

**PERBEDAAN EFEK EKSTRAK ETANOL STEVIA (*Stevia rebaudiana*
Bertoni M.) DIBANDINGKAN MADU TERHADAP PERUBAHAN KADAR
GLUKOSA DARAH TIKUS WISTAR MODEL DIABETIK**

SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Siti Fatimah R

G.0009201

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SEBELAS MARET**

Surakarta

2012 *com user*

PERNYATAAN

Dengan ini menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi, dan sepanjang pengetahuan penulis juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali secara tertulis diacu dalam naskah dan disebutkan dalam daftar pustaka.



Surakarta, 6 Desember 2012

Siti Fatimah R.

G.0009201

ABSTRAK

Siti Fatimah R., G.0009201, 2012. Perbedaan Efek Ekstrak Etanol Stevia (*Stevia rebaudiana Bertoni M.*) Dibandingkan Madu terhadap Perubahan Kadar Glukosa Darah Tikus Wistar Model Diabetik. Skripsi. Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret, Surakarta.

Latar Belakang: Daun Stevia (*Stevia rebaudiana Bertoni M.*) mengandung *steviol*, *stevioside* dan *rebaudioside* berefek meningkatkan sekresi insulin, rasa manis stevia tidak akan berkurang walau dipanaskan. Madu, pemanis alami mengandung beberapa antioksidan seperti *propolis*, *flavonoid* dan vitamin akan mengeliminasi radikal bebas dan secara tidak langsung dapat memperbaiki sel kelenjar pankreas yang memproduksi insulin. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan efek ekstrak etanol stevia dibandingkan madu terhadap perubahan kadar glukosa darah tikus Strain *Wistar* model diabetik.

Metode Penelitian: Penelitian ini bersifat eksperimental laboratorik dengan *pre and post test controlled group design*. Sampel 32 tikus jantan, Strain *Wistar* umur 6-8 minggu, berat badan \pm 200 gram. Teknik sampling yang dipakai adalah *incidental sampling*. Tikus dibagi dalam 4 kelompok, yaitu : Kelompok Kontrol Negatif (KN) : *aquadest*. Kelompok Kontrol Positif (KP) : *Glibenclamide* dosis 0.09 mg/200 g BB. Kelompok perlakuan 1 (P1) : ekstrak etanol stevia dosis 20 mg/200 g BB. Kelompok perlakuan 2 (P2) : madu dosis 2 ml/200 g BB. Data dianalisis menggunakan uji *Repeated ANOVA* atau uji *Friedmann* ($\alpha = 0,05$) dan dilanjutkan uji *Post Hoc Multiple Comparisons* (LSD atau *Wilcoxon*) ($\alpha = 0,05$).

Hasil: Ada perbedaan yang bermakna ($p = 0.002$) dari kadar glukosa darah tikus Strain *Wistar* yang diberi ekstrak etanol stevia dan yang diberi madu. Hasil perbandingan keduanya, ekstrak etanol stevia lebih baik dalam mempengaruhi kadar glukosa darah.

Simpulan: Ada perbedaan yang bermakna dari kadar glukosa darah tikus Strain *Wistar* yang diberi ekstrak etanol stevia dan yang diberi madu dimana ekstrak etanol stevia memiliki efek yang lebih baik dibandingkan madu. Namun, keduanya dapat menurunkan kadar glukosa darah tikus wistar model diabetik.

Kata kunci: ekstrak etanol stevia, madu, aloksan, perubahan kadar glukosa darah.

ABSTRACT

Siti Fatimah R., G0009201, 2012. Difference Effect of Stevia's Ethanol Extract (*Stevia rebaudiana* Bertoni M.) Compare with Honey on Changing of Wistar's Blood Glucose on Diabetic Model. Mini Thesis, Faculty of Medicine, Sebelas Maret University, Surakarta.

Background: Stevia's leaf contains *Steviol*, *Stevioside* and *Rebaudioside* which have effect to increase secretion insulin. Stevia sweetness will not be reduce even if heated. Honey, natural sweetener contains several antioxidant such as *propolis*, *flavonoid* and vitamin. It will eliminates free radicals and indirectly improve pancreas glands cells to produce insulin. This research aims to know the difference effect of stevia's ethanol extract (*Stevia rebaudiana* Bertoni M.) compare with honey on changing of Wistar's blood glucose on diabetic model

Methods: That was experimental research with *pre and post test controlled group design*. Samples were 32 male rats, Wistar Strain, 6-8 weeks old age and weight \pm 200 g. Sampling technique used in this research was *incidental sampling*. Samples were divided into 4 groups : Negative control group : aquadest. Positive control : Glibenclamide dose 0.09 mg/200 g body weight. Treatment Group 1 (P1) : Etanol extract of stevia dose 20 mg/200 g body weight. Treatment Group 2 (P2) : honey dose 2 ml/200 g body weight. Data were analyze using *Repeated ANOVA* or *Friedmann test* ($\alpha = 0.05$) and continue testing with *Post Hoc Multiple Comparison* (LSD or *Wilcoxon*) ($\alpha = 0.05$).

Results: There was a significant difference ($p = 0.002$) on the Wistar's blood glucose which was given stevia's ethanol extract or honey. The comparison of them, resulted stevia's ethanol extract is better to decrease the blood glucose.

Conclusion: There was a significant difference on the wistar's blood glucose which was given stevia's ethanol extract or honey in which stevia's ethanol extract effect more on decreasing the blood glucose than honey. But the both of them are able to decrease the Wistar's blood glucose on diabetic model.

Key words: ethanol extract of stevia, honey, alloxan, changes in blood glucose levels.

PRAKATA

Alhamdulillah rabbil'alam, segala puji bagi Allah SWT atas segala nikmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **“Perbedaan Efek Ekstrak Etanol Stevia (*Stevia rebaudiana Bertoni M.*) Dibandingkan Madu terhadap Perubahan Kadar Glukosa Darah Tikus Wistar Model Diabetik”**. Shalawat dan salam semoga senantiasa tercurah kepada Rasulullah SAW.

Skripsi ini disusun sebagai salah satu syarat kelulusan tingkat sarjana di Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta. Penulis menyadari bahwa skripsi ini tidak lepas dari kerjasama dan bantuan dari berbagai pihak. Untuk itu, penulis menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Dr. Zainal Arifin Adnan, dr., Sp.PD-KR-FINASIM, selaku Dekan FK UNS Surakarta.
2. Muthmainah, dr., M.Kes, selaku Ketua Tim Skripsi FK UNS Surakarta.
3. Kusrini, Dra., M.Si., apt, selaku Pembimbing Utama yang telah memberikan bimbingan, masukan, dan motivasi bagi penulis.
4. Ratih Puspita Febrinasari, dr., M.Sc. selaku Pembimbing Pendamping yang telah memberikan bimbingan, masukan, dan motivasi bagi penulis.
5. Prof. Dr. Muchsin D., dr., SU,AIFO,MARS selaku Penguji Utama yang telah memberikan kritik dan saran demi kesempurnaan penulisan skripsi ini.
6. Bambang Sukilarso S., dr., M.Sc selaku Penguji Pendamping yang telah memberikan kritik dan saran demi kesempurnaan penulisan skripsi ini.
7. Seluruh Staf Laboratorium Histologi dan Bagian Skripsi FK UNS Surakarta yang telah membantu dalam penelitian dan penyusunan skripsi ini.
8. Seluruh Staf B2P2 TOOT yang membantu dalam proses pembelian simplisia
9. Seluruh Staf LPPT-UGM yang membantu dalam proses pembuatan ekstrak.
10. Bapak, Ibu, serta kakakku (Ida, Risa, Ning) dan keponakanku tercinta (Rifa) yang telah memberikan doa, dukungan, semangat, dan motivasi, baik material maupun spiritual.
11. Sahabat-sahabatku (Dahniar, Nurul, Oliv, Asti, Uci, Mas Aji dan Mas Anhar) yang telah memberikan dukungan dan motivasi serta membantu penulis selama pembuatan skripsi ini.
12. Semua pihak yang telah membantu dalam penyusunan skripsi ini.

Penulis menyadari masih banyak kekurangan dalam penelitian dan penyusunan skripsi ini. Kritik dan saran yang membangun sangat penulis harapkan demi perbaikan selanjutnya. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi seluruh pembaca.

Surakarta, 6 Desember 2012

Siti Fatimah R.

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. Rumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian	4
D. Manfaat Penelitian	4
BAB II LANDASAN TEORI	
A. Tinjauan Pustaka.....	5
1. Stevia (<i>Stevia rebaudiana bertonii</i> M.)	5
a. Klasifikasi	5
b. Deskripsi Tanaman.....	6
c. Kandungan Kimia dan Khasiat.....	7
2. Madu	8
a. Asal-Usul Madu	8
b. Cara Pembuatan Madu	9
c. Komponen Madu.....	10
d. Efek Farmakologis Madu	11
3. Glukosa Darah	13
a. Definisi	13
b. Pembentukan Glukosa Darah	14
c. Pengaturan Glukosa Darah	17
4. <i>Diabetes Mellitus</i>	18
a. Definisi	18
b. Epidemiologi	18
c. Etiologi	19
d. Patofisiologi	19
e. Klasifikasi <i>Diabetes Mellitus</i>	21
f. Diagnosis <i>Diabetes Mellitus</i>	22

g. Komplikasi	23
5. <i>Glibenclamide</i>	25
a. Definisi	25
b. Farmakodinamik dan Farmakokinetik	25
c. Efek Samping	26
6. Pengaruh <i>Stevia rebaudiana Bertoni</i> M. terhadap Kadar Glukosa Darah	26
7. Pengaruh Pemberian Madu terhadap Kadar Glukosa Darah	28
B. Kerangka Pemikiran	30
C. Hipotesis	30
BAB III METODE PENELITIAN	
A. Jenis Penelitian	31
B. Lokasi Penelitian	31
C. Subjek Penelitian	31
D. Teknik Sampling	32
E. Identifikasi Variabel Penelitian	32
F. Definisi Operasional Variabel Penelitian	33
G. Alat dan Bahan	36
H. Konversi Dosis	36
I. Cara Kerja	38
J. Rancangan Penelitian	40
K. Teknik Analisis Data Statistik	40
BAB IV HASIL PENELITIAN	
A. Data Hasil Penelitian	42
B. Analisis Data	43
BAB V PEMBAHASAN	45
BAB VI PENUTUP	
A. Simpulan	49
B. Saran	49
DAFTAR PUSTAKA	50
LAMPIRAN	

DAFTAR TABEL

- Tabel 2.1.** Kandungan Zat Gizi Madu per 100 gram
- Tabel 2.2.** Kriteria Diagnosis *Diabetes Mellitus*
- Tabel 4.3.** Rata-Rata Perubahan Kadar Glukosa Darah pada Masing-Masing Kelompok Tikus *Wistar*
- Tabel 4.4.** Ringkasan Hasil Uji Wilcoxon



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Daun *Stevia rebaudiana bertonii* M.

Gambar 2.2. Skema Kerangka Pikir

Gambar 3.3. Skema Langkah dan Rancangan Penelitian

Gambar 4.4. Grafik Rata-Rata Glukosa Darah Tikus *Wistar* Masing-Masing Kelompok



DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1.** Data Glukosa Darah Tikus Wistar
- Lampiran 2.** Dosis Konversi antara Manusia ke Hewan
- Lampiran 3.** Tabel Maksimum Larutan Sediaan untuk Hewan
- Lampiran 4.** Langkah Kerja Proses Ekstraksi Daun Stevia dengan metode Maserasi.
- Lampiran 5.** Hasil Uji Statistik untuk Perubahan Kadar Glukosa Darah Tikus Wistar
- Lampiran 6.** Gambar Alat dan Bahan Penelitian
- Lampiran 7.** Surat Pembelian Bahan
- Lampiran 8.** Surat Telah Melakukan Penelitian di Laboratorium Histologi FK UNS

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Diabetes Melitus (DM) merupakan gangguan metabolisme yang bermanifestasi berupa hilangnya toleransi tubuh pada karbohidrat karena penurunan hingga tidak diproduksinya hormon insulin yang dihasilkan sel β pankreas. Diabetes melitus dibagi 2 tipe, yaitu DM tipe 1 dan DM tipe 2 (Scteingart, 2005). DM adalah penyebab utama kematian di seluruh dunia. Berdasarkan data World Health Organization (WHO) pada tahun 2000, diperkirakan penderita DM di atas umur 25 tahun berjumlah 150 juta orang dan dalam kurun waktu 30 tahun akan mengalami pertumbuhan dua kali lipat pada tahun 2030 (Suyono, 2006; Tiwari, 2002). Sedangkan di Indonesia diperkirakan tahun 2005 terdapat 12 juta orang penderita DM yang terdapat peningkatan kurang lebih 230.000 orang pertahun dari 5 juta penderita pada tahun 1995 (Widowati, 2008).

Komplikasi menahun pada penderita diabetes didasarkan pada kurang baiknya kontrol diabetes itu sendiri. Komplikasi DM bagi menjadi 2 kategori mayor : (1) Komplikasi metabolik akut seperti ketoasidosis metabolik, hiperglikemia, hiperosmolaritas, hipoglikemia, (2) Komplikasi vaskuler jangka

panjang seperti mikroangiopati, nefropati diabetik, neuropati diabetik, retinopati diabetik (Scteingart, 2005).

Pengobatan dan pemeliharaan penderita DM menyedot dana yang sangat besar tiap tahunnya. Dengan semakin banyak obat paten yang harus selalu dikonsumsi oleh penderita diabetes, biaya untuk pengobatannya pun semakin besar dan tidak terjangkau bagi masyarakat kurang mampu (Tobing et al., 2008). Terapi modern untuk DM mulai dari modifikasi diet kemudian berlanjut ke antidiabetik oral dan kemudian insulin. Penggunaan terapi yang sudah ada seperti Sulfonilurea dan Biguanid terbatas karena sifat farmakokinetiknya dan efek samping. Komisi diabetes dunia, merekomendasikan penelitian lebih lanjut pengobatan DM menggunakan metode tradisional. Bahan alam dengan efek hipoglikemik dapat memberikan sumber bermanfaat untuk komponen baru antidiabetik oral (Ongundipe et al., 2003; Suharmiati, 2003)

Penggunaan bahan alam oleh masyarakat semakin meningkat beberapa tahun terakhir. Tanaman obat banyak digunakan masyarakat dalam upaya preventif, promotif dan rehabilitatif. Karena murah, mudah didapat dan banyak anggapan orang bahwa penggunaan bahan alam memiliki efek samping jauh lebih rendah tingkat bahayanya dibandingkan obat kimia (Katno, 2003).

Salah satu tanaman yang sering digunakan sebagai pengganti pemanis pengganti gula yang dipercaya juga menurunkan kadar glukosa darah saat ini, yaitu : Stevia (*Stevia rebaudiana Bertoni M.*). Tanaman stevia merupakan

tanaman yang berfungsi sebagai pemanis alami yang mulai banyak dikembangkan dan telah banyak digunakan sebagai pemanis alami oleh penduduk pribumi negara Brazilia dan Paraguay (Modi et al., 2011). Gula ekstrak daun stevia dapat berperan sebagai pendamping gula tebu menggantikan gula sintetis. Daun stevia memiliki tingkat kemanisan lebih tinggi dari tebu tetapi kadar kalori rendah dan umur panen tanaman stevia lebih pendek daripada tebu (Rukmana, 2003). *Steviol* merupakan zat yang memberikan rasa manis pada daun stevia. *Steviol*, *stevioside* dan *rebaudioside* merupakan zat yang terkandung pada daun stevia yang berefek meningkatkan sekresi insulin. Rasa manis stevia tidak akan berkurang walau dipanaskan (Apriadji, 2008).

Alternatif lain selain stevia, masyarakat saat ini juga mengkonsumsi madu sebagai pemanis pengganti gula. Madu adalah cairan manis alami berasal dari nektar tumbuhan yang diproduksi lebah madu yang merupakan produk terbanyak. Lebah mengumpulkan nektar madu dari bunga mekar dan cairan yang mengalir dari tumbuhan kededaunan (Suranto, 2007). Madu merupakan salah satu bahan makanan istimewa dan memiliki nilai gizi tinggi selain dikenal sebagai obat berbagai penyakit dan pemanis alami (Naim, 2004). Madu memiliki efek osmotik dengan tingginya kadar gula terutama fruktosa. Selain itu, madu juga berfungsi sebagai antioksidan dengan adanya *propolis*, *flavonoid* dan beberapa vitamin terkandung pada madu secara tidak langsung mengeliminasi radikal bebas yang berada di dalam tubuh manusia (Situmorang, 2009).

Berdasarkan latar belakang tersebut, penulis ingin meneliti perbandingan efek 2 bahan alam yang dapat digunakan sebagai pemanis yang juga mempunyai efek antidiabetik, yaitu : Stevia dan madu terhadap kadar glukosa darah.

B. Rumusan Masalah

Adakah perbedaan efek antara ekstrak etanol stevia dibandingkan dengan madu terhadap perubahan kadar glukosa darah tikus *Wistar* model diabetik?

C. Tujuan Penelitian

Untuk mengetahui perbedaan efek ekstrak etanol stevia dibandingkan madu terhadap perubahan kadar glukosa darah tikus *Wistar* model diabetik.

D. Manfaat Penelitian

1. Manfaat Ilmiah

Penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar penelitian lebih lanjut mengenai stevia ataupun madu sebagai pengganti pemanis untuk penderita Diabetes Melitus di klinik.

2. Manfaat Aplikatif

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan pertimbangan bagi dunia medis untuk menggunakan stevia ataupun madu untuk mengganti gula yang berguna untuk menurunkan tingkat morbiditas dan mortalitas penderita Diabetes Melitus.

BAB II

LANDASAN TEORI

A. Tinjauan Pustaka

1. Stevia (*Stevia rebaudiana* Bertoni M.)

a. Klasifikasi

Berdasarkan sistem taksonomi, stevia dikenal dengan nama ilmiah

Stevia rebaudiana Bertoni M.. Klasifikasinya sebagai berikut:

Kingdom : Plantae

Divisi : Spermatophyta

Sub-divisi : Angiospermae

Kelas : Dicotyledoneae

Ordo : Dicotyledoneae

Famili : Asteraceae

Genus : Stevia

Spesies : *Stevia rebaudiana* Bertoni M. (Rukmana, 2003; Ramesh et al., 2006)

b. Deskripsi Tanaman



Gambar 2.1. Daun *Stevia rebaudiana* Bertoni M. (Rukmana, 2003)

Di daerah asalnya, stevia disebut sebagai *caa-ehe*, *ca-enhem*, atau *azucacaa* (Rukmana, 2003). Stevia merupakan tanaman yang telah lama dijadikan sebagai pengganti pemanis di negara bagian barat. Tanaman stevia berasal daerah tropis hingga sub tropis di daerah Amerika Selatan khususnya Paraguay, Venezuela, Kolombia dan Brazilia (Berzins et al., 1998; Navarra, 2004; Lorette, 2011). Stevia biasanya tumbuh dengan tinggi kira-kira 12 sampai 15 *inci* atau dapat mencapai 60 sampai 90 cm. Batang stevia berbentuk bulat lonjong dan berbulu halus. Stevia memiliki bunga berwarna putih yang akan berbunga sepanjang tahun dengan mahkota yang berbentuk tabung. Stevia mempunyai akar serabut yang terbagi menjadi 2 bagian, yaitu : akar serabut kasar dan akar serabut halus (Rukmana, 2003; Lorette, 2011).

c. Kandungan Kimia dan Efek Farmakologi Stevia

Stevia adalah alternatif baru sebagai pemanis yang sekarang banyak digunakan oleh masyarakat. Rasa manis yang terdapat dalam stevia merupakan pemanis alami yang berada pada daun tumbuhan stevia yang berasal dari suatu molekul kompleks yang disebut *Steviosida* yang dapat menghasilkan rasa manis 70-400 kali lebih manis dibandingkan pemanis dari tebu tetapi memiliki nilai kalori yang rendah, tidak memiliki karbohidrat dan lemak serta mempunyai bentuk yang lebih stabil walaupun dengan pemanasan hingga 120 derajat celcius. Senyawa *steviosida* merupakan glikosida yang tersusun dari *glucose*, *soforose* dan *steviol*. Selain itu, daun dan akar stevia mengandung *saponin*, *flavonoid* dan *polifenol* (Pudjaatmaka, 2002; Harmanto, 2007; Kroyer, 2010).

Dulcoside dan *stevioside* merupakan *glycoside* yang paling banyak terkandung di daun stevia. *Glycoside* adalah *componen organic* yang mengandung komponen-komponen gula (*glycone*) dan komponen non gula (*aglycone*). Unsur komponen gula (*glycone*) biasanya terdiri dari *rhamnose*, *fruktosa*, *glukosa*, *xylose*, *arabinose*, *sterol*, *tannin* dan *carotenoid*. Komponen non-glukosa (*aglycone*) berasal dari hidrolisa *Stevioside* secara enzimatik yang menghasilkan *Steviol*. Selain itu, daun stevia juga mengandung protein, serat, karbohidrat, fosfor, zat besi, kalsium, potassium, magnesium, *flavonoid*, *rebaudioside A*, *rebaudioside*

B, *rebaudioside C*, *rebaudioside D*, *rebaudioside E* dan *steviolbioside* (Elkins, 1997; Makfoeld et al., 2002; Kovylyaeva et al., 2007).

Konsumsi stevia dapat membantu pencernaan, meningkatkan rasa pada makanan, mencegah *caries* gigi karena adanya antimikroba dan antiplak, memberikan rasa manis tetapi tidak meningkatkan kadar glukosa darah sehingga baik untuk penderita DM (Singh dan Rao, 2005). Efek antiplak pada gigi dari stevia telah dibuktikan oleh beberapa penelitian yang menyebutkan bahwa berkumur dengan stevia lebih memperkecil kemungkinan terjadinya plak atau *caries* sebesar 10% dibandingkan berkumur dengan sukrosa (Slavutzky, 2010).

2. Madu

a. Asal Usul Madu

Madu merupakan cairan yang berasa manis yang dihasilkan oleh lebah dari nektar bunga dan merupakan salah satu bahan makanan istimewa yang telah banyak dikenal oleh semua kalangan masyarakat. Pembudidayaan madu pertama kali dilakukan oleh bangsa Mesir sejak 4.500 tahun yang lalu. Saat itu, madu dikenal satu-satunya pemanis untuk makanan dan minuman. Selain sebagai pemanis makanan ataupun minuman, tetapi madu juga dapat digunakan sebagai obat berbagai penyakit seperti untuk antiseptik, penyegar kulit, melancarkan pencernaan

dan dapat dipercaya menurunkan demam (Suranto, 2004; Wirakusumah, 2010).

Pada umumnya, madu memiliki rasa manis dan nilai gizi yang tinggi. Oleh sebab itu, sejak jaman dahulu madu sudah banyak dikonsumsi dengan cara dicampur pada minuman ataupun makanan. Selain itu, madu juga dapat digunakan untuk menjaga kecantikan (Suranto, 2004; Wirakusumah, 2010). Namun hal itu hanya berlaku selama madu yang dikonsumsi adalah madu murni. Beberapa madu buatan ada yang telah dicampur dengan air dan gula. Sehingga apabila dikonsumsi oleh penderita DM, akan meningkatkan kadar glukosa darah. Madu murni, kandungan air tidak lebih dari 18% karena pada madu murni sangat kental (Waluyo, 2009). Selain itu, madu juga baik untuk ginjal, karena dengan mengkonsumsi madu yang alami, dapat menurunkan kadar kreatinin, pengeluaran urin lebih lancar dan penyaringan natrium lebih optimal (Al-Waili, 2005).

b. Cara Pembuatan Madu

Proses pembuatan madu oleh lebah merupakan proses yang rumit dan panjang. Diawali dengan penghisapan madu nektar oleh lebah kemudian dikumpulkan pada kantong madu yang terletak pada esophagus lebah yang akan bercampur dengan saliva lebah. Nektar bunga akan berubah menjadi madu karena aktivitas enzim pada saliva dan pencernaan

lebah dan perubahan komposisi nektar bunga yang berupa sukrosa diubah menjadi fruktosa dan glukosa kemudian dikumpulkan pada sarang lebah yang berbentuk *heksagonal* yang memungkinkan terjadinya sirkulasi udara untuk membentuk kelembaban madu hingga 14-20% agar bisa dikonsumsi (Wirakusumah, 2010).

c. **Komponen Madu**

Komponen utama madu menurut *National Honey Board*, Colorado, AS adalah 17,1% air, 82,4 % karbohidrat dimana kandungan dari karbohidrat terbanyak adalah fruktosa (38,5%) (Wirakusumah, 2007). Senyawa yang terkandung pada madu antara lain : protein, asam amino, mineral, tepung sari, sukrosa, *maltose*, *malezitos* dan *oligosakarida* lainnya (Rasita, 2007). Selain itu, madu juga mengandung magnesium, potassium, kalium, klorin, sulfur, zat besi, *niasin*, *riboflavin*, kuprum, mangan, tembaga, *propolis*, *flavonoid* dan *yodium*. Madu juga mengandung banyak vitamin, seperti : B1, B2, B3, B6 dan C yang komposisinya dapat berubah sesuai dengan bunga dan serbuk sari yang dikonsumsi oleh lebah (Djayadi, 2007; Trautvetter et al., 2009).

Rasa asam yang kadang terasa saat madu dikonsumsi dikarenakan adanya kandungan asam organik, seperti : asam glukonat, asam asetat, asam butirat, asam sitrat, asam format, asam laktat, asam malat, piroglutonat dan asam sukinat. pH pada madu berkisar antara 3,2 – 4,5

Tabel 2.1. Kandungan Zat Gizi Madu Per 100 gram

Zat Gizi	Jumlah
Energi (kal)	304
Protein (g)	0,3
Karbohidrat (g)	82,3
Serat (g)	0,1
Vitamin B6 (mg)	0,02
Vitamin C (mg)	1
Riboflavin (mg)	0,04
Niasin (mg)	0,3
Asam Pantotenat (mg)	0,2
Asam Folat (mg)	3
Kalsium (mg)	5
Fosfor (mg)	6
Natrium (mg)	5
Kalium (mg)	51
Magnesium (mg)	3
Zat Besi (mg)	0,5
Seng (mg)	0,1
Tembaga (mg)	0,2

Sumber : Wirakusumah, 2010

d. Efek Farmakologis Madu

Madu sudah dikenal berkhasiat sejak dulu. Berikut ini adalah khasiat madu pada tubuh manusia :

- 1) Madu dapat mengobati radang lambung (tukak lambung).

Beberapa riset tentang madu membuktikan bahwa madu mempunyai kemampuan yang dapat membunuh kuman *helicobacter pylori* yang dapat menyebabkan penyakit radang lambung.

- 2) Madu sebagai pencegah terjadinya kanker usus besar.

Madu memiliki zat yang bernama *caffeic acid*, *methyl caffeate*, dan *penyethile dimethile caffeate* dan *flavonoid* yang dapat menekan enzim *phosphatidylinositol-spezifik phospholipase C* dan enzim *lipoxygenase* yang diketahui terlibat dalam memproduksi sel penghasil kanker (Nadesul, 2004).

- 3) Madu sebagai obat diare.

Madu dapat mengatasi diare karena efek antibakterinya dan kandungan nutrisi pada madu. Selain itu, madu juga dapat membantu pengendalian cairan saat diare karena madu mengandung fruktosa yang dapat meningkatkan penyerapan air dan menurunkan serapan garam natrium sehingga dapat mencegah kelebihan natrium dalam tubuh dan meningkatkan penyerapan kalium.

- 4) Madu untuk DM dan hiperkolesterolemia

Beberapa penelitian memberikan laporan tentang efek madu terhadap glukosa plasma, *C-reactive protein* dan lipid darah pada penderita DM dan hiperkolesterolemia.

Orang sehat yang mengkonsumsi gula biasa (dektrosa) dapat meningkatkan kadar glukosa plasma 52% pada satu jam pertama dan 3% pada 2 jam berikutnya. Namun dengan penggunaan madu sebagai pengganti gula, menunjukkan peningkatan glukosa plasma 14% pada

satu jam pertama dan 10% pada 2 jam berikutnya. Selain itu, gula biasa dan madu buatan apabila dikonsumsi dapat meningkatkan kadar trigliserid, sedangkan madu asli dapat menurunkan trigliserid. Oleh sebab itu, keaslian madu juga harus lebih diperhatikan (Suranto, 2007)

5) Madu untuk kecantikan

Madu mempunyai efek antiperadangan dan antiseptik yang dapat mengurangi munculnya jerawat dan dapat menjaga kehalusan dan kekenyalan kulit. Antioksidan yang terdapat pada madu dapat mencegah terjadinya penuaan dini yang dikarenakan paparan sinar *ultraviolet* dari matahari. Selain itu, kandungan vitamin dan mineral madu berperan dalam memberikan nutrisi pada rambut yang dapat mencegah kerontokan. Dan antiseptik pada madu dapat membantu kulit memperbaiki dirinya sendiri (Wirakusumah, 2007; Surtiningsih, 2005).

3. Glukosa Darah

a. Definisi

Glukosa merupakan monosakarida berkarbon enam (*heksosa*) yang banyak digunakan sebagai sumber dasar energi. Monosakarida merupakan bentuk yang paling sederhana dari pecahan karbohidrat yang banyak dikonsumsi oleh makhluk hidup (Safitri, 2005). Kandungan glukosa pada darah manusia normal pada umumnya mengandung konsentrasi dan

jumlah yang tetap, yaitu berkisar antara 70-100 mg setiap 100 mL darah. Glukosa darah dapat bertambah apabila mengkonsumsi makanan sumber karbohidrat. Namun 2 jam setelah itu biasanya glukosa darah akan kembali pada kondisi normal. Tetapi keadaan itu berbeda dengan penderita DM. Pada penderita DM, jumlah glukosa darah lebih besar, kira-kira 130 mg dalam setiap 100 mL darah (Suyono et al., 2000).

b. Pembentukan Glukosa Darah

1) Pembentukan Glukosa Darah melalui Proses Pencernaan

Karbohidrat merupakan bahan makanan yang banyak dikonsumsi oleh manusia. Karbohidrat juga sering disebut sebagai sakarida (gula). Berdasarkan jumlah sakarida yang dikandung, karbohidrat dapat dibedakan menjadi 3 kelompok, yaitu : (1) monosakarida merupakan bentuk karbohidrat yang paling sederhana. Contoh : glukosa dan fruktosa, (2) disakarida merupakan karbohidrat yang terdiri dari 2 molekul monosakarida. Contoh : Sukrosa yang terdiri dari glukosa dan fruktosa, dan (3) polisakarida merupakan bentuk karbohidrat yang terdiri dari banyak molekul gula. Contoh : pati atau amilum (Rahayu, 2011).

Pencernaan amilum secara enzimatik telah dimulai dari dalam mulut. Enzim *ptyalin* dan α -amilase dalam saliva akan menghidrolisis amilum menjadi bentuk yang lebih sederhana, yaitu *maltose*. Tetapi

perubahan menjadi *maltose* hanya terjadi pada sebagian kecil amilum karena enzim tersebut membutuhkan keadaan optimal untuk bekerja, yaitu pada pH 6,7 sehingga akan dinaktivasi oleh getah lambung. Pencernaan utama karbohidrat terjadi dalam usus halus dengan bantuan enzim *amylpsin* yang dihasilkan oleh pankreas dan enzim *disakaridase* yang dihasilkan oleh sel-sel mukosa lambung. Karena keberadaan pada usus halus relatif lama, maka pemecahan amilum menjadi gula yang lebih sederhana lebih optimal. Maltosa yang terbentuk akan dipengaruhi enzim *maltase* sehingga menghasilkan glukosa-glukosa, laktosa akan dipengaruhi *lactase* sehingga menghasilkan glukosa-galaktosa, sukrosa atau sakarosa akan dipengaruhi enzim *sacarase* akan menghasilkan glukosa-fruktosa. Setelah semua terbentuk menjadi gula sederhana, unsur tersebut akan diangkut ke hepar melewati *vena porta hepatica*. Di mana di hepar galaktosa diubah menjadi glukosa (Sumardjo, 2006).

2) Pembentukan Glukosa Darah melalui Proses Glukoneogenesis

Glukoneogenesis merupakan pembentukan glukosa darah melalui sumber non-karbohidrat, seperti asam laktat, beberapa jenis asam amino yang biasa disebut asam amino glukogenik, gliserol dan beberapa jenis asam lemak. Glukoneogenesis distimulasi oleh konsentrasi karbohidrat selular yang rendah dan glukosa darah yang

turun. Kadar glukosa darah yang sangat rendah dapat merusak sel-sel jaringan pada otak, proses glukoneogenesis dapat mempertahankan kadar glukosa darah normal. Proses ini juga distimulasi oleh beberapa hormon seperti *glucagon*, yaitu hormon yang disekresi sel α pankreas, hormon *epinefrin* yang dihasilkan *medulla adrenal* dan *glucocortikoid* yang dihasilkan *korteks adrenal*. Proses ini hampir semuanya berlangsung di hati. Namun, pada orang kelaparan, ginjal dan beberapa tempat pada epitel usus juga akan membentuk glukosa (Widyastuti, 2003; Hartono, 2004; Safitri dan Astikawati, 2008).

3) Pembentukan Glukosa Darah melalui Proses Glukogenolisis.

Glukogenolisis adalah suatu proses pemecahan glikogen dalam tubuh untuk menghasilkan energi. Proses tersebut dilakukan di dalam hati di mana glikogen dalam hati akan diubah menjadi glukosa yang akan masuk ke dalam darah. Bila glukosa darah berkurang, otak paling membutuhkan adanya glukosa mulai bereaksi dengan menstimulasi diproduksinya hormon *glucagon* yang berfungsi merubah glikogen dalam hati menjadi glukosa. Selain hormon *glucagon*, proses glukogenolisis juga dipengaruhi oleh hormon adrenalin yang dihasilkan oleh kelenjar adrenal (Makfoeld et al., 2002; Azwar, 2007; Baradero et al., 2008).

c. Pengaturan Glukosa Darah

Pengaturan konsentrasi gula darah mempunyai hubungan yang sangat erat dengan hormon insulin dan *glucagon* yang berhubungan dengan proses glukogenesis, glukoneogenesis dan glukogenolisis. Selain itu, hati juga berperan penting dalam mempertahankan konsentrasi gula darah normal dengan cara mengambil glukosa darah saat kadar glukosa naik dan mengembalikannya ke dalam darah saat konsentrasi glukosa menurun (Widowati, 1997; Setiawan, 2007)

Insulin merupakan suatu polipeptida yang mengandung dua rantai asam amino yang dihubungkan oleh jembatan *disulfide* (Setiawan, 2007). Sekresi insulin disebabkan oleh umpan balik langsung antara sel β pankreas dengan konsentrasi glukosa dalam darah. Sekresi insulin dapat disebabkan oleh jumlah makanan yang masuk ke dalam tubuh yang dapat merangsang terjadinya sekresi insulin (Sherwood, 2011).

Insulin akan menurunkan kadar glukosa darah dengan cara membantu *uptake* glukosa ke dalam otot dan jaringan lemak, menyimpan glukosa yang diubah menjadi glikogen di dalam hati serta menghambat sintesis glukosa. Efek dari insulin secara keseluruhan yaitu mendorong penyimpanan energi dan meningkatkan pemakaian glukosa (Shiedel, 2001; Pendit dan Wulandari, 2004).

4. *Diabetes Mellitus*

a. **Definisi**

Diabetes Mellitus (DM) merupakan suatu gangguan metabolisme dengan manifestasi berupa hilangnya toleransi karbohidrat yang ditandai dengan peninggian glukosa darah (hiperglikemia) dalam waktu yang lama karena gangguan produksi, sekresi ataupun resistensi insulin baik itu didapat ataupun diturunkan (Scteingart, 2005; Prabhakar dan Doble, 2011). Selain peninggian gula darah, DM juga ditandai dengan poliuria, polidipsia dan polifagia. (Tony dan Suharto, 2005).

b. **Epidemiologi**

Prevalensi DM cukup tinggi saat ini. Diperkirakan secara global jumlah penderita DM di seluruh dunia kurang lebih 200 juta, jumlah ini diperkirakan akan mengalami peningkatan dua kali lipat pada tahun 2030. DM merupakan salah satu pembunuh terbesar di Asia Tenggara dan Pasifik barat (Tiwari, 2002). Indonesia pada tahun 1995 terdapat lima juta penderita DM yang diperkirakan terjadi peningkatan tiap tahunnya sebanyak 230.000 pasien per tahun, sehingga mencapai 12 juta orang pada tahun 2005. Peningkatan prevalensi DM disebabkan oleh pertumbuhan populasi, peningkatan jumlah orang usia lanjut, urbanisasi, pola makan dan gaya hidup yang tidak sehat (Widowati, 2008).

c. Etiologi

Etiologi penyebab terjadinya DM sampai saat ini masih belum jelas. Namun diperkirakan penyebabnya multifaktorial yang artinya penyakit DM terjadi karena kurangnya produksi insulin yang disebabkan oleh banyak keadaan, antara lain : penurunan jumlah insulin yang dihasilkan oleh sel kelenjar pankreas, jumlah produksi insulin normal tetapi kebutuhan tubuh akan insulin meningkat sehingga produksi insulin tidak dapat mencukupi dan terjadinya resistensi insulin atau insulin tidak dapat berfungsi sebagaimana mestinya sehingga terjadi gangguan pada proses regulasi glukosa dan transport glukosa dari darah ke dalam sel (Rahmadani, 2011).

Faktor resiko DM adalah kelompok usia dewasa tua kira-kira usia 40 tahun ke atas dimana pada keadaan ini faktor hereditas memegang peranan penting. Didukung dengan keadaan obesitas, tekanan darah tinggi, riwayat kehamilan dengan berat badan bayi lahir lebih dari 4.000 gram (Gustaviani, 2007; Rahmadani, 2011)

d. Patofisiologi

Pencetus DM adalah insufisiensi insulin, dimana terjadi kekurangan produksi dan ketersediaan insulin dalam tubuh sehingga insulin tidak dapat mencukupi sehingga mengakibatkan kerja insulin tidak optimal (Ansarullah et al., 2011). Insulin merupakan salah satu hormon

pada tubuh manusia dihasilkan sel β pankreas. Dalam keadaan normal, apabila glukosa darah naik, kelenjar pankreas akan memproduksi insulin yang akan masuk ke dalam aliran darah. Insulin membantu masuknya glukosa dari darah ke dalam sel kemudian glukosa tersebut akan diubah menjadi tenaga. Apabila kadar insulin dalam darah cukup dan tidak terganggu, maka kelebihan glukosa di dalam darah akan segera diubah dan disimpan untuk metabolisme tubuh. Tetapi apabila insulin kurang, maka transport glukosa terganggu sehingga terjadi peningkatan glukosa dalam darah (Suyono et al., 2004; Scteingart, 2005).

Penderita DM tipe I kebanyakan diderita oleh usia muda ditandai dengan produksi insulin sangat sedikit. Pasien DM tipe ini mewarisi kerentanan genetik sebagai predisposisi yang memacu kerusakan sel β pankreas. Hal ini menyebabkan penghancuran sel-sel penghasil insulin pada pankreas disebabkan oleh respon autoimun yang dipicu oleh aktivitas limfosit, antibodi terhadap sel β pankreas dan terhadap insulin itu sendiri (Misnadiary, 2006; Aji, 2010).

Penderita DM tipe II, kebanyakan diderita orang dewasa. Pada usia muda biasanya dikarenakan pola hidup yang kurang sehat. Pada DM tipe II sel β pankreas masih dapat memproduksi insulin dalam batas normal. Namun reseptor insulin pada jaringan kurang sensitif sehingga membuat terganggunya transport glukosa ke dalam jaringan. Hal itu dapat terjadi

pada pasien dengan kegemukan. Karena pada pasien kegemukan, glukosa darah cenderung lebih tinggi sehingga insulin harus bekerja keras untuk memasukkan ke dalam jaringan dan suatu saat dapat menyebabkan terjadinya resistensi insulin. Walaupun dalam jangka lama akan terjadi defisiensi insulin, tetapi pada DM tipe ini tidak akan terjadi defisiensi insulin absolut (Safitri, 2005; Anisa, 2010).

e. Klasifikasi *Diabetes Mellitus*

Penderita penyakit *Diabetes Mellitus* secara garis besar di klasifikasikan menjadi 2 tipe, yaitu:

1. DM tipe I atau *Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (IDDM)

DM tipe I (IDDM) ditandai dengan penurunan sekresi insulin absolut dikarenakan terjadinya destruksi pada sel β pankreas yang biasanya terjadi karena proses autoimun. Prevalensi penderita penyakit DM tipe ini kurang lebih 10% dari keseluruhan penderita (Misnadiarly, 2006; Aji, 2010).

2. DM tipe II atau *Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (NIDDM)

DM tipe II disebabkan oleh beberapa hal yang bervariasi mulai dari resistensi insulin, defisiensi insulin relatif hingga terjadinya gangguan sekresi insulin. Hal ini dikarenakan jumlah dan sensitifitas reseptor insulin pada permukaan sel berkurang. Sehingga walaupun sekresi insulin normal tetapi glukosa yang akan masuk ke dalam

jaringan hanya sedikit dan terjadi peningkatan glukosa dalam darah. DM tipe ini mencakup lebih dari 90% dari semua populasi DM yang ada (Misnadiarly, 2006; Gustaviani, 2007; Anisa, 2010).

f. Diagnosis *Diabetes Mellitus*

Gejala yang biasa dikeluhkan oleh penderita awalnya ditandai dengan gejala khas, yaitu : polifagia, poliuria, polidipsia, lemas dan berat badan menurun. Namun kadang juga diikuti keluhan lain seperti kesemutan, gatal dan mata kabur (Gustaviani, 2007)

Glukosa darah saat puasa di atas 126 mg/dl dan 2 jam sesudah makan di atas 200 mg/dl maka diagnosis DM dapat dipastikan. Apabila kadar glukosa darah puasa antara 111-125 mg/dl maka dapat disebut glukosa darah puasa terganggu (*Impaired Fasting Glucosa*). Pada keadaan ini, penderita harus melakukan upaya mengatur kadar glukosa darah agar tidak terjadi komplikasi lebih lanjut. Apabila glukosa darah puasa di bawah 126 mg/dl tetapi 2 jam setelah makan mencapai 200 mg/dl keadaan ini disebut toleransi glukosa terganggu (*Impaired Glucosa Tolerance*) dan memiliki resiko terkena DM tipe 2 lebih besar daripada orang biasa (Tandra, 2007).

Tabel 2.2. Kriteria Diagnosis *Diabetes Mellitus*

	Kadar Glukosa Darah	
	md/dl	mmol/dl
DM		
- Puasa	≥ 126	≥ 7.0
- 2 jam sesudah makan	≥ 200	≥ 11.1
Impaired Glucosa Tolerance		
- Puasa	< 126	< 7.0
- 2 jam sesudah makan	≥ 140 dan 200	≥ 7.8 dan 11.1
Impaired Fasting Glucosa		
- Puasa	≥ 110 dan 126	≥ 6.1 dan 7.0
- 2 Jam sesudah makan	< 140	< 7.8

Sumber : Tandra, 2007

g. Komplikasi *Diabetes Mellitus*

Komplikasi DM secara garis besar dapat dibedakan menjadi 2 kategori mayor, yaitu : (1) Komplikasi metabolik akut yang disebabkan oleh peningkatan kemudian penurunan dari glukosa darah dalam waktu yang singkat. (2) Komplikasi kronik jangka panjang merupakan manifestasi klinis dari penyakit DM yang akan muncul dalam jangka waktu yang lama kurang lebih 10-15 tahun (Scteingart, 2005).

Komplikasi metabolik akut dari penderita DM yang paling sering terjadi, yaitu : (1) Hipoglikemia yaitu keadaan kadar glukosa darah dari penderita berada di bawah nilai normal. Gejala ini akan ditandai dengan adanya rasa lapar, berdebar-debar, berkeringat, pusing dan gelisah. (2) Koma diabetik atau ketoasidosis diabetik, yaitu suatu keadaan di mana kadar gula darah sangat tinggi biasanya lebih dari 600 mg/dl tetapi insulin

sangat kurang dalam darah sehingga transport glukosa tidak dapat dilakukan dan terjadi pemecahan dari lemak untuk dijadikan tenaga yang kemudian menghasilkan keton. Keadaan ini ditandai dengan rasa mual, muntah, nafas menjadi cepat dan dalam serta berbau aseton. (3) Koma hiperosmoler non ketonik yang biasanya disebabkan karena dehidrasi berat, hipotensi dan *shock*. (Utami, 2003; Tjokprawiro, 2006).

Komplikasi kronik DM biasanya dapat terjadi dalam jangka waktu 10-15 tahun setelah awitan dimana pengontrolan kadar glukosa darah tidak dilakukan dengan baik. Komplikasi kronik DM, antara lain : (1) Mikrovaskuler diabetika atau penyakit pembuluh darah kecil yang akan mengenai mata yang akan menjadikan suatu keadaan yang dinamakan retinopati diabetika dan pada ginjal menyebabkan nefropati diabetika. (2) Makrovaskuler diabetika atau penyakit pembuluh darah besar yang dapat mengenai sirkulasi *coroner*, *vascular perifer* dan *cerebral* yang dapat menyebabkan terjadinya Penyakit Jantung Koroner (PJK) dan *gangrene*. (3) Penyakit neuropati yang akan mengenai saraf sensorik-motorik yang akan menyebabkan penyakit neuropati diabetika dengan gejala rasa kesemutan, rasa nyeri dan sensitifitas jari-jari terhadap panas dan dingin berkurang (Utami, 2003).

5. *Glibenclamide*

a. Definisi

Glibenclamide merupakan antidiabetik oral derivat sulfonilurea generasi kedua di mana rantai alifatik digantikan oleh *cyclohexyl group* dan mempunyai struktur lebih kompleks dibanding generasi pertama (Kirchheiner et al., 2002).

b. Farmakodinamik dan Farmakokinetik

Penurunan kadar glukosa darah yang terjadi dikarenakan perangsangan sekresi insulin di pankreas. Perangsangan ini berbeda dengan perangsangan glukosa karena apabila glukosa banyak di dalam darah gagal merangsang sekresi insulin, tetapi sulfonilurea masih mampu merangsang sekresi insulin dengan dosis yang memadai (Tony dan Suharto, 2005). Pemberian sulfonilurea dipengaruhi oleh beberapa faktor, seperti : obesitas, plasma binding protein, jenis kelamin, usia, fungsi hati (Asdie, 1989; Kirchheiner et al., 2002).

Mekanisme kerja sulfonilurea dengan cara menstimulasi insulin dari sel β pankreas. Sulfonilurea berikatan dengan reseptor sulfonilurea yang memiliki afinitas tinggi yang berkaitan dengan saluran K-ATP pada sel β pankreas yang akan menghambat *efluks* kalium sehingga terjadi depolarisasi kemudian membuka saluran Ca dan menyebabkan *influks* Ca sehingga meningkatkan pelepasan insulin. Di samping itu, sulfonilurea

juga dapat meningkatkan kepekaan reseptor terhadap insulin di hati dan di perifer (Tan dan Raharja, 2007).

Pemberian *glibenclamide* dapat dilakukan secara peroral karena penyerapan obat ini di dalam usus termasuk baik. Setelah terjadi penyerapan di usus, obat ini akan mengalami penyebaran ke seluruh cairan ekstrasel. Penyebaran obat ini dapat berikatan dengan protein plasma khususnya albumin kurang lebih sekitar 70-90% dan kemudian akan dimetabolisme oleh hati. Obat ini hanya sedikit yang akan dieksresikan dari urin yaitu sekitar 25% dan sisa metabolit yang lainnya akan dieksresikan melalui empedu dan tinja. Obat ini akan hilang total dari serum selama 36 jam (Tony dan Suharto, 2005).

c. Efek Samping

Obat ini diperkirakan memiliki efek samping terhadap agregasi trombosit dan dalam batas tertentu masih dapat diberikan pada beberapa pasien dengan kelainan fungsi hati dan ginjal (Dirjen Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan 2005).

6. Pengaruh *Stevia rebaudiana* Bertoni M. terhadap Kadar Glukosa Darah

Rasa manis yang diperoleh dari stevia berasal dari zat *diterpen glikosida* yang disebut *steviol* yang berasal dari daun stevia (Bondarev et al., 2010). *Steviol* ini diproduksi melalui jalur yang sama dengan biosintesis asam gibberelin (Humphrey et al., 2006). *Terpene* merupakan zat alami yang

dihasilkan oleh tumbuhan *Stevia rebaudiana Bertoni* M. yang mempunyai beberapa efek, seperti : antihiperglikemia, antivirus, anti-inflamasi, antimikroba (Paduch et al., 2007). *Diterpen steviosida* inilah yang akan digunakan dan berfungsi sebagai pengganti gula bagi penderita DM karena kalori yang di kandung oleh *steviosida* ini lebih rendah dibandingkan gula biasa (Singh dan Rao, 2005; Subroto, 2008).

Mekanisme kerja dari stevia dengan zat yang disebut *diterpen glikosida steviosida* dan *steviol* dapat menstimulasi sekresi insulin melalui aksi langsung pada sel β pankreas dan dapat memperbaiki kerusakan pada sel β pankreas yang apabila tidak diperbaiki dapat memberikan efek penurunan insulin yang lebih jauh (Singh dan Rao, 2005; Subroto, 2008).

Selain dari hal di atas, proses efek antihiperglikemik dari *stevioside* dan *steviol* dimungkinkan berhubungan dengan sebagian dari proses induksi gen yang terlibat dalam proses *glicolisis* ataupun penghambatan pada *fosforilasi* ATP dan NADH oksidase yang beraktivitas pada mitokondria di hati sehingga dapat menyebabkan peningkatan pada *glicolisis* dan penghambatan pada *gluconeogenesis* (Paduch et al., 2007).

Rebaudioside A merupakan zat yang juga terkandung pada stevia yang memiliki efek yang sama dengan *steviol* ataupun *stevioside* dalam menjaga kadar glukosa dalam darah. *Rebaudioside A* memiliki efek insulinotropik tetapi tidak menyebabkan stimulasi pelepasan insulin yang berlebihan pada

orang dengan kadar glukosa darah mendekati normal. Sehingga tidak menyebabkan terjadinya hipoglikemia karena terlalu banyak *stimulasi* insulin pada kadar glukosa normal (Paduch et al., 2007).

Beberapa penelitian tentang stevia menyebutkan bahwa pemberian stevia akan menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah pada hari pertama hingga ke empat setelah pemberian, namun pada hari berikutnya akan terjadi penurunan kadar glukosa darah secara signifikan sebanyak 35,2 % dan mendekati normal (Gavrilovic et al., 2003; Raskovic et al., 2004).

7. Pengaruh Pemberian Madu terhadap Glukosa Darah

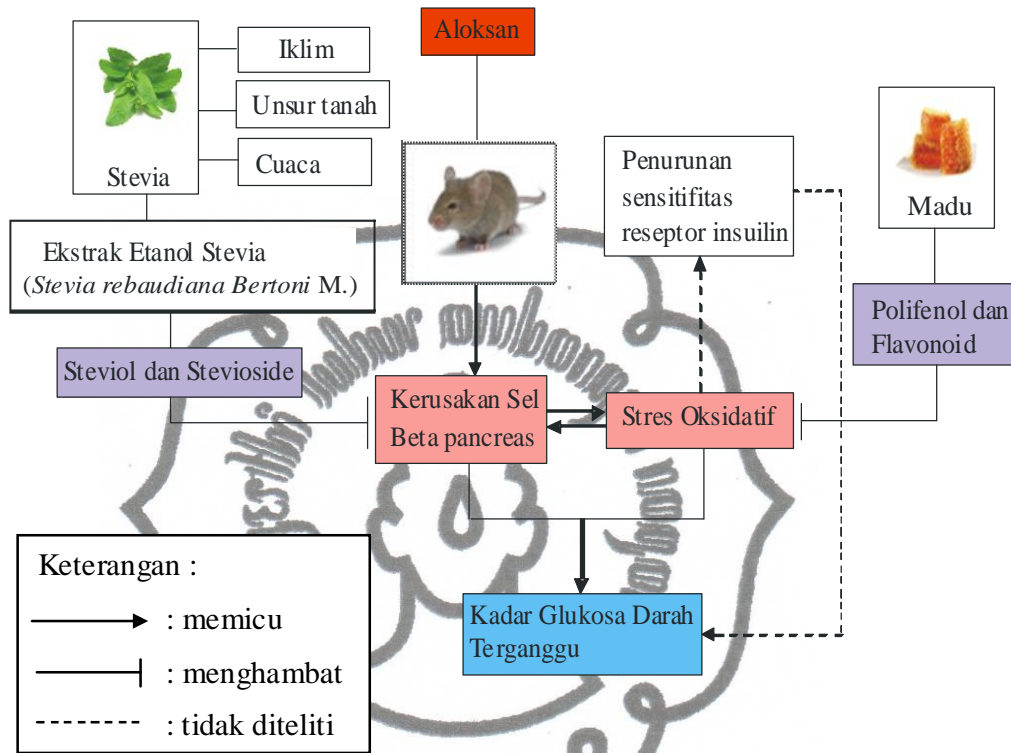
Madu mengandung fruktosa di mana para ahli gizi telah menganjurkan penggunaannya sebagai suplemen nutrisi pada pasien dengan DM. Ini juga telah digunakan selama bertahun-tahun, sebagai pemanis oleh orang yang ingin menghindari penggunaan gula. Madu juga bisa berperan sebagai gula yang efektif yang dapat digunakan pada penderita DM yang mungkin karena adanya berbagai antioksidan yang berlimpah (Fasanmade dan Alabi, 2008). Sifat terapi madu, pernah dianggap sebagai bentuk yang sederhana atau obat pencegahan (Beretta et al., 2007).

Madu mengandung beberapa zat yang dapat berperan sebagai antioksidan yang dapat memberikan efek yang baik bagi kadar glukosa darah penderita DM. Zat tersebut antara lain : *propolis*, *flavonoid* dan beberapa

vitamin. Beberapa penelitian menyatakan bahwa pemberian *propolis* pada penderita DM dapat mengontrol gula darah, memperbaiki metabolisme glukosa dan membantu mengurangi pembentukan radikal bebas. Didapatkan juga bahwa penderita DM mengalami penurunan glukosa darah setelah pemberian terapi *propolis* selama 3 bulan (Suranto, 2010).

Flavonoid merupakan zat yang diperoleh dari tumbuhan yang dapat mempunyai aktivitas sebagai antioksidan (Je et al., 2002). Kandungan *flavonoid* pada madu memiliki konsentrasi yang berkisar antara 0.015-3,4 mg (Petrus et al., 2011). Kandungan *flavonoid* ini dapat menghambat terjadinya *stress oksidatif*. *Stress oksidatif* menyebabkan kerusakan sel beta pankreas dan penurunan sensitivitas reseptor insulin yang menginduksi hiperglikemi. Melalui penghambatan tersebut, maka kerusakan sel beta pankreas dan penurunan sensitivitas reseptor insulin dihambat pula sehingga akan menurunkan kadar gula darah dan glukosa darah *postprandial* pun akan lebih terjaga (Edelman, 1998; Hu et al., 2001; Patil et al., 2011).

B. Kerangka Pemikiran



Gambar 2.2. Skema Kerangka Pikir

C. Hipotesis

Ada perbedaan efek antara ekstrak etanol stevia dibandingkan madu terhadap perubahan kadar glukosa darah tikus *Wistar* model diabetik.

pBAB III

METODE PENELITIAN

A. Jenis Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik dengan model penelitian *the pre and post-test group designs*.

B. Lokasi Penelitian

Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta.

C. Subjek Penelitian

Subjek penelitian adalah tikus putih galur *Wistar* dengan jenis kelamin jantan, umur 6-8 minggu, berat badan kurang lebih 200 gram, dan sehat.

Karena terdapat empat kelompok maka berdasarkan rumus Federer jumlah sampel minimal adalah:

$$(k-1)(n-1) > 15$$

$$(4-1)(n-1) > 15$$

$$3(n-1) > 15$$

$$3n > 15+3$$

$$3n > 18$$

$$n > 6$$

Keterangan :

k : jumlah kelompok

n : jumlah sampel dalam tiap kelompok

Dengan demikian, setiap kelompok terdapat minimal 6 ekor tikus putih. Peneliti memilih untuk menggunakan 8 ekor tikus putih untuk mengantisipasi terjadinya *drop out*. Sehingga tikus putih yang dibutuhkan oleh sebanyak 32 ekor.

D. Teknik Sampling

Teknik sampling yang dipakai adalah *incidental sampling*, yaitu mengambil begitu saja subjek penelitian yang ditemui dari populasi yang ada (Taufiqurohman, 2008). Sampel diambil dari populasi tikus putih galur *Wistar* dengan kriteria inklusi tikus putih jantan, berat badan ± 200 gram, berumur sekitar 6-8 minggu, dan kondisi sehat (aktif, tidak cacat). Sedangkan kriteria eksklusi adalah tikus putih yang mati dalam masa penelitian. Bila ada tikus putih yang *drop out* selama masa perlakuan, diganti dengan tikus putih lain sesuai kriteria inklusi, sehingga jumlah tikus putih sesuai dengan yang diinginkan.

E. Identifikasi Variabel Penelitian

1. Variabel bebas : Ekstrak stevia dan madu
2. Variabel terikat : Kadar glukosa darah tikus.
3. Variabel luar :
 - a. Dapat dikendalikan :
 - 1) Makan dan minuman tikus yang diberikan selama perlakuan; 2) Galur tikus; 3) Umur tikus; 4) Berat badan tikus; dan 5) Jenis kelamin tikus.
 - b. Tidak dapat dikendalikan :
 - 1) Penyakit hepar; 2) Kondisi pankreas; dan 3) Stres.

F. Definisi Operasional Variabel Penelitian

1. Ekstrak daun stevia (*Stevia rebaudiana Bertoni M*)

Ekstrak daun stevia merupakan ekstrak etanol dari daun stevia. Daun tanaman stevia didapat dari kebun Balai Pengembangan Tanaman Obat (BPTO) di Tawangmangu, Jawa Tengah. Kemudian dikeringkan dan diekstraksi di Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu (LPPT) Universitas Gajah Mada (UGM) Yogyakarta dengan metode maserasi sebagai metode ekstraksinya. Dengan menggunakan pelarut etanol 70%.

Dosis yang akan diberikan kepada masing-masing tikus 20 mg/200 g BB (Kujur et al., 2010).

Skala pengukuran variabel ini adalah interval.

2. Kadar Glukosa Darah

Kadar glukosa darah adalah kadar glukosa darah tikus yang di ukur sebelum perlakuan, 7 hari setelah pemberian induksi aloksan serta setelah 28 hari diberikan perlakuan. Pengukuran glukosa darah tikus menggunakan darah tikus diambil dari ekor tikus. Kemudian dites menggunakan alat pengukur glukosa darah *Easy TouchTM*.

Skala pengukuran variabel ini adalah interval.

3. Madu

Madu yang digunakan dalam penelitian kali ini digunakan madu murni yang terstandar sesuai dengan Standar Nasional Indonesia dengan nama dagang *Madu Al-Ghuroba'*.

Dosis madu yang akan diberikan pada masing-masing tikus kurang lebih 2 ml/200 g BB (Hassan dan Bayoumi, 2010).

Skala pengukuran variabel ini adalah interval.

4. Makanan

Makanan merupakan salah satu sumber glukosa bagi tubuh yang dapat mempengaruhi terjadinya perubahan kadar glukosa darah. Untuk mengurangi terjadinya bias, pemberian makanan diseragamkan jumlah dan jenisnya, yaitu makanan buatan yang berupa pelet dengan jumlah dan merk yang sama.

5. Galur Tikus

Faktor genetik dapat sangat berperan dalam menentukan kadar glukosa dalam darah. Heterogenitas genetik dapat mempengaruhi respon tubuh terhadap asupan makanan yang masuk di mana hal itu akan berpengaruh terhadap kadar glukosa darah. Untuk mengurangi terjadinya bias, galur tikus yang akan digunakan diseragamkan dengan menggunakan tikus putih dari galur yang sama sehingga didapatkan sampel yang homogen.

6. Jenis kelamin

Jenis kelamin tikus yang akan digunakan pada penelitian ini adalah tikus jantan.

7. Umur tikus

Umur tikus yang dipakai dalam penelitian ini disamakan, yaitu tikus yang berumur kurang lebih 6-8 minggu.

8. Berat badan

Tikus yang dipilih untuk menjadi sampel penelitian ini, yaitu tikus putih yang memiliki berat badan yang berkisar antara 200 gram sehingga memudahkan dalam memberikan dosis.

9. Penyakit hati

Penyakit hati yang dimaksudkan pada penelitian ini adalah gangguan pada fungsi hati yang akan menimbulkan gangguan pada kadar glukosa darah. Hal itu dikarenakan hati merupakan salah satu tempat terjadinya proses glukoneogenesis dan glikogenolisis.

10. Penyakit Pankreas

Kerusakan pada sel beta pankreas yang akan menyebabkan menurunnya produksi hormon insulin. Di mana hormon insulin dapat mempengaruhi kadar glukosa dalam darah. Dalam penurunan produksi hormon insulin, dapat terjadi peningkatan kadar glukosa dalam darah.

11. Stres.

Stres tidak dapat dihindari pada setiap perlakuan. Stres dapat disebabkan oleh kurangnya adaptasi dari tikus pada lingkungan yang baru, penyondean yang berulang, penyuntikan, pengambilan darah yang berulang, suasana yang kurang baik dan lain sebagainya.

G. Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian ini meliputi: 1) kandang tikus 4 buah beserta kelengkapan pemberian makan; 2) timbangan hewan; 3) timbangan obat; 4) sonde lambung; 5) *Sputit* injeksi; 6) *Easy TouchTM*; 7) gelas ukur dan pengaduk; dan 8) kamera.

Bahan yang digunakan pada penelitian ini meliputi: 1) Ekstrak daun stevia (*Stevia rebaudiana Bertoni M*); 2) Madu; 3) Aloksan; 4) *Aquadest*; 5) Pelet (makanan tikus); dan 6) *Glibenclamide*.

H. Konversi Dosis

1. Ekstrak Daun Stevia

Volume cairan maksimal yang dapat diberikan per oral pada tikus adalah 5 ml/200 g BB (Ngatidjan, 1991). Disarankan takaran dosis tidak sampai melebihi setengah kali volume maksimalnya (Imono dan Nurlaila, 1989).

Dosis efektif ekstrak daun stevia pada tikus *Wistar* untuk dapat mempengaruhi kadar glukosa darah sebesar 100 mg/kg BB (Kujur et al., 2010).

$$\begin{aligned} \text{Sehingga dosis pada tikus 200 g} &= \text{Dosis} \times \frac{\text{BB tikus (g)}}{1000} \\ &= 100 \times \frac{200}{1000} \\ &= 20 \text{ mg/200 g BB} \end{aligned}$$

2. Madu

Dosis efektif madu pada tikus *Wistar* untuk dapat mempengaruhi kadar glukosa darah sebesar 10 ml/kg BB (Hassan dan Bayoumi, 2010).

Sehingga dosis untuk tiap tikus *Wistar* dengan berat 200 g adalah

$$10 \times \frac{200}{1000} = 2 \text{ ml / 200 g BB}$$

3. Glibenclamide

Dosis *glibenclamide* yang biasanya digunakan untuk manusia adalah 5 mg. Takaran konversi dosis untuk manusia dengan berat badan 70 kg dengan tikus dengan berat 200 g adalah 0,018 (Ngatidjan, 1991)

Maka dosis untuk tikus dengan berat 200 g adalah $0.018 \times 5 \text{ mg} = 0.09 \text{ mg/200 g BB}$

4. Aloksan

Dosis aloksan untuk tikus putih agar terjadi model diabetik adalah 125 mg/kg BB yang akan diberikan secara intraperitoneal (i.p) (Kujur et al.,

2010). Syarat volume maksimal yang akan diberikan kepada tikus secara intraperitoneal dengan berat badan tikus 200 g adalah 5,0 ml (Ngatidjan, 1991)

Sehingga dosis aloksan untuk tikus dengan berat 200 g adalah

$$125 \times \frac{200}{1000} = 25 \text{ mg/200 g BB.}$$

I. Cara Kerja

1. Langkah I : penentuan besar sampel dan adaptasi

Hewan uji sebanyak 32 ekor tikus dibagi menjadi 4 kelompok dengan jumlah yang sama (8 ekor) secara acak. Kemudian diadaptasikan selama 1 minggu di lokasi penelitian dan diberikan pakan *standart*.

2. Langkah II : Pengukuran kadar glukosa darah sebelum perlakuan

Hari pertama penelitian, kadar glukosa darah tikus di semua kelompok diukur di mana tikus telah dipuaskan 16 jam sebelum pengambilan sampel darah.

3. Langkah III : Induksi Aloksan

Pada hari yang sama, setelah kadar glukosa darah tikus dihitung, tikus diinduksi dengan aloksan dengan dosis 25 mg/kg BB secara intra peritoneal.

4. Langkah IV : Pengukuran kadar glukosa darah setelah diinduksi aloksan

Pada hari ke-7, tikus dipuasakan kembali selama 16 jam untuk pengukuran kadar glukosa darah setelah diinduksi aloksan. Pengukuran kadar glukosa darah yang kedua dilakukan pada hari ke-8.

5. Langkah V : Pemberian perlakuan

Setelah hari ke 8, tikus diberikan perlakuan selama 28 hari sesuai dengan kelompoknya. Kelompok dibagi sebagai berikut :

Kelompok I (kontrol negatif) : pakan 20 g + air minum

Kelompok II (kontrol positif) : *Glibenclamide* dengan dosis 0.09 mg/200 g BB + pakan 20 g + air minum.

Kelompok III (perlakuan 1) : Ekstrak stevia dosis 20 mg/200 g BB + pakan 20 g + air minum

Kelompok IV (perlakuan 2) : Madu dengan dosis 2 ml/200 g BB + pakan 20 g + air minum

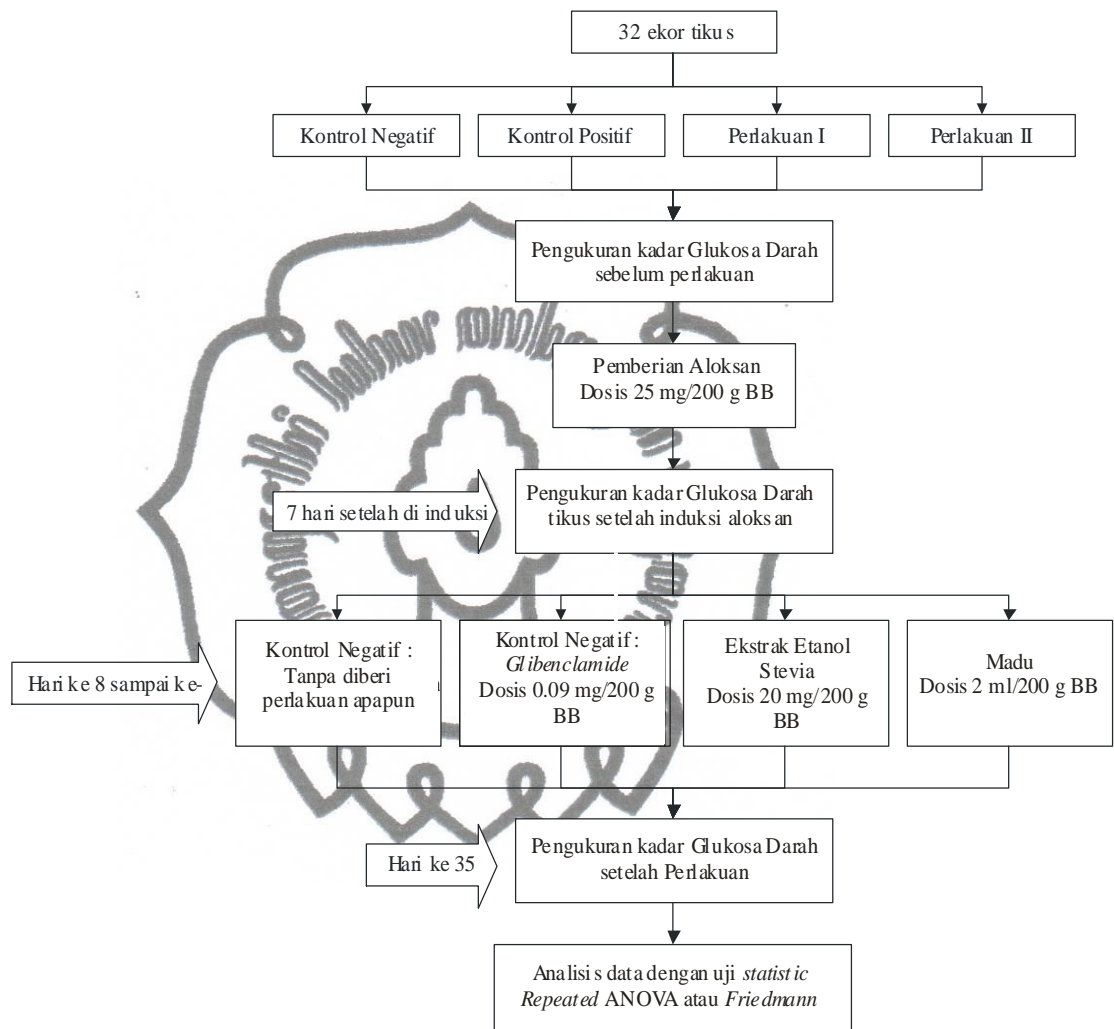
6. Langkah VI : Pengukuran kadar glukosa darah setelah perlakuan

Setelah perlakuan selama 28 hari, tikus kembali dipuasakan selama 16 jam untuk dilakukan penghitungan kadar glukosa darah yang terakhir pada hari berikutnya.

7. Langkah VII : Perhitungan data

Semua kadar glukosa darah tikus yang didapatkan sebelum dan setelah perlakuan ditabulasi, dibuat rata-rata kemudian dianalisis.

J. Rancangan Penelitian



Gambar 3.3. Langkah Rancangan Penelitian

K. Teknik Analisis

Data yang diperoleh dari hasil penelitian ini akan dianalisis secara statistik dengan uji *Repeated Analysis of Variance* (ANOVA) untuk mengetahui adanya perbedaan perubahan kadar glukosa darah tikus *Wistar* yang bermakna antara

keempat kelompok sekaligus. Analisis data pada penelitian ini dilakukan dengan menggunakan program komputer *Statistical Product and Service Solution* (SPSS) *17.0 for Windows*. Namun, terdapat beberapa syarat yang harus dipenuhi sebelum menggunakan uji *Repeated ANOVA*.

Syarat pertama adalah skala pengukuran termasuk skala dengan variabel numerik (interval atau rasio). Syarat kedua, sebaran data harus normal. Hal ini dibuktikan dengan nilai uji Kolmogorov-Smirnov atau Saphiro-Wilk yang memiliki nilai $p > 0,05$.

Jika ternyata data yang diperoleh tidak memenuhi syarat uji statistik parametrik *Repeated ANOVA*, maka akan digunakan uji statistik non parametrik yaitu Friedmann (Dahlan, 2007). Data diolah dengan program komputer *Statistical Product and Service Solution* (SPSS) *17.0 for Windows* (Dahlan, 2007)

BAB IV

HASIL PENELITIAN

A. Data Hasil Penelitian

Data hasil penelitian ini berupa data interval, yaitu perubahan kadar glukosa darah dari masing-masing kelompok perlakuan. Hasil pengamatan perbedaan kadar glukosa darah dari masing-masing kelompok perlakuan akan disajikan pada lampiran 1. Hasil rata-rata perubahan kadar glukosa darah tikus untuk masing-masing kelompok dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 4.3. Rata-Rata Kadar Glukosa Darah pada Masing-Masing Kelompok Tikus *Wistar*

Kelompok	Kadar Rata-rata Glukosa Darah (mg/dl)	Standar Deviasi
Kontrol Negatif	295.50	24.091
Kontrol Positif	200.13	88.672
Perlakuan 1	209.00	85.780
Perlakuan 2	256.94	43.068

(Data Primer, 2012)

Keterangan :

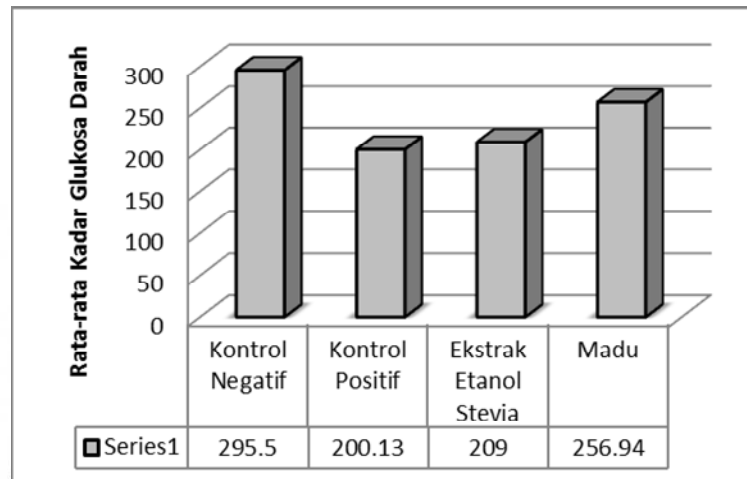
Kontrol Negatif (KN) → *Aquadest*

Kontrol Positif (KP) → *Glibenclamide* dosis 0.09 mg/200 g BB

Perlakuan 1 (P1) → Ekstrak Etanol Stevia dosis 20 mg/200 g BB

Perlakuan 2 (P2) → Madu dosis 2 ml/200 g BB

Grafik dari tabel 2 dapat disajikan pada gambar berikut:



Gambar 4.4. Grafik Rata-rata Kadar Glukosa Darah Tikus *Wistar* Masing-masing Kelompok

Kelompok Kontrol Positif memiliki nilai rata-rata glukosa darah paling rendah yaitu 200.13 ± 88.672 kemudian diikuti oleh kelompok Perlakuan I yaitu 209 ± 85.780 , sedangkan kelompok Kontrol Negatif memiliki nilai rata-rata glukosa darah paling tinggi yaitu 295.5 ± 24.091 .

B. Analisis Data

Sampel penelitian ini berjumlah 32 ekor tikus *Wistar* sehingga penentuan jenis sebaran data menggunakan uji Saphiro-Wilk. Hasil pada lampiran 5 tabel 2.

Nilai p hasil uji Saphiro-Wilk untuk KN, KP, P1, dan P2 berturut-turut 0,022; 0,001; 0,000; dan 0,004, di mana keempat nilai di atas lebih kecil daripada 0,050. Hal ini menunjukkan bahwa sebaran data KN, KP, P1, dan P2 tidak normal sehingga tidak memenuhi syarat penggunaan uji *Repeated* ANOVA. Sehingga diganti dengan uji Friedmann.

Nilai p dari hasil uji Friedmann adalah 0,002 ($p < 0,05$). Pada lampiran 5 tabel 3. Nilai p yang lebih kecil dari 0,05 menunjukkan terdapat perbedaan nilai rata-rata kadar glukosa darah yang bermakna pada paling tidak dua kelompok. Kemudian dilanjutkan analisis *Post Hoc Multiple Comparisons*.

Uji *Post Hoc Multiple Comparisons* yang digunakan adalah uji Wilcoxon. Ringkasan hasil uji Wilcoxon tersebut dapat dilihat pada tabel berikut:

Tabel 4.4. Ringkasan Hasil Uji Wilcoxon ($\alpha = 0,05$)

Kelompok	p	Perbedaan
KN – KP	0,007	Bermakna
KN – P1	0,015	Bermakna
KN – P2	0,019	Bermakna
KP – P1	0,028	Bermakna
KP – P2	0,002	Bermakna
P1 – P2	0,015	Bermakna

(Data Primer, 2012)

Keterangan :

KN : Kontrol Negatif (*Aquadest*)

KP : Kontrol Positif (*Glibenclamide* 0.09 mg/200 g BB)

P1 : Perlakuan 1 (Ekstrak Etanol Stevia (20 mg/200 g BB)

P2 : Perlakuan 2 (Madu 2 ml/200 g BB)

Nilai p yang semuanya lebih kecil dari 0,05 dari tabel 4.4 menunjukkan bahwa terdapat perbedaan nilai rata-rata perubahan kadar glukosa darah tikus wistar yang bermakna pada semua pasangan antarkelompok data. Hasil uji Wilcoxon secara rinci dapat dilihat pada lampiran 5 tabel 4.

commit to user

BAB V

PEMBAHASAN

Berdasarkan data yang diperoleh, penelitian mengenai efek ekstrak etanol stevia yang dibandingkan madu terhadap perubahan kadar glukosa darah tikus *Wistar* yang diinduksi oleh aloksan, menunjukkan perubahan kadar glukosa darah tikus *Wistar* yang berbeda-beda pada tiap kelompok perlakuan. Namun hampir semua kelompok menunjukkan penurunan kecuali pada kelompok Kontrol Negatif (*Aquadest*).

Tabel perubahan kadar glukosa darah tikus *Wistar* di lampiran 1 menunjukkan variasi glukosa darah pada tiap kelompok normal (GD 1), setelah pemberian aloksan (GD 2) dan setelah perlakuan (GD 3). Pemberian aloksan menyebabkan glukosa darah tikus *Wistar* meningkat yang menyebabkan hasil pada GD 2 tinggi. Hal ini dikarenakan aloksan memiliki efek dapat merusak sel-sel pada Pankreas sehingga terjadi penurunan kadar insulin dalam darah (Ganong, 1999). Penurunan insulin menyebabkan terjadinya penumpukan kadar glukosa di dalam darah sehingga terjadi peningkatan kadar glukosa darah tikus saat diperiksa (Nugroho, 2006).

Pengukuran glukosa darah ketiga (GD 3) terlihat perubahan kadar glukosa darah tikus, dimana terjadi penurunan di beberapa kelompok perlakuan. Hal ini berarti perlakuan tersebut memiliki efek antihiperqlikemik pada tikus yang telah diinduksi aloksan. Namun pada kelompok Kontrol Negatif (KN) yang hanya diberi

aquadest tidak terlihat adanya penurunan kadar glukosa darah tikus, karena *aquadest* tidak memberikan efek apapun pada tikus. Penurunan kadar glukosa darah terjadi pada kelompok yang diberi *glibenclamide*, ekstrak etanol stevia dan madu. Penurunan terbesar dicapai *glibenclamide* diikuti ekstrak etanol stevia setelah itu baru madu.

Data penelitian ini memperlihatkan perbedaan bermakna dari kelompok perlakuan ($p = 0,002$). Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya bahwa stevia dan madu dapat mempengaruhi kadar glukosa darah dimana terjadi penurunan dari kadar glukosa darah (Al-Waili N, 2003; Raini dan Isnawati, 2011). Hal tersebut sesuai hipotesis awal dimana terdapat perbedaan efek dari ekstrak etanol stevia dan madu.

Perhitungan uji Wilcoxon didapatkan semua kelompok memiliki perbedaan yang bermakna saat dibandingkan dan kelompok perlakuan 1 (ekstrak etanol stevia), perlakuan 2 (madu) dan kontrol positif (*glibenclamide*) memberikan efek penurunan yang nyata dibandingkan kelompok kontrol negatif (*aquadest*). Pada kontrol positif setelah penghitungan uji tersebut juga menunjukkan adanya perbedaan yang nyata dan lebih baik dalam menurunkan kadar glukosa darah dibandingkan dengan kelompok perlakuan yang lainnya. Namun, jika dibandingkan dengan kelompok perlakuan 1, perbedaan cukup rendah. Karena data yang dihasilkan dari kelompok perlakuan 1 hampir mendekati data yang dihasilkan kelompok kontrol positif. Pada kelompok perlakuan 1 apabila dibandingkan dengan kelompok perlakuan 2 memiliki perbedaan yang lebih nyata dan lebih baik. Sehingga kelompok perlakuan 2 walaupun

terjadi penurunan kadar glukosa darah tetapi kurang berefek bila dibandingkan kelompok perlakuan yang lain.

Hal itu sesuai dengan penelitian Raskovic et al., (2004) dan Tso Hsiao et al., (2005) di mana stevia yang mengandung *stevioside*, *rebaudioside* dan *steviol* dapat menurunkan kadar glukosa darah pada DM tanpa menyebabkan hipoglikemia. Salah satunya dengan mengurangi resisten insulin dan meningkatkan produksi insulin pada penderita DM.

Pengaruh madu terhadap kadar glukosa darah tikus juga dijelaskan pada penelitian Al-Waili N (2003), Fasanmade dan Alabi (2008) dan Hassan dan Bayoumi (2010) madu mengandung beberapa antioksidan, untuk DM dapat mencegah terjadinya stres oksidatif yang dapat menyebabkan kerusakan kelenjar pankreas yang bertugas menghasilkan insulin sehingga produksi insulin menurun. Pemberian madu diharapkan dapat mencegah kerusakan kelenjar pankreas agar tidak terjadi penurunan kadar insulin yang berkelanjutan. Selain karena adanya antioksidan, Samanta et al., (2009) menyatakan penggunaan madu lebih baik dibandingkan penggunaan pemanis yang lain seperti sukrosa sebagai pengganti pemanis pada pasien DM.

Penggunaan madu sebagai pemanis pengganti gula pada penderita DM masih kontroversi di kalangan masyarakat. Madu di kalangan masyarakat masih dianggap dapat meningkatkan kadar glukosa darah bagi penderita DM dan penggunaan ataupun konsumsi madu dilarang bagi penderita DM. Peningkatan kadar glukosa darah yang

terjadi tersebut dimungkinkan karena komposisi madu yang dikonsumsi bukanlah madu murni. Tetapi madu yang telah dicampur dengan sukrosa ataupun pemanis gula yang lain (Waluyo, 2009).

Menurut Abdulrahman et al., (2011) dan Yaghoobi et al., (2008), madu dapat menurunkan kadar glukosa darah penderita DM dengan baik, namun penelitian ini hasil kadar glukosa darah kelompok yang diberi madu cenderung masih tinggi dan bervariasi. Hal ini mungkin dikarenakan pemberian perlakuan madu kurang bervariasi dosisnya sehingga belum mencapai dosis optimal yang dapat digunakan untuk pengganti pemanis yang baik bagi penderita DM.

Pada penelitian ini juga terdapat penurunan kadar glukosa darah tikus yang bervariasi. Dimungkinkan karena faktor internal masing-masing tikus, seperti : jumlah dan kualitas reseptor insulin, tingkat kestresan masing-masing tikus dan kondisi Pankreas akibat induksi aloksan. Stres yang dialami tikus dimungkinkan karena perlakuan dan keadaan kandang yang kurang representatif, penyondean berulang-ulang, dan pengambilan darah tikus saat pengambilan hasil.

Sehingga dapat dilakukan penelitian lanjutan menggunakan dosis madu yang lebih bervariasi dan kandungan madu yang tepat sehingga bisa didapatkan hasil yang optimal dari madu sebagai pengganti pemanis dan pengaruhnya dalam menurunkan kadar glukosa darah yang lebih baik. Selain itu, dapat menggunakan metode yang lain dalam menentukan sampel atau mengkondisikan tikus dalam keadaan diabetik dengan cara yang lain.

BAB VI

PENUTUP

A. Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian ada perbedaan yang signifikan antara pemberian ekstrak etanol stevia dan pemberian madu terhadap perubahan kadar glukosa darah tikus *Wistar* model diabetik. Pemberian ekstrak etanol stevia lebih baik dari pada pemberian madu. Penurunan glukosa darah kelompok stevia lebih mendekati penurunan glukosa darah kelompok yang diberi *glibenclamide*. Stevia dan madu dapat diberikan pada penderita *diabetes mellitus* sebagai pemanis pengganti gula.

B. Saran

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai dosis madu yang bervariasi untuk mendapat efek optimal dalam menurunkan kadar glukosa darah pada pasien *Diabetes Mellitus*.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang kandungan madu yang dapat memperbaiki kerusakan sel kelenjar pankreas dan menurunkan kadar glukosa darah yang lebih baik.
3. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan metode *sampling* dan pengkondisian tikus model diabetik dengan cara yang berbeda.

BAB VI

PENUTUP

A. Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian ada perbedaan yang signifikan antara pemberian ekstrak etanol stevia dan pemberian madu terhadap perubahan kadar glukosa darah tikus *Wistar* model diabetik. Pemberian ekstrak etanol stevia lebih baik dari pada pemberian madu. Penurunan glukosa darah kelompok stevia lebih mendekati penurunan glukosa darah kelompok yang diberi *glibenclamide*. Stevia dan madu dapat diberikan pada penderita *diabetes mellitus* sebagai pemanis pengganti gula.

B. Saran

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai dosis madu yang bervariasi untuk mendapat efek optimal dalam menurunkan kadar glukosa darah pada pasien *Diabetes Mellitus*.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang kandungan madu yang dapat memperbaiki kerusakan sel kelenjar pankreas dan menurunkan kadar glukosa darah yang lebih baik.
3. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan metode *sampling* dan pengkondisian tikus model diabetik dengan cara yang berbeda.