms of Pancreatic Cell Death in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Diabetes Vol.54* (Supl.2).

- D'ávila-Esqueda ME, and Martínez-Morales F. 2004. Pentoxifylline Diminishes the Oxidative Damage to Renal Tissue Induced by Streptozotocin in the Rat. *Experimental Diab Res* 5:245-251.
- Dalimartha S. 1999. *Atlas Tumbuhan Obat Indonesia*. Jilid II. Jakarta : Trubus Agri Widya, pp:123-5.
- Duke JA. 2009. *List of chemicals of Acalypha australis L. In; Phytochemical and Ethnobotanical Databases*. <http://sun.ars-grin.gov:8080/npgspub/xsql/plantdisp.xsql?taxon=406> (27 Februari 2010).
- Dorland WA. 2002. *Kamus Kedokteran Dorland*. Edisi ke-29. Jakarta: EGC, p:931.
- Droge W. 2002. Free Radicals in the Physiological Control of Cell Function. *Physiol Rev* 82: 47-95.
- Elsner M, Guldbakke B, Tiedge M, Munday R, and Lenzen S. 2000. Relative Importance of Transport and Alkylation for Pancreatic Beta-cell Toxicity of Streptozotocin. *Diabetologia* 43:1528-33.
- Gustaviani R. 2007. *Diagnosis dan Klasifikasi Diabetes Mellitus*. Dalam : Sudoyo AW., Setiyohadi B., Alwi I., Simadibrata MI. (eds) Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Jilid 3. Edisi 4. Jakarta : Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, pp : 1867, 1857-9.
- Guyton AC, and Hall JE. 1997. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Edisi 9. Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta. pp:1187-1201.
- Harmita, and Radji M. 2005. *Insulin, Glukagon, dan Antidiabetik Oral*. Dalam : Farmakologi dan Terapi. Edisi ke-4. Jakarta : Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, pp:467-77.
- IPTEKnet. 2010. Anting-anting (*Acalypha australis* Linn.) Dalam : Tanaman Obat Indonesia. http://www.iptek.net.id/ind/pd_tanobat/view.php?mnu=2&id=24 (25 Maret 2010)

- Jarald E, Balakrishnan JS, and Chandra JD. 2008. Diabetes and Herbal Medicine. *Iranian Journal of Pharmacology and Therapeutics*. 7:97-106.
- Karam JH. 2001. *Hormon Pankreas dan Obat-obat Antidiabetes*. Dalam : Katzung B. G. (eds) *Farmakologi Dasar dan Klinik*. Edisi 8. Jakarta : EGC, pp : 674-5.
- Ketut. 2010. *Tanaman Obat Indonesia*. http://www.iptek.net.id/ind/pd_tanobat/view.php?mnu=2&id=24 (25 Maret 2010).
- Kritchovsky. 1996. Animal Techniques for Evaluating Hyperglycemic Drugs. *Animal and Clinical Pharmacologic Techniques in Drug Evaluation*. Edited by Nodine, J.H., pp:193-197.
- Kumalaningsih S. 2007. *Antioksidan, Sumber & Manfaatnya*. <http://antioxidantcentre.com/> (01 Maret 2010).
- Lenzen S. 2008. The Mechanisms of Alloxan and Streptozotocin Induced Diabetes. *Diabetologia* 51:216-26.
- Marks BD, Marks DA, and Smith MC. 2000. *Biokimia Kedokteran Dasar*. Cetakan ke-1. Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, pp:480-529.
- Morgan GA, Griego OV, and Gloeckner GW. 2001. SPSS for Windows: An Introduction to Use and Interpretation in Research. *Questia Media America*, pp: 1-7.
- Montgomery RD.1993. *BIOKIMIA: Suatu Pendekatan Berorientasi kasus*. Jilid 2. Gadjah Mada University Press, Yogyakarta, pp:891 - 935.
- Murray RK, Daryl KG, Peter AM, and Viktor WR. 2003. *Biokimia Harper*. Edisi 25. Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, pp:195-205.276 – 283.581-595.
- Murti B. 2007. *Prinsip dan Metode Riset Epidemiologi*. Edisi ke 3. Yogyakarta.

- Nacci C, Tarquinio M, De Benedictis L, Mauro A, Zigrino A, Carratu` MR, Quon MJ *et al.* 2009. Endothelial Dysfunction in Mice with Streptozotocin-induced Type 1 Diabetes Is Opposed by Compensatory Overexpression of Cyclooxygenase-2 in the Vasculature. *Endocrinology* 150(2):849–861.
- Nakhaee A, Bokaeian M, and Savarani M. 2009. Attenuation of Oxidative stress in Streptozotocin-Induced Diabetes Rates by Eucalyptus globulus. *Indian Journal of Clinical Biochemistry* 24 (4): 419-425.
- Ngatidjan. 1991. *Petunjuk Laboratorium Metode Laboratorium dalam Toksikologi*. Pusat Antar Universitas Bioteknologi UGM. Yogyakarta, pp: 94-152.
- Pathak S, Dorfmüller HC, Borodkin VS, and Aalten MF. 2008 . Chemical Dissection of the Link between Streptozotocin, *O*-GlcNAc, and Pancreatic Cell Death. *Pubmed Central J.* August 25; 15(8): 799–807.
- Philippine Medical Plants. 2010. *Acalypha australis* L. Dalam : Maraotong. <http://abchomeopathy.com/r.php/Acal> (09Maret 2010).
- Plantamor. 2008. Anting-anting (*Acalypha australis* L.) Dalam : Informasi Dunia Tumbuhan. <http://www.plantamor.com/index.php?about=yes> (25 Maret 2010).
- Rahbani-Nobar ME, Rahimi-Pour A, Rahbani-Nobar M, Adi-Beig F, Mirhashemi SM. 1999. Total antioxidant capacity, superoxide dismutase and glutathione peroxidase in diabetic patients. *Med J of Islamic Academy of Sciences* 12(4):109-14.
- Santoso BI. (ed). 2001. *Fisiologi Manusia: dari Sel ke Sistem*. Jakarta: EGC, pp: 663-676.
- Setiawan B, and Suhartono E. 2005. Stress Oksidatif dan Peran Antioksidan pada Diabetes Mellitus. *Maj Kedokt Indon* 55, (2):86-91.

- Smith JB, and Mangkoewidjojo S. 1988. *Pemeliharaan, Pembiakan, dan Penggunaan Hewan Percobaan di Daerah Tropis*. UI Press, Jakarta. pp:37-38.
- Sopiyudin MD. 2008. *Statistik untuk Kedokteran dan Kesehatan*. Jakarta: PT. ARKANS Entertainment & Education in Harmony.
- Sotyaningtyas C. 2007. *Sehat & Segar dari Alam*. http://theezayoe.blogspot.com/2007_07_01_archive.html (24 Maret 2009).
- Sugiyanto. 1995. *Petunjuk Praktikum Farmasi*. Edisi 4. Laboratorium Farmakologi dan Taksonomi UGM, Yogyakarta. Hal : 11 – 20.
- Suri R, Rehan AN, and Rosnah O. 2004. *Preliminary Studies on the Analysis of Fatty Acids, Essential Oils and Flavonoids in Acalypha indica L.* J. Trop. Agric. and Fd. Sc. 32(2), pp: 163-9.
- Szkudelski T. 2001. The Mechanism of Alloxan and Streptozotocin Action in B Cells of the Rat Pancreas. *Physiol Res* 50: 536-46.
- Ueno Y, Kizaki M, Nakagiri R, Kamiya T, Sumi H, Osawa T. 2002. Dietary glutathione protects rats from diabetic nephropathy and neuropathy. *J Nutr* 32:897-900.
- UK Prospective Diabetes Study. Tight blood pressure control and risk of macro- and microvascular complications in type 2 diabetes. *BMJ* 1998;317:703-13.
- Tjay TH, and Rahardja K. 2002. *Obat-obat Penting, Penggunaan, dan Efek-efek Sampingnya*. Edisi ke-6. Jakarta : Elex Media Komputindo, pp : 568-9, 582.
- Yunir E, and Soebardi, S. 2007. *Terapi Non Farmakologis pada Diabetes Mellitus*. Dalam : Sudoyo, A. W., Setiyohadi, B., Alwi, I., Simadibrata, M.I (eds) Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Jilid 3. Edisi 4. Jakarta : Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, p : 1864.