



**EFEK ANTIDIABETES FRAKSI HERBA SURUHAN
(*Peperomia pellucida* [L.] Kunth) TERHADAP KONDISI
DEPRESI PADA TIKUS YANG DIINDUKSI DIABETES
MELITUS TIPE-2 MENGGUNAKAN STREPTOZOTOSIN –
NIKOTINAMID**

NAMA: Yola Salsabila

NPM: 20330038

PROGRAM STUDI FARMASI

FAKULTAS FARMASI

INSTITUT SAINS DAN TEKNOLOGI JAKARTA

JAKARTA

FEBRUARI

2024



**EFEK ANTIDIABETES FRAKSI HERBA SURUHAN
(*Peperomia pellucida* [L.] Kunth) TERHADAP KONDISI
DEPRESI PADA TIKUS YANG DIINDUKSI DIABETES
MELITUS TIPE-2 MENGGUNAKAN STREPTOZOTOSIN –
NIKOTINAMID**

SKRIPSI

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana
Farmasi**

NAMA: YOLA SALSABILA

NPM: 20330038

PROGRAM STUDI FARMASI

FAKULTAS FARMASI

INSTITUT SAINS DAN TEKNOLOGI NASIONAL

JAKARTA

FEBRUARI

2024

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Tugas akhir skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri, dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar.

NAMA : Yola Salsabila

NPM : 20330038

TANGGAL : 2 Maret 2024

Yola Salsabila

HALAMAN PERNYATAAN NON PLAGIAT

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Yola Salsabila

NPM : 20330038

Mahasiswa : Farmasi

Tahun Akademik : 2020

Menyatakan bahwa saya tidak melakukan kegiatan plagiat dalam penulisan Tugas Akhir yang berjudul Efek Antidiabetes Fraksi Herba Suruhan (*Peperomia pellucida* [L.] Kunth) terhadap Kondisi Depresi pada Tikus yang Diinduksi Diabetes Melitus Tipe-2 Menggunakan Streptozotosin – Nikotinamid

Apabila suatu saat nanti terbukti saya melakukan plagiat, maka saya akan menerima sanksi yang telah ditetapkan.

Demikian Surat Pernyataan ini saya buat dengan sebenar – benarnya.

Jakarta, 2 Maret 2024

Yola Salsabila

HALAMAN PENGESAHAN

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan atas kehadiran Allah SWT, karena berkat rahmat dan karunia Nya saya dapat menyelesaikan skripsi ini dengan judul Efek Antidiabetes Fraksi Herba Suruhan (*Peperomia pellucida* [L.] Kunth) terhadap Kondisi Depresi pada Tikus yang Diinduksi Diabetes Melitus Tipe-2 Menggunakan Streptozotosin-Nikotinamid. Penulisan skripsi ini dilakukan guna memenuhi salah satu syarat mencapai gelar Sarjana Program Studi Farmasi pada Fakultas Farmasi, Institut Sains dan Teknologi Nasional.

Pada kesempatan kali ini saya ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Ibu apt. Teodhora, M. Farm selaku dosen pembimbing pertama dan Ibu Vilya Syafriana, M. Si selaku dosen pembimbing kedua yang telah bersedia meluangkan waktu, pikiran, dan tenaga dalam membimbing dan memberikan masukan serta arahan selama proses penelitian hingga penyusunan skripsi ini selesai.

Ucapan terima kasih juga diucapkan kepada :

1. Dekan Fakultas Farmasi Institut Sains dan Teknologi Nasional, Ibu Dr. apt. Tiah Rachmatiah, M. Si.
2. Kepala Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Institut Sains dan Teknologi Nasional, Ibu Dr. apt. Subaryanti, M. Si.
3. Penasehat akademik Ibu apt. Dra. Nurul Akhatik, M. Si.
4. Seluruh dosen dan staf Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Institut Sains dan Teknologi Nasional.
5. Kedua orang tua tersayang, serta seluruh keluarga yang telah memberikan doa, semangat, dan dukungan kepada penulis selama proses penelitian dan penyusunan skripsi sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
6. Seluruh sahabat dan teman-teman yang telah menjadi *support system* bagi penulis dan selalu membantu serta memberi masukan, doa, serta dukungan dan motivasi demi kelancaran dalam penulisan skripsi ini.

Akhir kata penulis berharap Tuhan Yang Maha Esa berkenanan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Penulis menyadari skripsi ini masih jauh dari kata sempurna, oleh karena itu penulis mengharapkan kritik serta

saran yang membangun demi meningkatkan kesempurnaan skripsi ini. Semoga skripsi ini dapat diterima dan bermanfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan khususnya di bidang Farmasi.

Jakarta, 2 Maret 2024

Yola Salsabila

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS
AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademika Institut Sains dan Teknologi Nasional, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Yola Salsabila
NPM : 20330038
Program Studi : Farmasi
Fakultas : Farmasi
Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Institut Sains dan Teknologi Nasional **Hak Bebas Royalti Noneksklusif (*Non-exclusive Royalty-Free Right*)** atas karya ilmiah saya yang berjudul :

Efek Antidiabetes Fraksi Herba Suruhan (*Peperomia pellucida* [L.] Kunth) terhadap Kondisi Depresi pada Tikus yang Diinduksi Diabetes Melitus Tipe-2 menggunakan Streptozotosin-Nikotinamid

Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Institut Sains dan Teknologi Nasional berhak menyimpan, mengalihmedia/format-kan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*) *soft copy* dan *hard copy*, merawat dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Jakarta
Pada tanggal : 2 Maret 2024

Yang menyatakan

(Yola Salsabila)

ABSTRAK

Nama : Yola Salsabila
Program Studi : Farmasi
Judul : Efek Antidiabetes Fraksi Herba Suruhan (*Peperomia pellucida* [L.] Kunth) terhadap Kondisi Depresi pada Tikus yang Diinduksi Diabetes Melitus Tipe-2 menggunakan Streptozotosin – Nikotinamid

Diabetes melitus adalah penyakit yang ditandai dengan gangguan metabolisme yang berhubungan dengan faktor genetik yang tidak hanya berkaitan dengan disfungsi glukosa tetapi berpengaruh terhadap ssp termasuk peningkatan resiko depresi. Herba suruhan memiliki aktivitas farmakologi yang beragam salah satunya sebagai antidiabetes. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas fraksi etil asetat fraksi n-heksan herba suruhan dalam menurunkan kadar glukosa darah hewan uji serta untuk mengetahui pengaruh kondisi depresi pada hewan uji model diabetes. Penelitian ini dilakukan pada tikus yang diinduksi menggunakan streptozotosin 55 mg/KgBB dan nikotinamid 110 mg/KgBB, terapi diberikan selama 14 hari secara oral dengan dosis 50 mg/KgBB (Fraksi etil asetat), 100 mg/KgBB (Fraksi N-Heksan), 125 mg/KgBB (Fraksi kombinasi). Hasil penelitian menunjukkan bahwa fraksi etil asetat dan fraksi n-heksan dari herba suruhan mampu menurunkan kadar glukosa darah tikus yang diinduksi streptozotosin dan nikotinamid. Fraksi etil asetat 50 mg/KgBB merupakan dosis efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah pada tikus yang diinduksi diabetes melitus tipe-2 yang tidak berbeda signifikan dengan kontrol positif Glimepirid 1 mg.

Kata kunci: Diabetes melitus, Depresi, Streptozotosin, Fraksi Herba Suruhan.

ABSTRACT

Name : Yola Salsabila
Study Program : Pharmacy
Title : Antidiabetic Effect of Herba Fraction Suruhan (*Peperomia pellucida* [L.] Kunth) Against Depression Condition in Induced Diabetes Melitus Type-2 Rat Using Streptozotocin – Nicotinamide

Diabetes mellitus is a disease characterized by metabolic disorders associated with genetic factors that are not only related to glucose dysfunction but affect the ssp including increased risk of depression. Herba suruhan has various pharmacological activities, one of which is as an antidiabetic. This study aims to determine the activity of the ethyl acetate fraction of the n-hexane fraction of suruhan herb in reducing blood sugar levels of test animals and to determine the effect of depressive conditions on diabetic model test animals. This study was conducted on rats induced using streptozotocin 55 mg/KgBB and nicotinamide 110 mg/KgBB, therapy was given for 14 days orally at a dose of 50 mg/KgBB (ethyl acetate fraction), 100 mg/KgBB (N-Hexan fraction), 125 mg/KgBB (combination fraction). The results showed that the ethyl acetate fraction and n-hexane fraction of suruhan herb were able to reduce blood glucose levels in rats induced by streptozotocin and nicotinamide. The ethyl acetate fraction 50 mg/KgBB is an effective dose in reducing blood glucose levels in rats induced by type-2 diabetes mellitus which is not significantly different from the positive control Glimepirid 1 mg.

Keywords: Diabetes mellitus, Depression, Streptozotocin, Herba Suruhan Fraction

DAFTAR ISI

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS.....	ii
HALAMAN PERNYATAAN NON PLAGIAT	iii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iv
KATA PENGANTAR	v
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS	vii
ABSTRAK	viii
ABSTRACT.....	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Tinjauan Tanaman Suruhan (<i>Peperomia pellucida</i> [L.] Kunth).....	5
2.1.1 Deskripsi Tanaman.....	5
2.1.2 Nama Daerah Tanaman Suruhan	5
2.1.3 Klasifikasi Tanaman Suruhan	5
2.1.4 Morfologi Tanaman Suruhan	6
2.1.5 Khasiat dan Kandungan Kimia Tanaman Suruhan	7
2.2 Senyawa Metabolit Sekunder Tanaman.....	8
2.3 Simplisia	10
2.4 Ekstrak	10
2.4.1 Ekstraksi.....	10
2.5 Fraksinasi	12
2.5.1 Fraksinasi dengan <i>Liquid-liquid Extraction</i>	12
2.5.2 Fraksinasi dengan Kolom Kromatografi.....	12
2.6 Diabetes.....	13
2.6.1 Pengertian.....	13

2.6.2	Klasifikasi	13
2.6.3	Penyebab	14
2.6.4	Patofisiologi	15
2.6.5	Tata Laksana Diabetes Melitus	16
2.6.6	Karakteristik Diabetes Melitus	18
2.6.7	Komplikasi Pada Diabetes Melitus Tipe-2.....	19
2.6.8	Definisi.....	20
2.6.9	Jenis-jenis Diabetes Distress	21
2.6.10	Penyebab Diabetes Distress	21
2.6.11	Gejala Diabetes Distress	22
2.6.12	Manajemen pada Diabetes Distress	22
2.7	Metode Uji Depresi.....	23
2.8	Hewan Uji Tikus.....	25
2.8.2	Perlakuan Hewan Uji	27
2.9	Metode Uji Diabetes	27
2.9.1	Alat Uji Glukosa Darah	27
2.10	Glimepirid.....	28
2.11	Streptozotosin	29
2.12	Nikotinamid	30
BAB III METODOLOGI PENELITIAN		32
3.1	Jenis Penelitian	32
3.2	Tempat dan Waktu Penelitian	32
3.3	Alat dan Bahan Penelitian	32
3.3.1	Alat Penelitian.....	32
3.3.2	Bahan Penelitian	32
3.4	Hewan Uji.....	33
3.5	Prinsip Percobaan	34
3.6	Tahapan Penelitian	35
3.6.1	Determinasi Bahan Uji.....	35
3.6.2	Pengajuan Etik Penelitian	35
3.6.3	Penyiapan Simplisia Herba Suruhan.....	35
3.6.4	Pembuatan Ekstrak Herba Suruhan	36
3.6.7	Pembuatan Fraksi Herba Suruhan Menggunakan Etil Asetat dan N-Heksan	36
3.6.8	Penapisan Fitokimia Fraksi Herba Suruhan.....	37

3.6.9	Pemilihan dan Pengadaptasian Hewan Uji	38
3.6.10	Pelaksanaan Uji Efektivitas Antidiabetes	41
3.6.11	Analisis Data.....	42
3.6.12	Tahapan Penelitian.....	44
BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN.....	46
4.1	Determinasi Tanaman.....	46
4.2	Etik Penelitian (<i>Ethical Clearence</i>).....	46
4.3	Hasil Pengambilan Bahan dan Pembuatan Serbuk Herba Suruhan.....	46
4.4	Hasil Ekstrak Herba Suruhan.....	47
4.5	Pembuatan Fraksi.....	48
4.6	Uji Bebas Etanol.....	49
4.7	Hasil Penapisan Fitokimia	49
4.8	Penentuan Volume Induksi Streptozotosin dan Nikotinamid	51
4.9	Uji Pendahuluan dan Penentuan Dosis Ekstrak Fraksi Herba Suruhan	52
4.10	Hasil Uji Aktivitas Antidiabetes.....	54
4.10.1	Perbandingan Kadar Gula darah puasa (GDP) dan Gula Darah Dua Jam Setelah Makan (G2PP)	56
4.10.2	Pengaruh Kondisi Diabetes Melitus Terhadap Berat Badan Pada Tikus	63
4.10.3	Hubungan Diabetes dengan Tingkat Depresi	65
4.11	Analisis Data	68
BAB V	KESIMPULAN.....	72
5.1	Kesimpulan	72
5.2	Saran	72
DAFTAR PUSTAKA		73

DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1 Khasiat dan Kandungan Metabolit Sekunder <i>Peperomia pellucida</i> [L.] Kunth.....	7
Tabel 2. 2 Dosis Streptozotosin-Nikotinamid.....	30
Tabel 3. 1 Kelompok Perlakuan Terhadap Hewan Uji	39
Tabel 4. 1 Rendemen Ekstrak Herba Suruhan	47
Tabel 4. 2 Hasil Penetapan Susut Pengeringan Herba Suruhan.....	47
Tabel 4. 3 Hasil Penapisan Fraksi Herba Suruhan.....	49
Tabel 4. 4 Hasil Uji Pendahuluan Penentuan Dosis Fraksi Herba Suruhan.....	53
Tabel 4. 5 Persentase Kadar Glukosa Darah (T1, T2)	60
Tabel 4. 6 Persentase Kadar Glukosa Darah Setelah Makan (Postprandial)	63
Tabel 4. 7 Hasil Uji Normalitas dan Homogenitas	68
Tabel 4. 8 Hasil Uji <i>One-way ANOVA</i>	70
Tabel 4. 9 Hasil Uji <i>Tukey</i> Kadar Glukosa Darah Puasa Dan Kadar Glukosa Darah 2 Jam Setelah Makan	70

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Tanaman Suruhan (<i>Peperomia pellucida</i> [L.] kunth)	6
Gambar 2. 2 Hewan Uji Tikus (<i>Rattus novergicus</i>).....	25
Gambar 4. 1 Rerata $\pm$ SD Kadar Glukosa Darah Puasa Seluruh Kelompok Perlakuan Pada Masing-Masing Hari.....	57
Gambar 4. 2 Kadar Glukosa Darah 2 Jam Setelah Makan Pada Seluruh Kelompok Hewan Uji	61
Gambar 4. 3 Profil Rata-rata $\pm$ SD Berat Badan Tikus Selama Perlakuan	65
Gambar 4. 4 Rata-rata <i>Immobility Time</i> Pada Seluruh Kelompok Perlakuan.....	66

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Surat Izin Penelitian.....	88
Lampiran 2 Surat Izin Penelitian.....	89
Lampiran 3 Surat Izin Penelitian.....	90
Lampiran 4 Surat Hasil Determinasi.....	91
Lampiran 5 Surat Keterangan Tikus	92
Lampiran 6 Surat Pembelian Streptozotosin.....	93
Lampiran 7 Surat Kaji Etik	94
Lampiran 8 Perhitungan Rendemen Ekstrak.....	95
Lampiran 9 Hasil Rendemen Fraksi.....	96
Lampiran 10 Hasil Penapisan Fitokimia dan Uji Bebas Etanol.....	97
Lampiran 11 Gambar Alat, Bahan Penelitian, dan Proses Penelitian.....	99
Lampiran 12 Perhitungan Larutan Induksi dan Larutan Stok Terapi	102
Lampiran 13 Data Hasil KGD Puasa, 2 Jam Setelah Makan, dan Rata-rata <i>Immobility Time</i> , dan Berat Badan Tikus.....	108
Lampiran 14 Data SPSS.....	112

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus adalah salah satu penyakit yang tergolong ke dalam penyakit kronis metabolik (Pradana *et al.*, 2022) yang menjadi masalah kesehatan global. Diabetes melitus merupakan penyakit yang ditandai dengan adanya gangguan metabolisme yang berhubungan dengan faktor genetik dan menunjukkan adanya variasi karakteristik klinis yang beragam (Dwiharini & Hadi, 2017). Diabetes melitus tipe-2 tidak hanya berkaitan dengan disfungsi glukosa, tetapi juga memberikan dampak negatif pada sistem saraf pusat (SSP), termasuk terjadinya peningkatan resiko depresi (Suharni *et al.*, 2022; Vina *et al.*, 2021).

Peningkatan kasus diabetes melitus merupakan permasalahan yang sudah ada sejak tahun 1980 (Nugroho *et al.*, 2020). *International of Diabetes Federation* (IDF) melaporkan bahwa sebanyak 537 juta orang mengidap diabetes melitus pada tahun 2021, jumlah ini diperkirakan akan terus bertambah hingga mencapai angka 643 juta kasus pada tahun 2030 dan 783 juta kasus pada tahun 2045 (Webber, 2013). Berdasarkan data Riskesdas terakhir yang dilakukan pada tahun 2018 menunjukkan adanya prevalensi yang cukup tinggi pada diabetes melitus, dimana berdasarkan hasil diagnosis dokter dan pemeriksaan kadar gula darah pada semua kelompok usia mencapai angka 1,5% - 8,5% (Ludiana *et al.*, 2022).

Diabetes melitus dapat disebabkan oleh beberapa faktor, diantaranya yaitu jenis kelamin, usia, keturunan, gaya hidup yang tidak sehat, aktivitas fisik yang sedikit, dan kurangnya konsumsi makanan tinggi serat seperti sayur – sayuran (Nugroho *et al.*, 2020). Selain itu tingkat stres dan depresi juga dapat menjadi faktor pemicu yang dapat mempengaruhi peningkatan kadar gula seseorang. Stres didefinisikan sebagai respon tubuh terhadap tekanan mental atau beban hidup (*stressor psikososial*), dimana respon stres terhadap sistem endokrin inilah yang menjadi pemicu dalam meningkatnya kadar gula darah seseorang (Ludiana *et al.*, 2022).

Penatalaksanaan diabetes melitus diawali dengan mengatur pola makan dan aktivitas fisik, penggunaan obat menjadi langkah berikutnya ketika hal ini tidak berhasil (Dwiharini & Hadi, 2017). Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) memiliki beberapa golongan obat yang dapat digunakan sebagai terapi farmakologi, diantaranya yaitu golongan sulfonilurea. Salah satu obat golongan sulfonilurea yang sering digunakan adalah glimepiride dengan keterkaitannya sebagai antihiperglikemia oral (AHO) (Decroli, 2019).

Penggunaan sulfonilurea tetap menjadi pertimbangan karena beresiko menyebabkan hipoglikemik serta pertimbangan pada pasien DMT2 dengan kelebihan berat badan atau yang mengalami kontraindikasi terhadap metformin tetapi belum cukup mencapai kontrol glikemik yang memadai (Linden & Erwina, 2022). Pemilihan bahan alam sebagai alternatif pengobatan dalam mengatasi diabetes melitus erat kaitannya dengan minimnya efek samping yang ditimbulkan saat ataupun setelah pemakaian (Tandi *et al.*, 2023). Disamping itu kelebihan lain dari obat tradisional adalah mudah didapat dan diramu, serta ekonomis. Pemilihan obat yang efektif serta aman bagi penderita diabetes melitus menjadi hal yang penting agar terhindar dari komplikasi seperti gangguan saluran cerna dan hipoglikemia berlebih serta timbulnya angiopati diabetik yaitu kerusakan pada pembuluh darah yang dapat beresiko menyebabkan kematian (Musfiroh *et al.*, 2022).

Suruhan atau (*Peperomia pellucida* [L.] Kunth) merupakan salah satu tumbuhan antidiabetes. Tumbuhan *Pipereceae*, seperti suruhan (*Peperomia pellucida* [L.] kunth) secara empirik dapat digunakan untuk mengatasi berbagai gangguan kesehatan, termasuk diabetes. Tumbuhan ini berpotensi untuk dikembangkan menjadi OHT atau fitofarmaka karena mudah diperoleh dan memiliki aktivitas farmakologi yang beragam (Sandy *et al.*, 2020). Fraksi etil asetat dan n-heksan dari herba suruhan diyakini memiliki sifat antidiabetes berdasarkan sifat fisikokimianya (Ahmad *et al.*, 2019; Hidayati, 2021).

Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa tumbuhan suruhan (*Peperomia pellucida* [L.] kunth) diketahui memiliki sifat antidiabetes saat menggunakan ekstrak etanol herba suruhan yang diinduksi pakan tinggi lemak dan karbohidrat pada tikus wistar jantan (Wangsaatmadja *et al.*, 2022), serta ekstrak etanol dan

fraksi n-heksan pada mencit yang diinduksi streptozotosin (Hidayati, 2021). Namun, hingga saat ini belum banyak penelitian yang secara khusus menggali potensi efek antidiabetes dari fraksi etil asetat dan n-heksan herba suruhan terhadap kondisi depresi pada konteks diabetes melitus tipe-2. Pentingnya memahami hubungan antara diabetes, depresi, serta potensi pengobatan menggunakan bahan alami mengingat pentingnya penelitian yang mendalam terkait bidang ini. Dengan mengenali karakteristik antidiabetes dan potensi antidepresan dari herba suruhan, kita dapat menggali solusi terapeutik secara menyeluruh untuk mengatasi komorbiditas yang ada serta meningkatkan kualitas hidup pasien (Hartati *et al.*, 2015; Pierre & Moses, 2015; Pratiwi *et al.*, 2021).

Hasil dari penelitian ini diharapkan mampu memberikan wawasan baru terhadap pengembangan pengobatan alternatif yang tidak hanya berfokus pada aspek antidiabetes tetapi juga mempertimbangkan dampak yang terjadi bagi kesehatan mental penderita diabetes melitus.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah fraksi herba suruhan (*Peperomia pellucida* [L.] Kunth) dapat memberikan efek antidiabetes pada tikus dengan diabetes melitus tipe-2?
2. Berapakah dosis efektif dari fraksi herba suruhan (*Peperomia pellucida* [L.] Kunth) dalam menurunkan kadar glukosa darah pada tikus dengan diabetes melitus tipe-2?
3. Apakah pemberian terapi dapat memberikan pengaruh terhadap kondisi depresi pada tikus yang diinduksi diabetes melitus tipe-2 menggunakan streptozotosin-nikotinamid?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui efek antidiabetes fraksi herba suruhan (*Peperomia pellucida* [L.] Kunth) pada tikus yang diinduksi diabetes melitus tipe-2 menggunakan streptozotosin-nikotinamid.
2. Untuk mendapatkan dosis efektif fraksi herba suruhan (*Peperomia pellucida* [L.] Kunth) sebagai antidiabetes.

3. Untuk mengetahui pengaruh pemberian terapi terhadap kondisi depresi pada tikus yang diinduksi diabetes melitus tipe-2 menggunakan streptozotosin-nikotinamid

1.4 Manfaat Penelitian

1. Untuk Peneliti
 - a. Meningkatkan pemahaman tentang potensi penggunaan herba suruhan sebagai terapi antidiabetes dan penanganan kondisi depresi yang terkait dengan diabetes melitus tipe-2.
 - b. Menyediakan alternatif pengobatan yang dapat mendukung kesejahteraan mental dan fisik penderita diabetes melitus tipe -2
2. Untuk Instansi (Institut Sains dan Teknologi Nasional)
 - a. Memberikan pemahaman yang lebih mendalam tentang hubungan antara diabetes melitus tipe-2 dan kondisi depresi pada tingkat praklinis.
 - b. Menyediakan data ilmiah yang dapat digunakan sebagai dasar untuk penelitian lebih lanjut dalam bidang pengobatan holistik pada penderita diabetes.
3. Untuk masyarakat

Diharapkan masyarakat dapat mengetahui adanya khasiat antidiabetes pada tanaman suruhan yang dapat dijadikan sebagai pilihan obat tradisional. Serta dapat mempermudah dalam pengolahannya karena seluruh bagian tanaman dapat digunakan.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Tanaman Suruhan (*Peperomia pellucida* [L.] Kunth)

Analisis terkait herba suruhan (*Peperomia pellucida* [L.] kunth) mencakup deskripsi tanaman, nama daerah, klasifikasi tanaman, morfologi, kandungan kimia, dan khasiatnya.

2.1.1 Deskripsi Tanaman

(*Peperomia pellucida* [L.] Kunth) atau biasa dikenal dengan nama tumbuhan suruhan adalah salah satu jenis tumbuhan gulma, secara umum tumbuh liar di daerah yang memiliki kondisi lembab dan hidup secara berkelompok. Tumbuhan yang masuk dalam keluarga Pipereceae (suku sirih-sirihan) dan tergolong genus *Peperomia*. Tumbuhan ini banyak dijumpai di area perkebunan, halaman rumah, tepi jalan, pinggiran selokan, dan tempat lain dengan kondisi lembab dan berair (Rahmawati & Zain, 2017).

2.1.2 Nama Daerah Tanaman Suruhan

(*Peperomia pellucida* [L]. kunth) atau sladanan memiliki nama daerah yang beragam misalnya di Pulau Jawa terkenal dengan nama rangu-rangu, suruhan, dalam bahasa sunda saladaan, tumpangan air di wilayah Jakarta dan Sumatra, gofu gurohu dalam bahasa Ternate, ulasimon bato di Filipina, dan cao hu jiao di Cina (Rahmawati & Zain, 2017)

2.1.3 Klasifikasi Tanaman Suruhan

Tumbuhan suruhan dapat dikelompokkan sebagai berikut:

Kingdom : Plantae
Subkingdom : Tracheobionta
Superdivisi : Spermatophyta
Divisi : Magnoliophyta
Kelas : Magnoliopsida (Dicotyledons)

Subkelas : Magnoliidae
Ordo : Piperales
Famili : Piperaceae
Genus : *Peperomia*
Spesies : *Peperomia pellucida* (Rahmawati & Zain, 2017)



Gambar 2. 1 Tanaman Suruhan (*Peperomia pellucida* [L.] kunth)
(Dokumentasi Pribadi, 2023)

2.1.4 Morfologi Tanaman Suruhan

Tanaman suruhan (*Peperomia pellucida* [L.] kunth) memiliki tinggi sekitar 10 – 20 cm, memiliki cabang berbuku – buku seperti sirih, dan bunga majemuk menyerupai bulir dan terletak di pangkal daun atau ketiak daun. Berbatang tegak dan bercabang lunak hijau pucat dengan akar serabut dangkal serta memiliki warna putih. Dengan lebar daun sekitar 0.5-2 cm memiliki bentuk hati dengan panjang sekitar 4 cm (Rahmawati & Zain, 2017).

2.1.5 Khasiat dan Kandungan Kimia Tanaman Suruhan

Tabel 2. 1 Khasiat dan Kandungan Metabolit Sekunder *Peperomia pellucida* [L.] Kunth

No	Nama Peneliti Utama dan Tahun	Bagian yang Digunakan	Aktivitas Farmakologi	Dosis Efektif	Pelarut dan Metabolit Sekunder
1.	(Imansyah & Hamdayani, 2022)	Daun	Antibakteri (pada jerawat)	Konsentrasi 15%	Pelarut: Etanol 96%
2.	(Imbar <i>et al.</i> , 2019)	Herba	Antihiperurisemia	200 mg/KgBB	Pelarut: Etanol 96% Metabolit sekunder: Flavonoid
3.	(Putri & Puspitasari, 2022)	Daun	Obat luka bakar	Gel ekstrak daun suruhan konsentrasi 50%	Pelarut: Etanol 70% Metabolit sekunder: Flavonoid
4.	(Mulyani <i>et al.</i> , 2018)	Daun	Antioksidan	Lotion ekstrak daun dosis 0,550 mg/ml	Pelarut: Etanol p.a Metabolit sekunder: Flavonoid
5.	(Wangsaatmadja <i>et al.</i> , 2022)	Herba	Antihiperglikemia	50 mg/KgBB	Pelarut: Etanol 96% Metabolit sekunder: Flavonoid Alkaloid Steroid

Peperomia pellucida L. Kunth sudah sejak lama dimanfaatkan sebagai pilihan pengobatan untuk mengobati sakit kepala, gangguan ginjal, luka-luka, abses, masalah jerawat, gangguan perut kolik, rematik, *fatigue*, malaria, pengendalian saat pendarahan, demam, penurunan kadar kolesterol, mengurangi batuk dan diuretik. Daun *Peperomia pellucida* mempunyai kemampuan sebagai agen antikanker, antioksidan, antimikroba, antiinflamasi, penghilang rasa sakit

(analgesik), penurun panas (antipiretik), mengurangi pembengkakan (anti-edematogenik), agen antitumor, serta sebagai penurun glukosa dalam darah. Ekstrak etanol yang dimiliki oleh *P. pellucida* menunjukkan adanya efek antibakteri terhadap *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus* dengan tingkat penghambatan rata-rata yang signifikan, berkisar antara $15,43 \pm 0,67$ mm dan $13,67 \pm 0,67$ mm (Marina Silalahi, 2022).

Suruhan atau (*Peperomia pellucida* [L.] Kunth) merupakan tumbuhan yang memiliki kandungan fitokimia terdiri atas alkaloid, tannin, flavonoid, saponin, dan fenol yang bermanfaat dalam aspek kimia. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Majumder dan Kumar (2011) suruhan (*Peperomia pellucida* [L.] kunth) juga memiliki kandungan diantaranya yaitu steroid dan triterpenoid. Zat-zat tersebut yang selanjutnya menjadi karakteristik obat serbaguna pada tanaman ini (Ibe-diala & Igwe, 2022).

2.2 Senyawa Metabolit Sekunder Tanaman

Senyawa metabolit sekunder memiliki fungsi yang beragam di setiap jenisnya. Meskipun fungsinya tidak diperlukan bagi kelangsungan hidup tanaman, keberadaan senyawa ini memberikan manfaat tertentu. Metabolit sekunder bekerja sebagai mekanisme pertahanan bagi tanaman, baik terhadap tekanan organisme hidup maupun dari segi faktor lingkungan. Adapun fungsi lain yang dimilikinya yaitu berperan sebagai sistem daya tarik bagi tumbuhan. Tekanan yang dialami oleh tanaman yang selanjutnya memicu produksi metabolit sekunder (Angin *et al.*, 2019).

1. Alkaloid

Alkaloid adalah senyawa organik yang berisifat basa karena memiliki kandungan satu atau lebih atom nitrogen. Senyawa alkaloid dapat ditemukan pada bagian akar, rimpang, daun, kulit batang, buah, atau biji. Alkaloid merupakan senyawa metabolit sekunder yang umumnya digunakan sebagai analgesik, bronkodilator, antimikroba, dan antileukimia. Alkaloida memiliki peran penting dalam kehidupan sehari-hari misalnya nikotin yang digunakan untuk stimulant pada syaraf otonom, morfin sebagai analgesik, dan atropin yang digunakan sebagai obat tetes mata (Rahmawati & Zain, 2017).

2. Tanin

Tanin merupakan salah satu golongan polifenol yang umum ditemukan pada kulit kayu, daun, batang, dan buah. Tanin merupakan senyawa yang tidak terkristalisasi, larut dalam air dan memiliki kemampuan untuk mempresipitasi protein, sehingga sering digunakan dalam bidang industri untuk penyamakan kulit. Tanin memiliki aktivitas antimikroba yang disebabkan oleh adanya gugus hidroksil fenolat 14 yang dapat membentuk ikatan silang yang stabil dengan protein, sehingga dapat menghambat kerja enzim mikrobial (Rahmawati & Zain, 2017).

3. Saponin

Saponin merupakan senyawa aktif dengan permukaan kuat yang menimbulkan busa bila dikocok dengan air. Beberapa saponin dapat bekerja sebagai agen antimikroba. Saponin umumnya memiliki rasa pahit dan dapat membentuk buih ketika dikocok dengan air (Rahmawati & Zain, 2017).

4. Flavonoid

Flavonoid merupakan senyawa yang dapat larut dalam air, mengandung sistem aromatik terkonjugasi, sehingga dapat menunjukkan pita absorpsi pada spektrum sinar yang dapat diamati sebagai warna orange, merah, lembayung, kuning muda, atau kuning pucat sedangkan pada spektrum UV terlihat sebagai warna orange, pink, lembayung, biru, hijau, atau coklat (Rahmawati & Zain, 2017).

5. Fenol

Fenol merupakan senyawa metabolit sekunder yang diproduksi oleh tumbuhan sebagai respon terhadap tekanan lingkungan. Senyawa yang dihasilkan berfungsi sebagai pelindung terhadap sinar UV-B untuk mencegah kematian sel, dengan tujuan melindungi DNA dari dimerisasi dan kerusakan. Fenol umumnya bersifat toksik, bakteriosid, antiemetik, antiasmatik, antihelmintik, analgetik, antimikroba, antiinflamasi, serta dapat meningkatkan mortalitas usus. Fenol memiliki peran signifikan sebagai agen pencegah dan pengobatan beberapa gangguan penyakit, seperti arteriosklerosis, disfungsi sel otak, diabetes, dan kanker (Andika *et al.*, 2020)

2.3 Simplisia

Simplisia adalah bahan alam yang digunakan dalam pengobatan dan belum mengalami proses pengolahan tambahan, kecuali dinyatakan lain, umumnya berupa bahan yang telah mengalami proses pengeringan. Simplisia nabati adalah simplisia yang terdiri dari simplisia utuh, bagian-bagian tanaman dan eksudat tanaman. Simplisia hewani adalah simplisia yang berasal dari hewan utuh, bagian-bagian hewan atau zat hewan yang belum dimurnikan menjadi zat kimia murni (Kemenkes RI, 1979).

2.4 Ekstrak

Ekstrak merupakan suatu bahan kental yang dihasilkan melalui proses ekstraksi senyawa aktif dari bahan tumbuhan atau hewan, diperoleh dengan menggunakan pelarut yang sesuai. Setelah itu hampir seluruh atau seluruh pelarut dihilangkan dengan penguapan dan massa atau serbuk yang tersisa diolah lebih lanjut berdasarkan standar yang telah ditetapkan. Hampir seluruh ekstrak dihasilkan melalui proses ekstraksi bahan baku obat dengan metode perkolasi. Seluruh cairan hasil perkolasi umumnya dipekatkan menggunakan metode destilasi dengan pengurangan tekanan, tujuannya agar bahan tersebut terkena panas namun dalam jumlah yang sedikit. Ekstrak cair merupakan hasil ekstraksi dari bahan tumbuhan dan mengandung etanol sebagai bahan pelarut atau bahan pengawet (Dit jen POM, 2000).

2.4.1 Ekstraksi

Ekstraksi adalah suatu metode untuk mendapatkan bahan aktif dari tanaman. Dalam metode ekstraksi bahan aktif akan larut dalam zat pelarut yang sesuai dengan tingkat kepolarannya. Pemilihan metode ekstraksi ditentukan oleh beberapa faktor seperti sifat bahan baku obat, kesesuaian dengan berbagai jenis metode ekstraksi, dan kepentingan untuk mendapatkan ekstrak dalam kondisi sempurna atau mendekati sempurna (Rahmawati & Zain, 2017).

Metode ekstraksi menggunakan bahan pelarut terbagi ke dalam dua cara sebagai berikut (Dit jen POM, 2000):

1. Cara dingin

a. Maserasi

Maserasi adalah suatu metode pengekstrakan simplisia dengan menggunakan pelarut, proses pengocokan atau pengadukan selama beberapa kali dapat dilakukan pada suhu ruang atau kamar.

b. Perkolasi

Perkolasi adalah suatu metode ekstraksi menggunakan pelarut yang selalu baru sampai sempurna, secara umum dilakukan pada temperatur ruangan.

2. Cara panas

a. Refluks

Refluks adalah suatu metode ekstraksi menggunakan pelarut yang berada pada temperatur tinggi (didih) dalam waktu tertentu secara konstan menggunakan pendingin balik.

b. Soxhlet

Soxhlet adalah suatu metode ekstraksi dengan pelarut yang selalu baru, biasanya dilakukan dengan menggunakan alat khusus agar terjadi adanya ekstraksi secara kontinu dengan jumlah pelarut relatif tetap saat pendinginan balik.

c. Digesti

Digesti adalah proses maserasi kinetik menggunakan pengadukan kontinu pada suhu yang tinggi dari suhu ruang atau kamar (40-50°C).

d. Infus

Infus adalah proses ekstraksi menggunakan pelarut air pada suhu penangas air (bejana infus yang tercelup ke dalam penangas mendidih dengan temperatur 96-98°C).

e. Dekok

Dekok adalah infus dalam waktu lebih pada suhu $\geq 30^{\circ}\text{C}$ dalam temperatur mendidih.

2.5 Fraksinasi

Fraksinasi berasal dari kata “*fraction*” yang secara harfiah dapat diinterpretasikan sebagai suatu metode untuk memisahkan atau mengelompokkan suatu kesatuan menjadi beberapa bagian atau fraksi, dengan kata lain dapat didefinisikan sebagai proses pembagian kelompok (Agung, 2017). Fraksinasi pada dasarnya, adalah metode yang melibatkan ekstraksi senyawa dari suatu ekstrak dengan memanfaatkan dua pelarut yang tidak dapat bercampur satu sama lain (Sudarwati & Fernanda, 2019). Fraksinasi bertujuan untuk memperoleh ekstrak yang lebih murni, dengan menghilangkan senyawa-senyawa lain yang dapat mencemari. Selain itu fraksinasi juga dibutuhkan saat akan mengisolasi atau memisahkan satu senyawa metabolit sekunder tunggal (Agung, 2017).

2.5.1 Fraksinasi dengan *Liquid-liquid Extraction*

Fraksinasi melalui ekstraksi cair-cair merupakan cara untuk memisahkan sekelompok senyawa dari kumpulan senyawa dalam ekstrak yang telah larut dalam pelarut dengan menambahkan jenis pelarut lain yang memiliki tingkat polaritas yang berbeda yang tidak dapat bercampur (*immiscible*). Secara umum fraksinasi dengan metode ini dilakukan dengan menggunakan suatu alat yaitu labu pemisah (*separating funnel*). Dalam sistem labu pemisah, terdapat dua pelarut yang berbeda yaitu pelarut awal dan pelarut tambahan, baik dalam hal polaritas maupun masa jenisnya yang menghasilkan dua fase atau fraksi yang terpisah di bagian atas dan bawah (Agung, 2017).

2.5.2 Fraksinasi dengan Kolom Kromatografi

Dalam fraksinasi menggunakan kromatografi kolom, proses pemisahan fraksi dilakukan di dalam kolom dengan menerapkan prinsip-prinsip kromatografi yang serupa dengan prinsip tingkat kepolaran atau polaritas serupa yang digunakan dalam prinsip ekstraksi cair-cair. Dalam kromatografi kolom, terdapat dua fase yang terdiri dari fase gerak (*mobile phase*) dan fase diam (*stationary phase*) (Agung, 2017).

2.6 Diabetes

2.6.1 Pengertian

Diabetes melitus adalah suatu kondisi kronis yang ditandai oleh kadar glukosa yang melampaui batas normal secara berkelanjutan. Dalam masyarakat istilah glukosa darah dikenal dengan gula darah (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2019).

Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) adalah suatu penyakit gangguan metabolik yang ditandai oleh tingginya kadar gula darah, disebabkan adanya gangguan dalam produksi insulin, respon insulin atau keduanya secara bersamaan. Secara klinis, diabetes melitus tipe 2 (DMT2) muncul saat tubuh tidak dapat lagi menghasilkan insulin yang cukup untuk menyeimbangkan terjadinya peningkatan resistensi insulin (Decroli, 2019).

2.6.2 Klasifikasi

Diabetes melitus dapat diklasifikasikan ke dalam 4 jenis yaitu sebagai berikut:

a. Diabetes Melitus Tipe 1

Diabetes melitus tipe 1 disebabkan oleh adanya kerusakan sel beta di pankreas, sehingga memerlukan pemakaian insulin ekstrogen seumur hidup. Pada umumnya penyakit ini muncul saat usia muda, yang disebabkan oleh kondisi autoimun (Febrinasari *et al.*, 2020).

b. Diabetes Melitus Tipe 2

Tipe diabetes yang lebih umum dan memiliki lebih banyak penderita daripada diabetes melitus tipe 1 yang akan muncul pada saat dewasa. Beberapa faktor yang menjadi penyebabnya antara lain obesitas dan keturunan. Apabila tidak ditangani secara tepat diabetes tipe ini dapat menyebabkan terjadinya komplikasi (Febrinasari *et al.*, 2020).

c. Diabetes gestational

Diabetes yang muncul pada saat kehamilan disebabkan oleh adanya riwayat diabetes pada keluarga (keturunan), obesitas, usia, riwayat persalinan bayi besar, dan riwayat penyakit lainnya yang menjadi pemicu. Gejala yang timbul secara umum sama dengan tipe diabetes lain yang jika tidak segera ditangani dapat

beresiko terjadinya komplikasi saat persalinan dan dapat menyebabkan bobot badan bayi yang lahir > 4000 gram serta resiko kematian bayi dalam kandungan (Febrinasari *et al.*, 2020).

d. Diabetes Melitus Tipe Lain

Diabetes melitus yang disebabkan karena adanya kelainan kromosom dan mitokondria DNA, infeksi oleh sindrom *rubella congenital* dan *cytomegalovirus*, dan penyakit eksokrin pankreas (fibrosis kistik, pankreatitis). Faktor lain yang menjadi penyebab diabetes tipe ini adalah penggunaan obat-obatan glukokortikoid pada terapi HIV / AIDS ataupun setelah melakukan tindakan transplantasi organ. Sindrom genetik lain yang berkaitan dengan DM juga menjadi salah satu faktor munculnya diabetes tipe ini (Febrinasari *et al.*, 2020).

2.6.3 Penyebab

Diabetes mellitus dapat disebabkan oleh beberapa faktor sebagai berikut:

- a. Faktor resiko yang tidak dapat dimodifikasi meliputi:
 1. Usia ≥ 40 tahun
 2. Memiliki riwayat keluarga dengan diabetes melitus
 3. Kehamilan dengan kondisi kadar gula darah yang tinggi
 4. Ibu dengan riwayat melahirkan bayi dengan bobot > 4000 gram
 5. Bayi dengan Berat Badan Lahir (BBL) < 2500 gram
- b. Faktor resiko yang dapat dimodifikasi meliputi:
 1. Obesitas (Berat badan lebih/ IMT $> 23 \text{ kg/m}^2$) dan lingkar perut (Pria > 90 cm, perempuan > 80 cm)
 2. Aktivitas fisik yang minim
 3. Hipertensi ($> 140/90 \text{ mmHg}$)
 4. Dislipidemia (Kolesterol HDL laki-laki $\leq 35 \text{ mg/dl}$ dan perempuan $\leq 45 \text{ mg/dl}$, trigliserida $\geq 250 \text{ mg/dl}$)
 5. Pasien dengan riwayat penyakit jantung
 6. Pola diet yang tidak seimbang seperti tinggi gula, garam, lemak dan rendah serat

7. Merokok dan terpapar rokok (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2019)

Adapun beberapa faktor yang menjadi penyebab perjalanan diabetes melitus yaitu sebagai berikut:

1. Faktor resiko bawaan yang sulit bahkan mungkin tidak dapat dirubah seperti umur, jenis kelamin, keturunan, serta latar belakang sosial seperti etnis dan budaya
 2. Faktor resiko yang dapat di ubah seperti merokok, konsumsi alkohol, kurangnya aktivitas fisik, konsumsi serat yang rendah, serta tinggi konsumsi lemak dan kalori
 3. Faktor resiko yang dipengaruhi oleh lingkungan meliputi ekonomi, modernisasi, status sosio-ekonomi dan lingkungan fisik
 4. Faktor resiko meliputi obesitas, hipertensi, dan sindrom Polikistik Ovarium
- Faktor resiko yang berasal dari biologis seperti hiperglikemia, toleransi glukosa yang terganggu, diabetes gestasional dan dislipidemia (Depkes, 2008).

2.6.4 Patofisiologi

Tubuh manusia memerlukan energi agar dapat beraktifitas dengan baik. Energi tersebut dapat diperoleh dari makanan, khususnya karbohidrat. Contoh makanan dengan kandungan karbohidrat diantaranya nasi, jagung, gandum, kentang, tepung, dan sejenisnya. Karbohidrat dipecah di dalam tubuh menjadi glukosa, sedikit galaktosa, dan fruktosa. Kadar glukosa dalam darah tidak dapat secara langsung masuk ke dalam sel-sel tubuh. Agar kadar glukosa dalam darah dapat masuk ke dalam sel-sel di dalam tubuh dibutuhkan adanya hormon yang dihasilkan oleh pankreas yaitu insulin.

Jika insulin tidak dihasilkan akibat adanya kerusakan pada sel beta pankreas, atau jika jumlah insulin cukup namun aktivitasnya tidak memadai (terjadi resistensi insulin), maka hal ini dapat menyebabkan peningkatan kadar glukosa dalam darah (Pamela *et al.*, 2019).

Gangguan dalam sekresi insulin menyebabkan perkembangan pada DM tipe 2. Pada tahap awal terjadi disfungsi sel β , yang mengakibatkan terjadinya

penurunan pelepasan insulin fase pertama dan berdampak pada gangguan toleransi glukosa (IGT). Dengan kurangnya pelepasan insulin fase pertama yang tepat, insulin pada fase kedua harus meningkatkan kompensasi untuk mengatasi peningkatan kadar glukosa setelah makan dan menjaga kadar glukosa agar tetap normal. Kurangnya pelepasan insulin dalam menormalkan kadar glukosa darah dapat menyebabkan disglukemia, termasuk pradiabetes dan diabetes. Jika tidak ditangani dengan tepat, dapat menyebabkan kerusakan pada sel-sel β pankreas pada tahap selanjutnya (Sunarti, 2021).

2.6.5 Tata Laksana Diabetes Melitus

Diabetes melitus merupakan suatu penyakit yang tidak dapat diobati sepenuhnya, namun pengendalian kadar glukosa darah dapat dilakukan melalui empat pilar utama seperti edukasi, diet (pola makan), olah raga, dan obat-obatan (Padangsidimpuan, 2021). Tata laksana diabetes melitus dimulai dengan menerapkan pola hidup sehat, seperti terapi nutrisi, dan aktivitas fisik, seiring dengan penggunaan obat-obatan antihiperglikemia, baik yang diminum maupun yang disuntikkan. Obat antihiperglikemia oral dapat diberikan sebagai bentuk terapi tunggal atau digunakan dalam kombinasi dengan obat lainnya (Soelistijo *et al.*, 2021)

a. Terapi Non-Farmakologi

Aspek penting dalam terapi non-farmakologi adalah kemampuan dalam memantau tingkat kadar glukosa darah secara mandiri dan pembelajaran berkelanjutan mengenai penanganan diabetes. Terapi non farmakologi meliputi latihan jasmani secara teratur 3-4 kali dalam seminggu selama 30 menit/kali seperti berjalan kaki, bersepeda santai, *jogging*, dan berenang, aktivitas fisik lain seperti naik turun tangga dan berkebun, melakukan diet diabetes dengan memperhitungkan kalori basal yang besarnya 25-30 kalori/kg/BB ideal (BBI), mengatur komposisi makanan, diet mediterania yaitu diet dengan pola makan nabati (Decroli, 2019).

b. Terapi Farmakologi

Obat antihiperglikemia oral dibagi ke dalam 6 golongan sebagai berikut:

1. Pemacu sekresi insulin (*Insulin Secretagogue*)

a. Sulfonilurea

Obat-obat yang termasuk ke dalam golongan ini memiliki peran utama dalam meningkatkan sekresi insulin oleh sel beta pankreas dengan efek samping utama berupa hipoglikemia dan peningkatan berat badan. contoh obat golongan ini adalah glibenklamid, glipizid, glimepirid, gliquidon, dan gliklazid

b. Glinid

Cara kerja obat ini hampir sama dengan golongan sulfonilurea yang membedakannya hanya letak reseptor, dan hasil akhir berupa penekanan pada peningkatan sekresi insulin fase pertama. Efek samping yang mungkin terjadi dapat berupa hipoglikemia

c. Peningkat sensitivitas terhadap insulin (*Insulin Sensitizers*)

1) Metformin

Memiliki khasiat utama dalam mengurangi produksi glukosa hati (glukoneogenesis) serta meningkatkan penyerapan glukosa oleh jaringan perifer. Kemungkinan efek samping yang terjadi berupa gangguan saluran pencernaan meliputi dispepsia, diare, dan lain-lain

2) Tiazolidinedion (TZD)

Obat ini memiliki khasiat dalam menurunkan resistensi insulin dengan meningkatkan jumlah protein pembawa glukosa, sehingga meningkatkan penyerapan glukosa oleh jaringan perifer. Pioglitazon merupakan contoh obat yang termasuk ke dalam golongan obat ini

3) Penghambat alfa glukosidase

Golongan obat ini bekerja dengan mengihibisi aktivitas enzim alfa glukosidase di saluran pencernaan, sehingga mengakibatkan penghambatan penyerapan glukosa dalam usus halus. Contoh obat yang termasuk ke dalam golongan obat ini adalah acarbose

4) Penghambat enzim dipeptidil peptidase-4

Enzim dipeptidil peptidase-4 bekerja dengan cara memecah dua asam amino dari peptida dengan kandungan alanin atau prolin yang berada pada posisi kedua peptida N-terminal. Contoh obat yang termasuk ke dalam golongan obat ini adalah vildagliptin, linagliptin, saxagliptin, dan alogliptin

5) Penghambat enzim *sodium glucose co-transporter 2*

Cara kerja obat ini yaitu dengan menghambat reabsorpsi glukosa di tubulus proksimal serta meningkatkan ekskresi glukosa melalui dalam urin. Obat ini memiliki efek samping berupa infeksi saluran kencing dan genital (Soelistijo *et al.*, 2021).

Obat antihiperglikemia suntik:

- a. Insulin
- b. GLP-1 RA
- c. Kombinasi insulin dan GLP-1 RA (Soelistijo *et al.*, 2021).

2.6.6 Karakteristik Diabetes Melitus

Gejala klinis pada penderita diabetes melitus meliputi hal-hal dibawah ini :

1. *Poliuria*

Adalah suatu kondisi yang terjadi akibat volume urin yang meningkat. Ambang batas ginjal untuk menghilangkan partikel gula dari darah ke dalam urin adalah sekitar 180 mg/dl. Setelah kadar gula darah mencapai ambang batas yang telah ditetapkan yaitu 180 mg/dl, maka ginjal tidak mampu lagi untuk kembali menyerap partikel gula, sehingga terjadi ekskresi glukosa dalam urin. Ketika ginjal mulai mengekskresikan partikel gula, maka volume cairan juga ikut dikeluarkan, yang menyebabkan terjadinya *poliuria* (Hadrianti *et al.*, 2022).

2. *Polidipsia*

Polidipsia adalah suatu kondisi yang ditandai dengan rasa haus berlebihan. Rasa haus ini merupakan respons tubuh terhadap poliuria. Tubuh berupaya menggantikan volume cairan yang hilang akibat peningkatan produksi urin yang berlebihan (Hadrianti *et al.*, 2022).

3. *Polifagia*

Polifagia adalah suatu kondisi yang ditandai dengan rasa lapar yang berlebihan. Hal ini terjadi karena sel-sel otak mengalami kondisi kelaparan karena gula dalam darah tidak dapat berpindah dari serum ke sel, dan disaat bersamaan sel otak memerlukan suplai glukosa yang stabil. *Polifagia* juga dapat disebabkan oleh kondisi metabolik yang diinduksi karena adanya defisiensi insulin serta proses pemecahan lemak dan protein (Hadrianti *et al.*, 2022).

2.6.7 **Komplikasi Pada Diabetes Melitus Tipe-2**

Diabetes melitus kerap kali mengakibatkan adanya komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular pada sistem pembuluh darah. Komplikasi makrovaskular umumnya terjadi karena adanya resistensi insulin, sedangkan komplikasi mikrovaskular dipicu oleh hiperglikemia kronik (kadar gula darah yang tinggi) (Decroli, 2019).

1. Ulkus Kaki Diabetik

Ulkus kaki diabetik merupakan suatu kondisi komplikasi dengan karakteristik neuropati sensorik, motorik, otonom, dan gangguan pembuluh darah pada tungkai. Patogenesis pada ulkus kaki diabetik dipengaruhi oleh beberapa faktor, termasuk hiperglikemia kronik, neuropati perifer, keterbatasan sendi, dan deformitas. Kombinasi antara penurunan kadar oksigen jaringan dengan fungsi saraf sensorik serta motorik yang terganggu dapat menyebabkan seseorang mengalami ulkus kaki diabetik. Kerusakan saraf pada penderita diabetes meliputi motorik, sensorik, dan otonom. Neuropati motorik menyebabkanenderitanya mengalami kelemahan otot, atrofi, dan paresis. Neuropati sensorik menimbulkan efek seperti hilangnya rasa nyeri, tekanan, dan panas yang protektif. Sementara itu, neuropati otonom yang menyebabkan vasodilatasi dan pengurangan keringat juga dapat mengakibatkan kerusakan integritas kulit, sehingga menciptakan kondisi yang ideal untuk invasi mikroba. Faktor lain yang dapat menjadi pemicu ulkus kaki diabetik adalah adanya gangguan pada aliran darah pembuluh darah tungkai, yang merupakan salah satu gejala dari penyakit arteri perifer (Decroli, 2019).

2. Komplikasi pada Ginjal

Penyakit ginjal diabetes disebabkan karena adanya interaksi antara faktor hemodinamik dan metabolik. Faktor hemodinamik memiliki peran dalam perkembangan penyakit ginjal diabetes melalui peningkatan tekanan sistemik dan intraglomerular, yang akan mengaktifasi jalur hormon vasoaktif seperti Renin Angiotensin System (RAS) dan endotelin. Kondisi hiperglikemia serta produksi mediator humoral, sitokin dan berbagai faktor pertumbuhan (*grow factor*) dapat menyebabkan perubahan pada struktur ginjal, termasuk peningkatan permeabilitas membrane basalis glomerulus (Decroli, 2019).

3. Komplikasi pada Jantung

Pada diabetes melitus tipe-2, adanya resistensi insulin dan hiperglikemia kronik dapat menyebabkan timbulnya reaksi inflamasi, stres oksidatif, dan gangguan availabilitas nitrit oksida endotel vaskuler. Kerusakan pada endotel ini yang kemudian akan membentuk adanya lesi aterosklerosis koroner yang berakibat pada penyakit kardiovaskuler (CVD). Komplikasi CVD yang terjadi pada penderita diabetes melitus tipe-2 disebabkan karena disfungsi endotel yang diakibatkan adanya resistensi insulin serta hiperglikemia kronik, akibatnya terjadi aterosklerosis pada

Pada beberapa penelitian yang telah dilakukan sebelumnya menyatakan bahwa diabetes melitus dapat meningkatkan timbulnya depresi sebanyak dua kali lipat dibandingkan dengan tanpa diabetes melitus. Seseorang berpeluang terkena depresi akibat diabetes melitus apabila komplikasi yang ditimbulkan dari diabetes melitus semakin memburuk (Dewi Ulfani *et al.*, 2021).

2.6.8 Definisi

Depresi merupakan suatu gangguan mental yang sering dikaitkan dengan faktor pemicu jangka panjang, seperti penyakit kronis, salah satunya diabetes melitus (DM) (Dewi Ulfani *et al.*, 2021). Seseorang yang mengalami diabetes melitus dengan depresi dapat memengaruhi kontrol gula darah dan faktor metabolik, mempercepat proses komplikasi, serta meningkatkan resiko morbiditas dua kali lipat dibandingkan penderita DM tanpa depresi. Depresi sering tidak terdeteksi dengan baik pada penderita diabetes melitus, sehingga menjadi penghambat utama dalam pengelolaan diabetes yang efektif (Vina *et al.*, 2021).

Depresi akibat diabetes melitus merupakan salah satu masalah serius yang dialami oleh penderita diabetes melitus, karena perjalanan penyakit yang berlangsung dalam jangka waktu panjang (Malini *et al.*, 2019).

Depresi dapat dipicu oleh beberapa hal, seperti kurangnya dukungan dan motivasi dari keluarga dan kecemasan yang berlebihan terhadap komplikasi. Ketika seseorang mengalami depresi, hal ini dapat menyebabkan ketidakpatuhan terhadap petunjuk medis, seperti tidak mengikuti perintah dokter dan diet yang disarankan yang berujung pada kontrol yang buruk terhadap kadar gula darah. Ketidakstabilan pada kadar gula darah mengakibatkan meningkatnya resiko komplikasi, yang pada akhirnya dapat mempengaruhi kualitas hidup pasien. Penatalaksanaan depresi melalui psikoterapi, obat-obatan, atau terapi gabungan (Dewi Ulfani *et al.*, 2021).

2.6.9 Jenis-jenis Diabetes Distress

Menurut (Fisher *et al.*, 2019) diabetes distress terbagi menjadi sebagai berikut:

- a. Distress emosional
Meliputi perasaan terbebani, serta ketakutan dalam menjalani diabetes melitus
- b. Distress interpersonal
Perasaan dimana tidak mendapatkan dukungan baik dari lingkungan keluarga maupun lingkungan sekitar
- c. Distress berhubungan dengan dokter/ tenaga kesehatan
Meliputi perasaan kecemasan terhadap perawatan kesehatan, menemukan ahli yang tepat, dan dukungan dari tenaga medis
- d. Distress berhubungan dengan regimen terapi
Meliputi rasa kegagalan dalam mengelola diabetes yang kurang optimal, seperti perencanaan diet dan aktivitas fisik (Malini *et al.*, 2019).

2.6.10 Penyebab Diabetes Distress

(Parsa *et al.*, 2019) menyebutkan bahwa terdapat beberapa penyebab terkait diabetes distress meliputi:

1. Manajemen gula darah yang tidak terkendali/ terkontrol

2. Jangka waktu dalam mengidap diabetes melitus
3. Adanya komplikasi lanjut, seperti retinopati, nefropati, dan ulkus diabetikum
4. Pemberian terapi menggunakan insulin
5. Adanya peningkatan BMI (Malini *et al.*, 2019).

2.6.11 Gejala Diabetes Distress

Menurut (Roy *et al.*, 2018) tanda dan gejala diabetes distress dapat dilihat melalui hal sebagai berikut:

1. Mengalami keputusasaan dan rasa tidak berdaya
2. Perasaan takut jika mengalami kondisi hipoglikemik dan komplikasi
3. Rasa lelah yang tinggi terhadap terapi yang tiada henti
4. Merasa frustrasi dengan pelayanan yang kurang memuaskan, seperti kurangnya kepercayaan, ketidakramahan, dan penundaan terhadap janji
5. Faktor lain yaitu adanya bentuk reaksi emosional seperti rasa malu, bersalah dan adanya perasaan syok (Malini *et al.*, 2019).

2.6.12 Manajemen pada Diabetes Distress

Hal yang dapat dilakukan oleh penderita diabetes yang mengalami diabetes distress yaitu dapat menggunakan metode relaksasi dan teknik psiko-kognitif.

a. Teknik Relaksasi

Teknik relaksasi yang juga dikenal sebagai latihan relaksasi adalah suatu cara atau proses yang membantu seseorang menjadi rileks. Dengan tujuan untuk meningkatkan ketenangan, mengurangi rasa sakit, kegelisahan, stress, atau jika sedang mengalami emosi berlebih (Malini *et al.*, 2019).

Teknik relaksasi terbagi menjadi:

1. *Progressive Muscle Relaxation* (PMR)

Merupakan teknik relaksasi yang melibatkan kontraksi dan relaksasi otot secara bergantian. Tujuannya agar menciptakan efek menenangkan pada tubuh dan pikiran dengan mengatur ketegangan otot (Malini *et al.*, 2019).

2. Yoga

Meliputi serangkaian gerakan tubuh secara terstruktur dengan tujuan untuk mencapai keseimbangan antara pikiran dan tubuh. Merupakan cara yang efektif dalam mengelola stres serta gangguan yang diakibatkan oleh stres (Malini *et al.*, 2019)

b. Terapi Psiko-Kognitif

Pengobatan diabetes melitus tidak hanya melibatkan perawatan medis, tetapi juga perlu mempertimbangkan aspek psiko-kognitif. Pasien dengan diabetes melitus tipe-2 harus memiliki rasa motivasi dalam menjalani pengobatan dan mengubah gaya hidup mereka. Pentingnya intervensi psikologis yang efektif pada pasien dengan diabetes melitus tipe 2 telah dikenal dengan pemberian prioritas pada pengurangan dampak psikologis dan perubahan perilaku akibat kecemasan terhadap kontrol metabolik (Malini *et al.*, 2019).

Terapi psiko-kognitif meliputi:

1. *Cognitive Behavioral Therapy (CBT)*

CBT sebagai suatu terapi meliputi, strategi penilaian, teknik perawatan kognitif dan perilaku yang melibatkan kolaborasi antara pasien sehingga pasien memiliki tanggung jawab untuk menyelesaikan perawatan yang berkaitan dengan kondisinya (Malini *et al.*, 2019).

2. Konseling

Pemberian konseling dan penyuluhan kesehatan kepada pasien diabetes melitus merupakan salah satu komponen utama yang dianjurkan dalam manajemen diabetes secara holistik (Malini *et al.*, 2019).

2.7 Metode Uji Depresi

a. *Forced Swimming Test*

Forced swimming test umumnya digunakan dalam menentukan apakah suatu senyawa dapat menunjukkan aktivitas antidepresan. Mencit yang diberi perlakuan selanjutnya ditempatkan dalam wadah yang sudah berisi air dengan durasi yang cukup lama, selama pengujian mencit biasanya menjadi tidak bergerak selama

beberapa menit. Kondisi ini kemungkinan disebabkan karena mencit mengalami stress. *Forced swimming test* pada mencit umumnya sensitive terhadap berbagai antidepresan, termasuk sebagian besar diantaranya trisiklik, monoamina oksidase inhibitor dan antidepresan atipikal, namun akan memunculkan respon yang bervariasi terhadap SSRI.

Prosedur : Mencit ditempatkan dalam sebuah wadah yang sudah berisikan air. Durasi waktu pengujian dilakukan selama 7 menit, setelah 1 jam dosis terakhir diberikan. Mencit dikatakan mengalami kondisi immobility jika hanya melakukan gerakan agar kepalanya tetap berada di atas air dan dikatakan mobility jika menunjukkan perilaku aktif seperti berenang dan memanjat (Dillasamola, 2021).

b. *Open Field Test*

Open field test merupakan suatu metode pengukuran yang umum digunakan dalam memahami perilaku dan aktivitas pada mencit dan dapat diukur secara kuantitatif. Selain mengukur jarak total perpindahan, pergerakan pada mencit juga dilakukan pengamatan termasuk waktu yang dihabiskan di sepanjang dinding (*thigmotaxis*) dengan membandingkan waktu di pusat, perbedaan jarak bergerak, dan rearing atau pemeliharaan.

Prosedur : Mencit ditempatkan dalam sebuah kotak tanpa tutup dengan durasi pengamatan selama 5 menit. Perlakuan dilakukan setelah 45 menit pemberian dosis terakhir. Data yang diperoleh berupa lama waktu central square (CS), grooming dan jumlah crossing (Dillasamola, 2021).

c. *Tail Suspension Test*

Tail suspension test adalah suatu tindakan yang umum digunakan dalam mengevaluasi aktivitas obat antidepresan. Dalam test ini dilakukan pada mencit yang digantung dengan ekornya, dilakukan selama 6 menit. Selama perlakuan, dilakukan perekaman terhadap perilaku mencit ketika menghindari situasi yang tidak menyenangkan.

Prosedur : Batang dengan panjang 30 cm diletakkan secara horizontal diantara 2 kayu. Ekor mencit digantung menggunakan alat perekat ke batang kayu yang digunakan. Perlakuan dilakukan selama 60 menit setelah pemberian dosis terakhir dengan durasi pengamatan selama 6 menit, dan pengamatan waktu imobilitas (Dillasamola, 2021).

2.8 Hewan Uji Tikus

Tikus SDT merupakan jenis tikus *Sparague-Dawley strain in breed* yang digunakan sebagai model diabetes melitus (DM) tipe 2 non obesitas. Tikus jantan jenis ini mengalami peningkatan kadar glukosa darah (KGD) pada usia 20 minggu, dan pada saat yang sama mereka juga mengalami gangguan histopatologi pada pankreas. Tikus SDT akan menunjukkan intoleransi glukosa dan disertai hipoinsulinemia (kadar insulin yang rendah) sebelum mengalami diabetes (Husna *et al.*, 2019).

Tikus *Sparague-Dawley* dapat hidup hingga usia 3,5 tahun dengan berat badan tikus dewasa betina berkisar antara 250-300 gram dan tikus jantan dewasa berkisar antara 450-520 gram. Tikus *Sparague-Dawley* sangat umum digunakan dalam penelitian karena reproduksinya yang cepat, sifatnya yang tenang, dan relatif mudah dalam penanganannya (Rosidah *et al.*, 2020).

Klasifikasi sistem orde tikus yaitu sebagai berikut (Rejeki *et al.*, 2018) :

Kingdom	: Animalia
Filum	: Chordate
Kelas	: Mamalia
Ordo	: Rodentia
Famili	: Murinane
Genus	: <i>Rattus</i>
Spesies	: <i>Rattus novergicus</i>



Gambar 2. 2 Hewan Uji Tikus (*Rattus novergicus*)

(Dokumentasi Pribadi, 2023)

2.8.1 Teknik Pemeliharaan Hewan Uji

Karantina dibutuhkan untuk kepentingan terkait monitoring kesehatan, stabilisasi hewan uji terhadap lingkungan baru, aklimasi, terhadap prosedur maupun perlengkapan baru yang dibutuhkan hewan uji untuk hasil yang optimal sebagai model penelitian. Karantina penting dilakukan pada hewan, karena berkaitan dengan proses pengiriman, masa inkubasi virus dan bakteri, dan riwayat kesehatan. Waktu yang dibutuhkan untuk menstabilkan hewan uji, misalnya tikus berkisar antara 3-5 hari untuk mengurangi kondisi stressor yang dimiliki karena terdapat perbedaan lingkungan yaitu lingkungan baru tempat penelitian dan lingkungan sebelumnya (Rejeki *et al.*, 2018).

Beberapa faktor yang dapat mempengaruhi pemeliharaan tikus :

1. Bangunan

Gedung yang dipilih sebagai lokasi pemeliharaan berupa bangunan permanen, dengan dinding yang terbuat dari bahan yang kokoh, atap yang dapat menghangatkan ruangan, lantai yang mudah dibersihkan, serta pintu dan jendela yang terbuat dari besi berengsel (Rejeki *et al.*, 2018).

2. Kandang (*Cage*)

Lokasi yang dipilih disesuaikan kembali dengan hewan uji yang dipakai, dengan kandang berbentuk kotak, terdiri dari besi, kayu, dan plastik bening, memiliki tempat berlindung, serta kebersihan yang terjaga baik pada kandang maupun lingkungan sekitar kandang (Rejeki *et al.*, 2018).

3. Kondisi lingkungan

Lingkungan diharapkan memiliki suhu yang berkisar antara 18-26°C, dan jika diperlukan dapat menggunakan pengatur suhu. Selain itu, lokasi yang digunakan harus terhindar dari paparan sinar matahari secara langsung, hindari kebisingan, serta memiliki ventilasi yang baik agar kelembaban berada pada angka 30-70% dan mencegah *airborne disease* dengan pertukaran udara yang baik (Rejeki *et al.*, 2018).

4. Makanan dan minuman

Makanan yang dipilih dapat berupa pelet dengan tambahan suplemen. Penempatan pelet berada dalam wadah makanan dengan tinggi 2 cm, dan air minum berada dalam botol yang digantung pada kandang (Rejeki *et al.*, 2018).

5. Alas tidur (*Bedding*)

Pemilihan alas atau lantai tempat pemeliharaan harus memiliki daya serap yang baik, bebas bahan berbahaya, dan tidak mudah dimakan oleh hewan. Terbuat dari bahan kering seperti jerami atau serabut kayu yang diganti secara berkala untuk menjaga kebersihan hewan uji (Rejeki *et al.*, 2018).

2.8.2 Perlakuan Hewan Uji

Prosedur pemegangan (*handling*) pada hewan uji tikus dapat dilakukan dengan cara tangan kanan digunakan untuk memegang ekor tikus sedangkan tangan kiri digunakan untuk memegang tubuh tikus, selanjutnya balik badan tikus agar letak abdomen berada tepat di atas, kemudian lakukan injeksi (penyuntikan) sesuai rute pemberian (Rejeki *et al.*, 2018).

2.9 Metode Uji Diabetes

a. Metode toleransi glukosa oral

Tujuan dari metode ini adalah untuk meningkatkan kadar glukosa darah dalam waktu sementara tanpa mengakibatkan kerusakan pada pankreas (Yuliasri *et al.*, 2020).

b. Metode penghambatan aktivitas enzim alfa glukosidase

Pemilihan metode ini karena enzim alfa-glukosidase memiliki peran dalam memecah karbohidrat menjadi glukosa. Penghambatan terhadap enzim alfa-glukosidase mengakibatkan penurunan dalam penyerapan glukosa oleh usus halus, yang selanjutnya berdampak terhadap penurunan kadar glukosa darah (Sinulingga *et al.*, 2020).

2.9.1 Alat Uji Glukosa Darah

a. *Glucometer* berbasis sensor kimia dengan enzim *glucose oxidase*

Dilakukan dengan cara mengeluarkan darah dengan menusuk menggunakan jarum. Namun cara ini tidak dapat dilakukan pada pasien dengan gangguan mental atau pasien yang takut dengan benda tajam. Pada pasien diabetes melitus atau yang mengalami kerusakan pada pankreas cara ini juga tidak direkomendasikan karena akan menyebabkan infeksi serta pendarahan jika

dilakukan secara terus menerus. Kekurangan dari segi ekonomi juga terlihat apabila pasien dengan diabetes melitus yang memiliki ekonomi rendah, karena penggunaan strip pada alat tersebut yang relatif mahal jika dilakukan secara berulang, hal ini akan berdampak pada pemeriksaan rutin uji laboratorium yang seharusnya dilakukan oleh pasien (Sulehu & Senrimang, 2018).

b. Menggunakan LED merah dan *infrared*

Cara ini biasa disebut dengan metode *non-invasive*, metode ini tidak memerlukan pembedahan untuk mendapatkan sampel darah. Penggunaan LED merah dan *infrared* yang berfungsi sebagai sumber cahaya dan sensor fotodioda akan langsung membaca sampel darah yang ada di dalam tubuh hanya dengan menempelkan sensor pada ujung jari yang akan diuji (Sulehu & Senrimang, 2018).

2.10 Glimepirid

Glimepirid termasuk ke dalam golongan obat sulfonilurea generasi kedua. Obat ini bekerja dengan merangsang pelepasan insulin dari sel pankreas. Di awal pengobatan dengan sulfonilurea, terjadi peningkatan kadar insulin dalam plasma puasa dan respon insulin terhadap pemberian glukosa secara oral (Goodman & Gilman's, 2008). Dosis maksimal perhari yaitu sebanyak 8 mg dengan dosis awal sebanyak 1 mg, peningkatan jumlah dosis harian dapat disesuaikan dengan interval jangka pemberian 1-2 minggu setelah pemberian dosis awal. Efek penurunan glukosa dan insulin mencapai puncaknya dalam 2-3 jam setelah pemberian berlangsung selama 24 jam (Sartika & Rahardiantini, 2022). Glimepirid sebagai generasi kedua bekerja 100 kali lebih kuat dibandingkan generasi pertama dengan waktu paruh 3-5 jam akan menghasilkan efek hipoglikemik yang bertahan selama 12-24 jam dalam pemberian satu kali dalam sehari. Metabolisme golongan sulfonilurea terjadi di dalam hati dan kemudian akan diekskresikan ke dalam urin. Penggunaan golongan sulfonilurea dapat menyebabkan reaksi hipoglikemik, termasuk koma terutama pada pasien lanjut usia yang mengalami gangguan fungsi hati atau ginjal dengan durasi kerja yang lebih panjang. Selain itu efek samping lain yang muncul akibat penggunaan sulfonilurea diantaranya mual dan muntah, ikterus

kolestatik, agranulositosis, anemia aplastik dan hemolitik, reaksi hipersensitivitas umum, serta timbulnya ruam pada kulit (Goodman & Gilman's, 2008).

Farmakodinamik: Glimepiride meningkatkan pelepasan insulin dengan mempengaruhi kanal kalsium yang tergantung pada ATPase (KATP) di dalam sel beta pankreas. Golongan sulfonilurea ini berikatan dengan protein 65-kd di dalam sel beta dan dapat meningkatkan sekresi insulin pada fase pertama maupun fase kedua (Sartika & Rahardiantini, 2022).

Glimepiride atau glimepiride (1-k[[p-k[2-k(3-Etil-4metil-2-okso-3-pirolin-1-karboksamido)etil]fenil]sulfonil]-3-(trans-4-metilsikloheksil) urea dengan rumus kimia $C_{24}H_{34}N_4O_5S$ dan berat molekul 490,62 mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{24}H_{34}N_4O_5S$, diukur terhadap zat anhidrat. Pemerian berupa serbuk putih sampai hampir putih, larut dalam dimetilformanamida (Kemenkes RI, 2020).

2.11 Streptozotosin

Streptozotosin (STZ) atau 2-deoksi-2-(3-metil-nitrosourea)-1-Dglukupiranosida (Husna *et al.*, 2019), pertama kali ditemukan dalam isolasi dari *Streptomyces achrogemogenesis* pada tahun 1960, tetapi sifat diabetogeniknya baru diketahui pada tahun 1963. Berdasarkan penelitian sebelumnya, diketahui bahwa efek diabetogenik berasal dari adanya kerusakan yang spesifik pada sel β di pankreas. Akibatnya hewan akan mengalami kekurangan insulin (defisiensi insulin), tingkat gula darah tinggi (hiperglikemia), sering merasa haus (polidipsia), dan sering buang air kecil (poliuria), gejala-gejala tersebut mirip dengan diabetes melitus tipe 1 pada manusia. Saat ini streptozotosin umumnya digunakan secara luas untuk memicu diabetes pada tikus dan mencit. Untuk mencegah terjadinya degradasi, streptozotosin sebaiknya disimpan pada suhu -20°C , untuk melindungi dari cahaya sebaiknya disimpan menggunakan aluminium foil. Streptozotosin tidak stabil dalam larutan, bahkan pada pH asam, sebaiknya tidak mencampurkan streptozotosin ke dalam buffer sitrat sampai sebelum melakukan injeksi. Streptozotosin harus disiapkan dalam keadaan segar dan diinjeksikan dalam waktu 5 menit setelah dilarutkan karena akan terurai dalam buffer sitrat dalam waktu 15 hingga 20 menit (Furman, 2021).

2.12 Nikotinamid

Nikotinamid (NA) atau piridina-3-karboksamida dengan rumus molekul $C_6H_6N_2O$ dan bobot molekul (BM) 122,12 mengandung tidak kurang dari 98,5% serta tidak kurang dari 101,0% $C_6H_6N_2O$ dihitung berdasarkan persentase zat yang telah mengalami proses pengeringan. Pemerian berupa serbuk hablur putih, tidak berbau, rasa pahit, netral terhadap kertas lakmus, larut dalam air dan dalam etanol, serta gliserin. Penyimpanan dalam wadah tertutup rapat dan dalam lemari pendingin (Kemenkes RI, 2020). Nikotinamid (NA) adalah zat yang memiliki kemampuan dalam menghambat aktivitas poli ADP ribose polimerase (PARP), sehingga mampu mengurangi proses metilisasi DNA. Pemberian nikotinamid (NA) sebelum pemberian streptozotosin (STZ) dapat berperan sebagai pelindung bagi sel-sel pankreas terhadap efek toksik akibat pemberian streptozotosin (STZ), sehingga mencegah terjadinya diabetes. Pemberian nikotinamid (NA) akan melindungi sel-sel pankreas sehingga mencegah terjadinya kerusakan yang parah (Husna *et al.*, 2019).

2.13 Dosis Streptozotocin dan Nikotinamid Sebagai Penginduksi (Szkudelski, 2012)

Tabel 2. 2 Dosis Streptozotosin-Nikotinamid

Dosis STZ	Dosis NA	Berat Badan/Usia	Waktu Diabetes
65 mg, iv	100 mg	220-230 g (10	4 minggu
	180 mg	minggu)	
	230 mg		
	350 mg		
65 mg, iv	230 mg	220-230 g (10	3 minggu
		minggu)	
60 mg, iv	290 mg	2-3 bulan	3-5 minggu
60 mg, iv	270 mg	220-230 g	2 minggu
65 mg, iv	260 mg	220-240 g (10	23 hari
		minggu)	
60 mg, iv	270 mg	2-3 bulan	5-8 minggu
80 mg, ip	230 mg	200-250 g	4 minggu

Dosis STZ	Dosis NA	Berat Badan/Usia	Waktu Diabetes
50 mg, iv	180 mg (30 menit)	2 bulan	8 minggu
50 mg, iv	180 mg (30 menit)	2 bulan	4 minggu 8 minggu
65 mg, ip	110 mg	180-200 g	45 hari
60 mg, ip	120 mg	250-280 g	21 hari
60 mg, iv	120 mg	8-10 minggu	2 minggu
60 mg, iv	200 mg	250-300 g	4 minggu
60 mg, iv	210 mg	2-3 bulan	2 minggu
45 mg, ip	110 mg	200-220 g	30 hari
65 mg, ip	230 mg	200-250 g	5 hari
50 mg, ip	110 mg	160-180 g (12 jam)	37 hari
45 mg, ip	110 mg	180-220 g	45 hari
45 mg, ip	110 mg	180-220 g	45 jam
45 mg, ip	110 mg	180-220 g	48 hari
50 mg, ip	110 mg	160-180 g 6 minggu (12 jam)	37 hari
45 mg, ip	110 mg	180-200 g (6 minggu)	45 hari
60 mg, ip	146 mg 292 mg 439 mg (45 menit)	200-225 g	24 jam
65 mg, ip	60 mg	150-200 g	23 hari
45 mg, ip	110 mg	200-220 g	45 hari

BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Penelitian ini adalah jenis penelitian eksperimental dengan melibatkan hewan uji tikus sebagai model percobaan. Tikus-tikus ini selanjutnya akan diinduksi diabetes melitus melalui pemberian Streptozotosin - Nikotinamid agar menjadikannya diabetes.

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Fitokimia dan Farmakologi Program Studi Farmasi, Institut Sains dan Teknologi Nasional yang dilakukan pada bulan November 2023 – Februari 2024.

3.3 Alat dan Bahan Penelitian

3.3.1 Alat Penelitian

Alat-alat yang digunakan pada penelitian ini mencakup oven (*Memmert*), timbangan analitik (*Radwag AS 220.R2 Plus*), timbangan tikus (*Camry*), stopwatch, *vacuum rotary evaporator*, kandang tikus, waterbath, cawan penguap, gelas kimia (*Glassco*), *beaker glass* (*Bomex*), erlenmeyer (*Iwaki*), tabung reaksi (*Pyrex*), blender (*Miyako*), spuit injeksi (*One health*), batang pengaduk, botol kaca, pinset (*Chirurgis SS Fine A*), sonde oral, kaca objek, corong, aluminium foil (*Klin pak*), lemari es (LG), *Easy Touch* GCU, *blood glucose test strips* (*Easy Touch*), wadah kaca transparan, dan peralatan mendukung lainnya.

3.3.2 Bahan Penelitian

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Bahan uji

Herba suruhan (*Peperomia pellucida* [L.] Kunth) merupakan bahan uji yang digunakan dalam penelitian ini. Diperoleh dari tanaman yang tumbuh dilingkungan sekitar Jalan Raya, Cibadak, Kec. Sukamakmur, Kabupaten Bogor, Jawa Barat yang selanjutnya dilakukan determinasi untuk

membuktikan keaslian tanaman tersebut di Laboratorium Biologi FMIPA Universitas Indonesia.

2. Bahan kimia

- a. Bahan yang digunakan dalam proses maserasi pada penelitian ini adalah etanol 70%.
- b. Bahan kimia yang dipakai dalam penapisan fitokimia meliputi aquadest panas sebanyak 300 ml, Pereaksi *Mayer*, Pereaksi *Wagner*, Pereaksi *Dragendroff*, Besi (III) Klorida (FeCl_3) 1%, Besi (III) Klorida (FeCl_3) 5%, asam sulfat pekat, Natrium hidroksida 1N, asam asetat glasial, asam klorida 2N, Alumunium Klorida 10%, Natrium Nitrit 5%, Natrium Klorida 10%, Iodium.
- c. Bahan habis pakai yang digunakan pada penelitian ini meliputi kertas saring, alumunium foil, masker dan sarung tangan.
- d. Bahan uji yang digunakan untuk uji antidiabetes adalah Herba suruhan (*Peperomia pellucida* [L.] Kunth) Glimepirid 1 mg (Dexa) dan Na-CMC 1%.
- e. Bahan penginduksi yang digunakan pada penelitian ini adalah streptozotosin (Bioworld) dan nikotinamid.

3.4 Hewan Uji

Hewan yang dijadikan sebagai hewan uji pada penelitian ini adalah tikus putih jantan (*Sparague – Dawley*) dengan rentang usia 6 minggu dan memiliki bobot antara 150-200 g. Hewan percobaan diperoleh dari Badan Pengawas Obat dan Makanan (Badan POM), Jakarta. Sebanyak 25 ekor tikus dibagi menjadi 5 kelompok dengan masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor tikus yang dihitung berdasarkan rumus Federer. Proses aklimatisasi dilakukan dalam kurun waktu 7 hari sebelum dilakukan penelitian dengan seluruh hewan uji diberi makan dan minum setiap hari. Seluruh hewan uji mendapat perlakuan yang sama. Pada saat akan dilakukan penelitian, hewan uji harus dikondisikan dalam keadaan puasa selama 16 jam tanpa diberi makan, namun tetap diberikan minum. Tujuan dilakukannya puasa pada hewan uji yaitu agar hewan uji memiliki ruang kosong di lambung saat akan mendapat perlakuan.

3.5 Prinsip Percobaan

Ekstrak herba suruhan (*Peperomia pellucida* [L.] kunth) dibuat dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 70%. Maserasi dilakukan selama kurun waktu 1x24 jam dengan perbandingan 1:10 sambil sesekali dilakukan pengadukan. Proses remaserasi dilakukan sebanyak 2 kali menggunakan etanol 70% dalam kondisi baru dengan perbandingan yang sama. Proses pemisahan filtrat dari pelarut dilakukan menggunakan *vacuum rotary evaporator*, yang dipekatkan menggunakan *waterbath*, sehingga diperoleh ekstrak kental herba suruhan (*Peperomia pellucida*), selanjutnya dilakukan skrining fitokimia ekstrak etanol 70% suruhan. Fraksinasi dilakukan dengan perbandingan 3:1 menggunakan metode cair-cair dengan pelarut yang tingkat kepolarannya berbeda dan dilakukan partisi sebanyak 3 kali.

Pada penelitian ini terbagi menjadi beberapa kelompok perlakuan diabetes yang diinduksi menggunakan streptozotosin dan nikotinamid. Tikus diinduksi dengan menggunakan streptozotosin (STZ) 55 mg/KgBB yang dilakukan secara injeksi intraperitoneal (IP) setelah pemberian nikotinamid (NA) dengan dosis 110 mg/KgBB (Husna *et al.*, 2019). Kelompok kontrol negatif menerima dosis Na CMC 1%, dan kelompok positif dengan glimepiride dosis 1 mg/KgBB. Kelompok perlakuan terapi diberikan fraksi herba suruhan setiap hari sebanyak 2 kali sehari secara oral (P.O) pada jam 7 pagi dan jam 3 sore dengan 3 variasi dosis masing-masing sebesar 50 mg/KgBB, 100 mg/KgBB, dan 125 mg/KgBB. Parameter yang diamati meliputi berat badan, hasil pengukuran kgd puasa dan 2 jam setelah makan serta pengamatan depresi menggunakan metode renang pada wadah kaca transparan. Pengukuran dilakukan pada hari ke-5, 12, dan 19 setelah diinduksi streptozotosin-nikotinamid. Selanjutnya dilakukan perhitungan efek antidiabetes, secara statistik menggunakan metode ANOVA. Metode analisis statistik yang digunakan dalam penelitian ini adalah program SPSS versi 25 (*statistical product and service solution*).

3.6 Tahapan Penelitian

3.6.1 Determinasi Bahan Uji

Determinasi bahan uji dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui kebenaran sampel tanaman yang akan digunakan dalam penelitian ini. Determinasi herba suruhan (*Peperomia pellucida*) dilakukan di Laboratorium FMIPA Biologi Universitas Indonesia.

3.6.2 Pengajuan Etik Penelitian

Pengajuan surat permohonan kaji etik dilakukan di Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. HAMKA, Jakarta Timur dengan tujuan membantu peneliti terkait menjaga etika pada saat berlangsungnya penelitian, sehingga pengujian dapat dilakukan berdasarkan prosedur yang berlaku.

3.6.3 Penyiapan Simplisia Herba Suruhan

Herba suruhan dicuci dengan air mengalir agar terbebas dari zat pengotor. Karakteristik herba suruhan yang dipilih yaitu bebas dari hama atau penyakit. Pemetikan dilakukan pada pagi hari ketika kandungan senyawa aktif dalam tanaman biasanya lebih tinggi. Herba suruhan yang sudah dipetik selanjutnya ditempatkan dalam wadah tertutup untuk mencegah hilangnya kelembaban. Pencucian herba suruhan dilakukan secara hati-hati di bawah air mengalir tujuannya untuk menghilangkan debu, kotoran, atau residu lainnya yang menempel selanjutnya pisahkan bagian tanaman yang rusak. Herba suruhan yang sudah bersih selanjutnya ditimbang dan dikeringkan dengan oven pada suhu 60° C. herba suruhan yang sudah kering selanjutnya dilakukan penyerbukan dengan tujuan agar luas partikel bahan yang kontak dengan larutan penyari dapat diperluas, sehingga penyarian dapat berlangsung secara efektif. Herba suruhan yang telah dilakukan penyerbukan selanjutnya diayak dengan ayakan no. 40, sehingga didapat serbuk herba suruhan yang homogen. Serbuk yang diperoleh disimpan dalam wadah bersih dan kering ditempat teduh dan sejuk untuk mencegah hilangnya kandungan senyawa aktif.

3.6.4 Pembuatan Ekstrak Herba Suruhan

Serbuk herba suruhan (*Peperomia pellucida* [L.] Kunth) yang sudah dikeringkan selanjutnya dimaserasi menggunakan pelarut etanol 70%. Sebanyak 0,5 kg serbuk herba suruhan (*Peperomia pellucida* [L.] Kunth) di lakukan perendaman selama 1x24 jam, dilakukan penyaringan setelah itu remaserasi sebanyak 2 kali. Hasil maserasi yang diperoleh selanjutnya diuapkan menggunakan *rotary evaporator* untuk mendapatkan ekstrak kental (Wangsaatmadja *et al.*, 2022).

3.6.5 Uji Bebas Etanol Ekstrak

Sebanyak 1 ml ekstrak ditambahkan NAOH 1N setelah 3 menit ditambahkan 2 ml Iodium 0,1N. Hasil positif ditandai dengan bau iodoform dan terbentuk endapan berwarna kuning dalam waktu 30 menit (Depkes, 1995).

3.6.6 Perhitungan Rendemen Ekstrak

Ekstrak kental yang telah diperoleh dapat dilakukan perhitungan rendemen menggunakan rumus sebagai berikut (Enjelika *et al.*, 2022):

$$\text{Rendemen Ekstrak (\%)} = \frac{\text{Berat ekstrak yang diperoleh (g)}}{\text{Berat serbuk yang diekstraksi (g)}} \times 100\%$$

3.6.7 Pembuatan Fraksi Herba Suruhan Menggunakan Etil Asetat dan N-Heksan

Pembuatan fraksi herba suruhan dilakukan dengan metode cair-cair menggunakan dua pelarut yang berbeda tingkat kepolarannya, yaitu etil asetat dan n-heksan. Hasil ekstrak yang diperoleh selanjutnya dilakukan fraksinasi menggunakan metode *Separation funnel method* yaitu menggunakan labu pemisah. Ekstrak dipartisi menggunakan n-heksan:air (3:1) hingga terbentuk dua lapisan (lapisan air dan lapisan n-heksan). Kemudian masukkan kembali lapisan air ke dalam corong pisah, lalu tambahkan etil asetat dengan jumlah yang sama yaitu 3:1 sampai terbentuk 2 lapisan (lapisan air dan etil asetat). Fraksi etil asetat dan n-heksan yang terbentuk selanjutnya ditampung lalu partisi sebanyak 3 kali. Seluruh fraksi etil asetat dan n-heksan yang terkumpul disatukan kemudian diuapkan menggunakan *rotary evaporator* sampai terbentuk fraksi etil asetat dan n-heksan dalam bentuk kental (Adnan *et al.*, 2021; Rahman *et al.*, 2021; D. R. A. P. Sari & Yanuarty, 2022).

3.6.8 Penapisan Fitokimia Fraksi Herba Suruhan

1. Alkaloid

Ekstrak herba suruhan ditimbang sebanyak 1 gram kemudian tambahkan sebanyak 1 ml HCl 2 N dan 9 mL aquades, selanjutnya dipanaskan selama dua menit dan dibiarkan hingga dingin. Masukkan masing-masing filtrat ke dalam tiga tabung reaksi yang sudah diberi pereaksi alkaloid. Tabung pertama dengan pereaksi *Dragendorff*, tabung kedua berisis pereaksi *Mayer*, dan tabung ketiga berisis peraksi *Wagner*. Adanya alkaloid ditandai dengan adanya endapan putih pada peraksi *Mayer*, endapan coklat pada pereaksi *Wagner* dan endapan merah pada pereaksi *Dragendorff* (Depkes RI, 1995).

2. Flavonoid

Ekstrak herba suruhan ditimbang sebanyak 1 g diekstraksi dengan 100 ml air panas, kemudian disaring. Sebanyak 5 ml filtrat dimasukkan ke dalam tabung reaksi, lalu dilakukan penambahan larutan NaNO_2 5% dan 1 ml AlCl_3 10% dikocok dan ditambahkan 2 ml larutan NaOH 1N. Adanya flavonoid ditandai oleh adanya perubahan warna menjadi merah atau jingga (Teodhora *et al.*, 2020)

3. Saponin

Ekstrak herba suruhan ditimbang sebanyak 1 g diekstraksi dengan 10 mL air panas. Sebanyak 10 ml filtrate dimasukkan ke dalam tabung reaksi, lalu digojok secara vertikal selama 10 detik. Larutan dibiarkan selama 10 menit, setelah itu ditambahkan HCl 2 N. Adanya saponin ditandai oleh terbentuknya buih setinggi 1-10 cm jika buih atau busa tidak hilang maka ekstrak terbukti mengandung saponin (Depkes RI, 1995).

4. Tanin

Ekstrak herba suruhan ditimbang sebanyak 1 g diekstraksi dengan 100 ml air panas, kemudian disaring. Sebanyak 5 ml filtrate dilakukan penambahan beberapa tetes larutan FeCl_3 1%. Adanya tannin ditandai oleh terbentuknya warna hijau atau hitam (Harborne, 1987)

5. Fenol

Ekstrak herba suruhan ditambahkan sebanyak 3 ml air hangat lalu tambahkan 2-3 tetes FeCl_3 5%. Adanya kandungan fenol pada herba suruhan ditandai oleh terbentuknya warna biru tua atau kehitaman (Harborne, 1987).

3.6.9 Pemilihan dan Pengadaptasian Hewan Uji

1. Perhitungan jumlah hewan uji

Pada penelitian kali ini diperlukan 5 kelompok hewan uji yang telah diaklimatisasi dengan ketentuan hewan uji harus dalam keadaan normal, tidak menunjukkan adanya kelainan, dan berat badan tidak lebih dari 10% BB normal dengan masing-masing terdiri atas 5 ekor tikus.

Perhitungan hewan uji dapat dilakukan menggunakan rumus *Federer* sebagai berikut :

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

Ket:

t = Jumlah kelompok hewan uji

n = Jumlah sampel per kelompok

Maka :

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

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

$$4(n-1) \geq 15$$

$$4n-4 \geq 15$$

$$4n \geq 15+4$$

$$4n \geq 19$$

$$n \geq \frac{19}{4}$$

$$n \geq 4,7$$

$$n = 5$$

Maka tikus yang dibutuhkan dalam penelitian ini adalah berjumlah 5 ekor dalam 5 kelompok.

2. Persiapan hewan uji

Hewan uji terbagi menjadi 5 kelompok dengan 2 kelompok perlakuan kontrol dan 3 kelompok perlakuan dosis ekstrak. Masing-masing kelompok terdiri atas 5 ekor tikus. Hewan uji terlebih dahulu diaklimatisasi selama 1 minggu. Sebelum dilakukan uji, tikus dipuasakan terlebih dahulu selama 16 jam dengan tidak diberi makan namun tetap diberikan minum agar memberi ruang pada lambung sehingga proses penyerapan zat yang diuji menjadi lebih cepat. Hewan uji terlebih dahulu ditimbang untuk mengetahui berat badannya dan diukur kadar glukosa darah puasa pada hari ke-1 yang ditandai sebagai kadar glukosa darah awal menggunakan *glucometer easy touch*. Induksi pada tikus dilakukan secara bertahap, dimulai dengan injeksi nikotinamid (NA) 110 mg/KgBB dan 15 menit setelahnya dilakukan injeksi streptozotosin (STZ) 55 mg/KgBB secara intraperitoneal (I.P). Pada hari ke-5 dilakukan pengecekan kembali terhadap berat badan dan kadar glukosa darah pada tikus. Kelompok hewan uji dapat dilihat pada table 3.1

Tabel 3. 1 Kelompok Perlakuan Terhadap Hewan Uji

Kelompok Uji	Jumlah Tikus (ekor)	Perlakuan
I (Kontrol positif)	5	Tikus diinduksi STZ 55 mg/KgBB dan NA 110 mg/KgBB (I.P), diberi glimepiride 1 mg/KgBB tikus (P.O)
II (Kontrol negatif)	5	Tikus diinduksi STZ 55 mg/KgBB dan NA 110 mg/KgBB (I.P), diberi Na-CMC 1% (P.O)
III (Fraksi Etil Asetat 50 mg/KgBB)	5	Tikus diinduksi STZ 55 mg/KgBB dan NA 110 mg/KgBB (I.P), diberi fraksi herba suruhan 50 mg/KgBB (P.O)

Kelompok Uji	Jumlah	
	Tikus (Ekor)	Perlakuan
IV (Fraksi N-Heksan 100 mg/KgBB)	5	Tikus diinduksi STZ 55 mg/KgBB NA 110 mg/KgBB (I.P), diberi fraksi herba suruhan 100 mg/KgBB (P.O)
V (Fraksi Kombinasi (Etil Asetat 75 mg/KgBB, N-Heksan 50 mg/KgBB) 125 mg/KgBB)	5	Tikus diinduksi STZ 50 mg/KgBB dan NA 110 mg/KgBB (I.P), diberi fraksi kombinasi herba suruhan Etil Asetat 75 mg/KgBB, N-Heksan 50 mg/KgBB (P.O)

3. Penyiapan bahan

Penyiapan bahan uji meliputi pembuatan larutan Na-CMC sebagai kontrol negatif, larutan glimepiride sebagai kontrol positif, dan 3 variasi dosis fraksi herba suruhan dan larutan streptozotosin (STZ) dan nikotinamid (NA) sebagai zat penginduksi.

a. Pembuatan suspensi Na-CMC 1%

Larutan Na-CMC 1% dibuat dengan melarutkan 1 g Na-CMC secara bertahap ke dalam 50 ml air suling yang telah dipanaskan sambil diaduk hingga homogen. Larutan ditambahkan air suling sampai volume mencapai 100 ml.

b. Pembuatan larutan streptozotosin dan nikotinamid

Dosis STZ yang telah ditetapkan yaitu 55 mg/KgBB dan dosis nikotinamid yaitu 110 mg/KgBB dengan berat badan tikus antara 150-200 g yang telah dipuasakan selama satu malam. Preparasi STZ (*sigma Aldrich*) dilarutkan dalam buffer sitrat 0,1 M pH 4,5 dan Na dilarutkan dalam normal salin 0,9%.

Perhitungan Streptozotosin dan nikotinamid

1. Streptozotosin

$$\frac{200 \text{ g}}{1000 \text{ g}} \times 55 \text{ mg} = 11 \text{ mg/KgBB}$$

2. Nikotinamid

$$\frac{10 \text{ mg/KgBB}}{5} \times 110 \text{ mg} = 22 \text{ mg/KgBB}$$

c. Pembuatan suspensi glimepiride

Pada penelitian ini digunakan glimepiride dengan dosis 1 mg/KgBB yang dikonversikan ke tikus adalah 0,018. Sehingga dosis yang dapat diberikan kepada tikus sebagai berikut :

$$1 \frac{\text{mg}}{200 \text{ g}} \times 0,018 = 0,00009 \text{ g (0,09 mg/KgBB)}$$

3.6.10 Pelaksanaan Uji Efektivitas Antidiabetes

1. Uji pendahuluan

Uji pendahuluan dilakukan untuk menentukan konsentrasi bahan penginduksi, dosis glimepiride sebagai kontrol positif, dan dosis fraksi herba suruhan serta waktu pemberian fraksi terhadap tikus yang memberikan efek yang diinginkan.

a. Penentuan Dosis Fraksi Herba Suruhan

Penentuan dosis fraksi herba suruhan ditetapkan melalui penelitian terdahulu yang telah dilakukan sebelumnya, hal ini dikarenakan belum ada keterangan terkait dosis penggunaan fraksi herba suruhan sebagai antidiabetes. Dosis 100 mg/KgBB digunakan sebagai dosis acuan pendahuluan pada penelitian ini.

2. Prosedur Uji Aktivitas Antiabetes

- a. Hewan uji tikus dibagi ke dalam 5 kelompok dengan 2 kelompok perlakuan kontrol dan 3 kelompok perlakuan dosis fraksi herba suruhan. Masing-masing kelompok terdiri atas 5 ekor tikus
- b. Hewan uji tikus diaklimatisasi selama 1 minggu, sebelum perlakuan tikus dipuasakan terlebih dahulu selama 8 jam dengan tidak diberi makan namun tetap diberi minum, selanjutnya ditimbang berat badan dan diukur kadar glukosa darah puasa dan 2 jam sesudah makan pada hari ke-1 yang

ditetapkan sebagai kadar glukosa darah awal menggunakan glukometer *easy touch*.

- c. Seluruh hewan uji satu persatu diinjeksikan streptozotosin sebanyak 55 mg/KgBB, namun 15 menit sebelumnya terlebih dahulu diinjeksikan nikotinamid 110 mg/KgBB secara intraperitoneal pada hari ke-1. Setelah 5 hari (hari ke-5), dilakukan kembali pengukuran terhadap berat badan dan kadar glukosa darah pada masing-masing kelompok.
- d. Masing-masing kelompok diberi perlakuan terapi berupa glimepiride, Na-CMC, dan fraksi herba suruhan selama 14 hari dengan durasi pemberian 1 kali sehari.
- e. Dilakukan pengukuran kadar glukosa darah tikus pada hari ke-12 (T1) dan hari ke-19 (T2) setelah perlakuan induksi STZ-Na. Setiap kali melakukan pengambilan darah, tikus terlebih dahulu dipuasakan selama 8 jam.

3. Prosedur uji Depresi

Metode uji depresi dilakukan menggunakan metode *Forced Swim Test* (FST), yaitu metode yang dilakukan dengan memasukkan tikus kedalam wadah kaca dengan tinggi 30 cm dan berdiameter 20 cm yang berisi air setinggi 15 cm pada suhu 25°C. Tikus direnangkan selama 6 menit dan dilakukan pengamatan terhadap *immobility time* di 4 menit terakhir. Pengamatan *immobility time* dilakukan ketika tikus mulai diam dan hanya melakukan gerakan agar kepalanya tetap berada diatas air (Burdah *et al.*, 2021; Sahetapy *et al.*, 2019).

3.6.11 Analisis Data

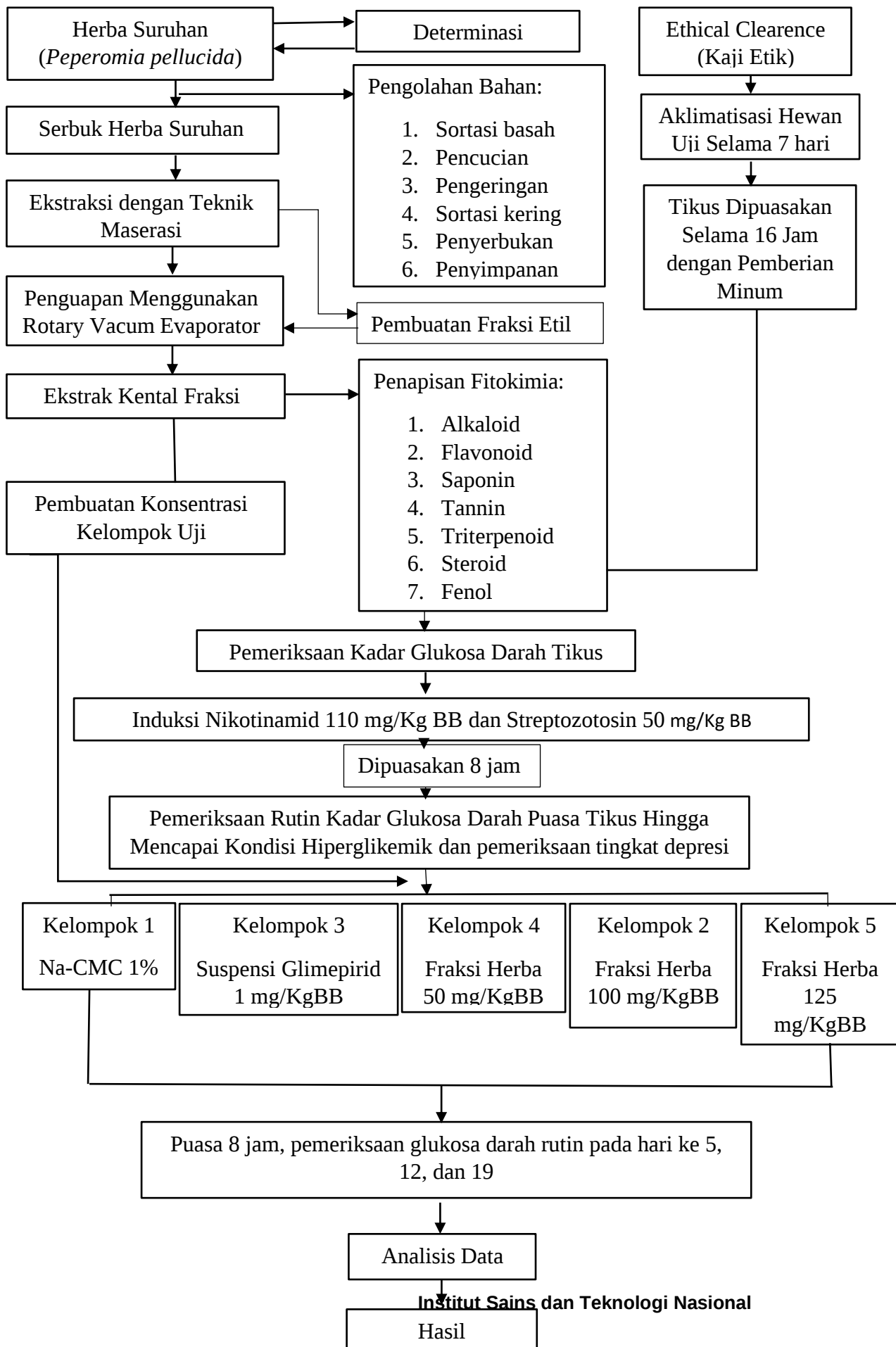
Nilai kadar glukosa darah dihitung berdasarkan persen daya penurunan (hipoglikemik), dengan rumus sebagai berikut:

$$\text{Daya hipoglikemik} = \frac{\text{Kadar glukosa Tawal} - \text{Kadar glukosa (T1 atau T2)}}{\text{Kadar glukosa Tawal} - \text{Kadar glukosa T0}} \times 100\%$$

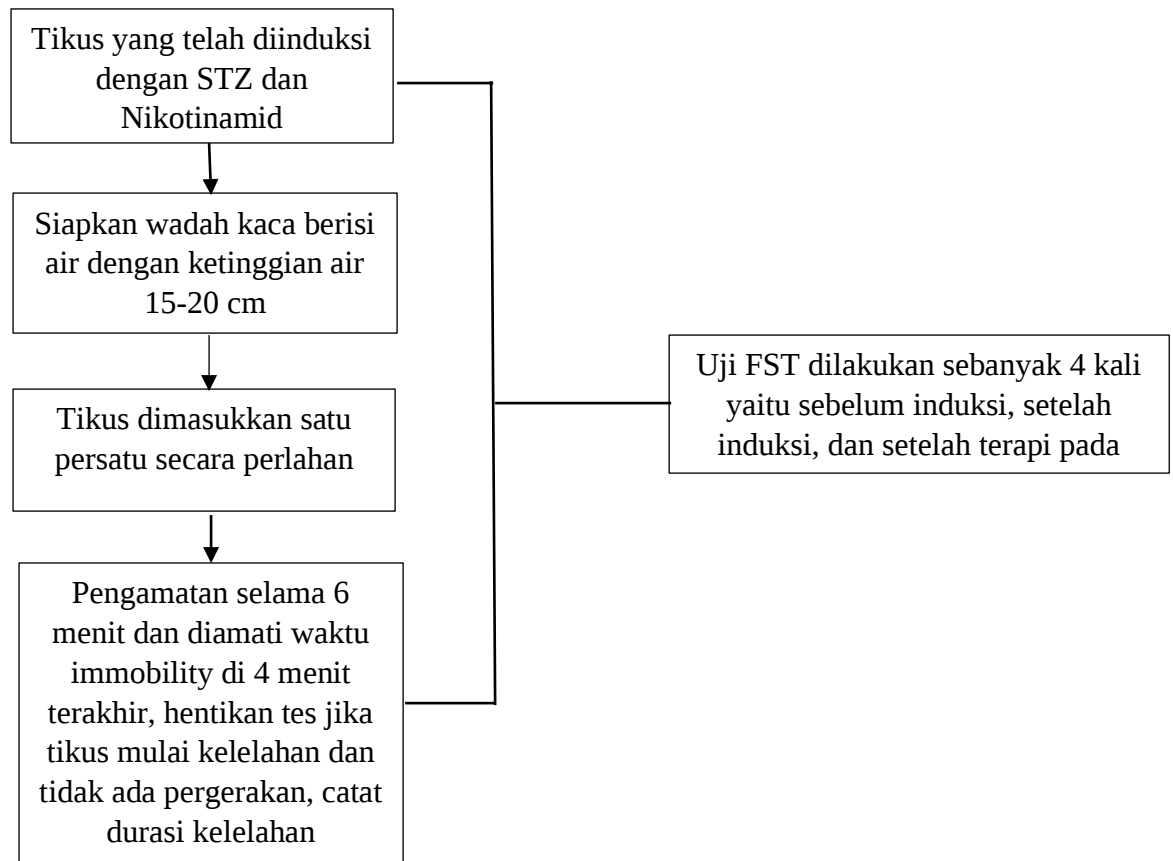
Nilai persentase hipoglikemik yang diperoleh dari masing-masing kelompok, kemudian dibuat rata-rata $\pm$ SEM dan disajikan dalam bentuk grafik. Data yang diperoleh selanjutnya dioalah secara statistik menggunakan metode *one-way ANOVA* yang dilanjutkan dengan Uji *Tukey* untuk melihat adanya perbedaan

nyata pada tiap kelompok uji. Analisis yang dilakukan menggunakan program SPSS versi 25 (*statistical product and service solution*).

3.6.12 Tahapan Penelitian



Tahapan Uji Depresi Metode *Forced Swimming Test*



BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Determinasi Tanaman

Tanaman yang digunakan dalam penelitian ini berupa herba Suruhan (*Peperomia pellucida* [L.] Kunth), diperoleh dari lingkungan sekitar Jalan Raya, Cibadak, Kec. Sukamakmur, Kabupaten Bogor, Jawa Barat yang telah dilakukan determinasi di Laboratorium FMIPA Biologi Universitas Indonesia dengan nomor surat 1390/UN2.F3.11/PDP.02.00/2023. Identifikasi pada tanaman yang digunakan dalam penelitian ini bertujuan untuk mencocokkan ciri morfologis yang ada pada tanaman tersebut dan untuk mengetahui keaslian tanaman yang akan diteliti. Berdasarkan hasil indentifikasi menunjukkan bahwa sampel yang digunakan adalah benar herba Suruhan (*Peperomia pellucida* [L.] Kunth) famili *Piperaceae*. Hasil identifikasi dapat di lihat pada Lampiran 4.

4.2 Etik Penelitian (*Ethical Clearence*)

Pengajuan surat permohonan kepada bidang Komite Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. Hamka, bertujuan untuk membantu peneliti dalam hal menjaga pemahaman terkait kode etika penelitian, melindungi hak asasi dan kesejahteraan terkait penggunaan hewan dalam penelitian, serta menghindari terjadi kesalahan ataupun penyalahgunaan penelitian dan publikasi ilmiah yang berakibat pada pelanggaran kode etik peneliti. Hasil menunjukkan bahwa penelitian ini telah disetujui dan mendapatkan izin kelayakan etik penelitian dengan nomor surat 02/24.02/03080 Hal ini dapat dilihat melalui hasil pada Lampiran 7.

4.3 Hasil Pengambilan Bahan dan Pembuatan Serbuk Herba Suruhan

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini diperoleh dari lingkungan sekitar Jalan Raya, cibadak, Kec. Sukamakmur, Kabupaten Bogor, Jawa Barat. Simplisia tersebut merupakan tanaman yang secara empiris digunakan oleh masyarakat dalam mengoobati berbagai penyakit salah satunya dapat menurunkan kadar glukosa darah (Wangsaatmadja *et al.*, 2022). Pengambilan simplisia

dinyatakan bebas terhadap hama dan telah melewati proses pemanenan yang tepat serta dalam kondisi yang baik.

Pembuatan serbuk herba Suruhan (*Peperomia pellucida* [L.] Kunth) berawal dari berat simplisia sebanyak 14 kg menghasilkan serbuk sebanyak 0,5 kg serbuk halus. Serbuk simplisia yang diperoleh selanjutnya disimpan dalam wadah tertutup rapat. Rendemen adalah perbandingan antara bobot ekstrak yang diperoleh dengan bobot simplisia awal (Wijaya *et al.*, 2018). Hasil rendemen ekstrak dapat dilihat dapat dilihat pada Lampiran 8.

Tabel 4. 1 Rendemen Ekstrak Herba Suruhan

Bobot Serbuk (g)	Bobot Ekstrak (g)	Rendemen (%)
500	116	23,2

Susut pengeringan dilakukan dengan tujuan memastikan bahwa simplisia sudah benar-benar kering, semakin tinggi kandungan air yang ada pada simplisia maka akan semakin tinggi adanya kemungkinan mikroba dapat tumbuh. Pada Tabel 4.2 terlihat persentase susut pengeringan simplisia herba suruhan berada pada 8,2% yang artinya sudah sesuai dengan persyaratan yaitu <10% (Rahmaniati *et al.*, 2018). Berikut adalah hasil susut pengeringan herba suruhan.

Tabel 4. 2 Hasil Penetapan Susut Pengeringan Herba Suruhan

Penimbangan (gr)		Susut Pengeringan (%)
Bobot Awal	Bobot Akhir	8.2%
5.021 gram	4.607 gram	

4.4 Hasil Ekstrak Herba Suruhan

Ekstraksi herba suruhan dilakukan menggunakan metode maserasi yang digunakan untuk memperoleh ekstrak kental dan dipilih etanol 70% sebagai pelarut dengan tujuan untuk menarik seluruh senyawa baik senyawa polar maupun non polar. Etanol 70% bersifat lebih polar dari etanol 96% dan lebih non polar dari etanol 50% sehingga flavonoid yang bersifat polar akan cenderung terlarut dalam

etanol 70%. Adanya perbedaan pada konsentrasi pelarut etanol akan berpengaruh terhadap tingkat polaritas suatu pelarut. Penggunaan konsentrasi etanol dengan konsentrasi tinggi mencapai 90% dapat mengakibatkan penurunan total flavonoid pada ekstrak (Riwanti *et al.*, 2020). (Andriani & Murtisiwi, 2020) juga menyebutkan bahwa etanol 70% juga dapat menyari senyawa lainnya seperti fenolik, alkaloid, terpenoid, dan steroid. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh (Verdiana *et al.*, 2018) menggunakan ekstrak kulit buah lemon (*Citrus limon* (Linn.) Burm F.) didapatkan total flavonoid menggunakan etanol 70% sebesar 7,14 mg QE/g ekstrak dengan kadar terendah menggunakan aquades sebesar 4,34 mg QE/g ekstrak. Ekstrak kental yang diperoleh kemudian dipekatkan menggunakan evaporator untuk menguapkan pelarut sehingga didapat ekstrak kental. Pada penelitian ini metode maserasi dipilih karena untuk menghindari terjadinya kerusakan atau hilangnya senyawa yang tidak tahan oleh panas. Kelebihan metode maserasi ini diantaranya relatif sederhana yaitu tidak memerlukan peralatan yang rumit, mudah dilakukan, dan murah. Kekurangan metode ini adalah penggunaan waktu yang relatif lama yaitu 3-5 hari.

4.5 Pembuatan Fraksi

Ekstrak kental herba suruhan difraksinasi menggunakan metode cair-cair yaitu merupakan metode pemisahan menggunakan dua cairan yang tidak saling bercampur. Pelarut dengan massa jenis lebih tinggi akan berada di lapisan bawah, dan pelarut dengan massa jenis lebih kecil akan berada di lapisan atas (Aslah *et al.*, 2019). Fraksinasi dilakukan menggunakan dua jenis pelarut yang berbeda bertujuan untuk memisahkan senyawa berdasarkan tingkat kepolarannya (Paputungan *et al.*, 2019). Fraksinasi dilakukan terlebih dahulu dengan melarutkan ekstrak kental menggunakan aquadest sebanyak 50 ml, setelah itu dilakukan fraksinasi menggunakan n-heksan sebanyak 2 kali pengulangan. Selanjutnya dilakukan fraksinasi kembali antara air dan etil asetat, fraksi selanjutnya ditampung sesuai dengan pelarutnya untuk diuapkan sehingga didapat hasil akhir berupa ekstrak kental. Hasil rendemen fraksi etil asetat dan n-heksan herba suruhan dapat dilihat pada Lampiran 9.

4.6 Uji Bebas Etanol

Ekstrak kental yang diperoleh selanjutnya dilakukan pengujian bebas etanol, hal ini bertujuan untuk memastikan bahwa ekstrak yang dihasilkan murni tanpa ada kontaminasi dari etanol (Agustina *et al.*, 2021; Nurhayati *et al.*, 2023). Hasil menunjukkan tidak adanya kandungan etanol dalam sampel jika tidak terbentuk endapan kuning dan bau iodoform setelah 30 menit setelah penambahan NaOH 1N dan Iodium 0,1 N. Hasil pengujian bebas etanol dapat dilihat pada Lampiran 10.

4.7 Hasil Penapisan Fitokimia

Penapisan fitokimia dilakukan dengan tujuan untuk melihat dan mengetahui adanya senyawa aktif dan metabolit sekunder yang terkandung dalam ekstrak herba suruhan berkaitan dengan aktivitas farmakologinya. Dalam penelitian ini dilakukan pengujian efek antidiabetes sehingga hasil skrining senyawa metabolit sekunder yang dihasilkan diharapkan dapat membantu dalam memberikan informasi awal terkait identifikasi kandungan senyawa yang kemungkinan dapat membantu dalam menurunkan kadar glukosa atau aktivitas antidiabetes lainnya. Penapisan fitokimia herba suruhan dilakukan dengan menambahkan beberapa pereaksi kimia berdasarkan golongan senyawa. Tabel 4.3 merupakan data hasil identifikasi kandungan kimia pada herba suruhan.

Tabel 4. 3 Hasil Penapisan Fraksi Herba Suruhan

Kandungan Kimia		Fraksi		Hasil Pengamatan	Literatur
		Etil Asetat	N-Heksan		
Alkaloid	Dragendorff	+	+	Terbentuk larutan berwarna merah bata pada fraksi etil asetat dan fraksi n-heksan	Endapan merah
	Mayer	-	-	Tidak terbentuk endapan berwarna putih kekuningan	Endapan putih
	Wagner	+	+	Tidak terbentuk endapan coklat	Endapan coklat

Kandungan Kimia	Fraksi		Hasil Pengamatan	Literatur
	Etil Asetat	N-Heksan		
Flavonoid	+	+	Perubahan warna menjadi merah jingga pada fraksi etil asetat dan fraksi n-heksan	Perubahan warna menjadi merah atau jingga
Tanin	+	+	Terbentuk kehitaman pada fraksi etil asetat dan fraksi n-heksan	Terbentuk warna biru kehitaman atau hijau kehitaman
Saponin	+	-	Terbentuk dengan buih yang stabil pada fraksi etil asetat dan tidak terbentuk buih stabil pada fraksi n-heksan	Terbentuk buih stabil
Fenolik	+	+	Terbentuk tua kehijauan pada fraksi etil asetat dan fraksi n-heksan	Terbentuk warna biru tua kehijauan

Berdasarkan data hasil pengamatan pada tabel di atas menunjukkan bahwa ekstrak herba suruhan terbukti mengandung senyawa metabolit sekunder seperti alkaloid, flavonoid, tanin, saponin, triterpenoid, dan fenolik. Sejalan dengan pengamatan identifikasi senyawa metabolit yang telah ada sebelumnya melaporkan bahwa hasil skrining fitokimia yang terdapat dalam suruhan terbukti mengandung senyawa alkaloid (*Dragendorff, Wagner*), flavonoid, fenolik, tanin, saponin, terpenoid dan steroid (Abriyani, 2018; Anggreni *et al.*, 2023). Namun pada penelitian ini tidak ditemukan adanya senyawa alkaloid dengan pereaksi Mayer seperti yang dilakukan oleh (*Trianingsih et al.*, 2021).

Pada uji alkaloid dilakukan penambahan HCl berfungsi untuk meningkatkan kelarutan alkaloid, karena senyawa pada alkaloid akan bereaksi dengan asam klorida sehingga akan membentuk garam yang mudah larut dalam air. Selain itu tujuan lainnya adalah karena sifat basa yang dimiliki alkaloid sehingga umumnya dilarutkan dengan pelarut yang bersifat asam (*Reiza et al.*, 2019). Pada uji alkaloid

menggunakan pereaksi *Wagner* diketahui menunjukkan hasil positif. Hal ini karena campuran dari iodine dan kalium iodida yang ada di dalamnya. Iodine akan bereaksi dengan ion I^- dan kalium iodida yang akan menghasilkan ion I_3^- dengan warna kecoklatan. Endapan kecoklatan yang terbentuk dihasilkan melalui ikatan kompleks yang terjadi antara kalium-alkaloid yang terbentuk dari ion logam K^+ yang ada pada kalium sehingga membentuk ikatan kovalen koordinat dengan nitrogen pada alkaloid (Kumalasari & Andiarna, 2020). Pada uji alkaloid dengan pereaksi *Dragendorff* terdapat bismut nitrat dan kalium iodida seperti yang ada pada asam asetat glasial (kalium tetraiodobismutat (III)). Pada uji tanin terjadi perubahan warna menjadi biru kehitaman atau hijau kehitaman disebabkan oleh penambahan $FeCl_3$ 1% yang bereaksi dengan salah satu gugus hidroksil senyawa tanin. Busa yang terbentuk pada uji saponin disebabkan oleh bentuk glikosida dari saponin sehingga bersifat polar, yang apabila dikocok senyawa ini akan menimbulkan busa dalam air. Glikosida mempunyai kemampuan dalam membentuk buih di dalam air yang terhidrolisis menjadi glukosa ataupun senyawa lainnya (Reiza *et al.*, 2019). Pada uji fenol terbentuk warna biru tua kehijauan disebabkan oleh senyawa fenol dapat mereduksi Fe^{3+} menjadi Fe^{2+} yang ditandai oleh warna biru kehitaman (besi (III) heksasianoferat) (Fajriaty *et al.*, 2018).

4.8 Penentuan Volume Induksi Streptozotosin dan Nikotinamid

Pada penelitian ini untuk membuat hewan yang akan digunakan menjadi diabetes maka tikus diinduksi menggunakan streptozotosin. Streptozotosin dan nikotinamid diberikan melalui rute pemberian intraperitoneal. Nikotinamid dengan dosis 110 mg/kgBB diberikan terlebih dahulu 15 menit sebelum induksi streptozotosin dosis 55 mg/KgBB. Dosis streptozotosin dan nikotinamid yang diberikan mengacu pada penelitian terdahulu (Persada *et al.*, 2023; Mustafa *et al.*, 2013; Utami *et al.*, 2009). Pemberian streptozotosin dan nikotinamid dengan dosis 55 mg/KgBB dan 110 mg/KgBB yang diberikan mampu membuat kondisi diabetes melitus tipe-2 pada hari ke-5 dengan kondisi kadar glukosa yang tinggi, terjadi penurunan berat badan, lemas, lesu, serta mengalami polidipsi, polifagi, dan poliuri pada seluruh hewan uji dapat dilihat pada Tabel 4.4.

Streptozotosin merupakan zat penginduksi yang dipilih dalam penelitian ini diberikan melalui rute intraperitoneal (IP). Streptozotosin merupakan salah satu zat diabetogenik yang diketahui dapat digunakan sebagai zat penginduksi untuk hewan percobaan. Pemberian streptozotosin adalah salah satu cara cepat untuk menghasilkan kondisi hiperglikemik. Pemberian streptozotosin pada hewan coba dapat menyebabkan terjadinya peningkatan malondialdehid dan secara signifikan dapat menurunkan aktivitas enzim antioksidan seperti katalase, glutathione peroksidase, dan superoksida dismutase. Adanya kematian sel terjadi akibat gugus metilnitrosourea mengalami metilasi DNA, sehingga terjadi kerusakan DNA dan pada akhirnya menyebabkan terjadinya nekrosis sel β pankreas melalui deplesi simpanan energi seluler (Husna *et al.*, 2019). Oleh karena itu dibutuhkan suatu senyawa lain yang mampu melindungi sel β pankreas dari efek toksik streptozotosin seperti nikotinamid. Nikotinamid melindungi sebagian sel β dari kerusakan akibat pemberian streptozotosin dengan menghambat enzim PARP-1 sehingga hewan uji dengan model DM masih dapat mensekresi insulin meskipun dalam jumlah sedikit (Sholikhah *et al.*, 2021).

4.9 Uji Pendahuluan dan Penentuan Dosis Ekstrak Fraksi Herba Suruhan

Sebelum dilakukan uji sesungguhnya dilakukan uji pendahuluan untuk melihat gambaran dosis ekstrak yang akan dipakai pada uji sesungguhnya dan mempersiapkan semua keperluan yang berhubungan dengan uji sesungguhnya agar mendapatkan data yang lebih valid dan akurat. Pada penelitian ini digunakan hewan berupa tikus putih jantan dengan galur wistar (*Rattus Novergicus*). Pemilihan tikus putih jantan dipilih karena memiliki metabolisme kerja obat yang lebih cepat dan kondisi biologis yang lebih stabil hal ini didasari oleh tikus jantan yang tidak dipengaruhi oleh hormon estrogen yang dapat mempengaruhi kadar gula darah (Amriani S *et al.*, 2021). Tikus diaklimatisasi selama 1 minggu agar dapat beradaptasi dengan lingkungan baru, seperti kandang, pemberian makan, dan pemberian minum. Pada saat melakukan pengukuran darah, tikus dipuasakan selama 8 jam untuk meminimalisir adanya pengaruh zat-zat lain seperti makanan. Hewan uji yang digunakan adalah tikus putih jantan (*Rattus Novergicus*) dengan kisaran bobot 150 – 200 gram dengan rentang usia 2-3 bulan.

Dosis fraksi herba suruhan ditetapkan berdasarkan hasil percobaan yang dilakukan pada uji pendahuluan. Penelitian terdahulu menunjukkan fraksi tumbuhan pirdot (*Saurauia bracteosa*) sebagai antidiabetes dengan metode induksi aloksan (Situmeang *et al.*, 2022) dengan dosis fraksi etil asetat herba suruhan (50 mg/KgBB, 100 mg/KgBB, dan 200 mg/KgBB) dan n-heksan herba suruhan (50 mg/KgBB, 100 mg/KgBB, dan 200 mg/KgBB) dengan konsentrasi masing masing dosis sebesar 2%. Sehingga ditetapkan dosis fraksi n-heksan dengan dosis 100 mg/KgBB pada uji pendahuluan untuk dilakukan perbandingan dengan glimepiride 1 mg/KgBB. Parameter diamati selama 12 hari, meliputi berat badan, hasil pengukuran glukosa darah puasa dan kadar glukosa 2 jam setelah makan postprandial, serta pengamatan depresi menggunakan metode renang pada wadah kaca transparan. Hasil uji pendahuluan dapat dilihat pada tabel 4.4.

Tabel 4. 4 Hasil Uji Pendahuluan Penentuan Dosis Fraksi Herba Suruhan

Hasil Uji Pendahuluan		Hari ke-0 (Sebelum Induksi)		Hari ke-5 (Setelah Induksi)		Hari ke-12 (Setelah Terapi)	
		GDP	GD2PP	GDP	GD2PP	GDP	GD2PP
Fraksi N- Heksan Herba Suruhan	Dosis 100 mg/KgBB	96 mg/dL	126 mg/dL	148 mg/dL	154 mg/dL	86 mg/dL	107 mg/dL
	Berat Badan (g)	190 g		181 g		183 g	

Keterangan:

GDP : Kadar glukosa darah puasa

GD2PP : Kadar glukosa darah 2 jam setelah makan (postprandial)

Berdasarkan data pada tabael 4.4 Dapat disimpulkan bahwa pemberian fraksi n-heksan dengan dosis 100 mg/KgBB yang diberikan 2 kali sehari secara oral terbukti memiliki aktivitas antidiabetes dalam menurunkan kadar glukosa darah pada tikus.

4.10 Hasil Uji Aktivitas Antidiabetes

(*Peperomia pellucida* [L.] Kunth) atau dikenal dengan sebutan suruhan merupakan tumbuhan yang berasal dari Amerika Selatan dan umumnya banyak dijumpai di wilayah Asia Tenggara. Tumbuhan ini umumnya digunakan sebagai pengobatan alternatif di kalangan masyarakat dengan memanfaatkan seluruh bagian tumbuhan atau yang dikenal dengan herba (Hevira *et al.*, 2023). Penelitian terdahulu membuktikan aktivitas ekstrak suruhan sebagai antibakteri dapat menghambat pertumbuhan bakteri penyebab akne vulgaris *Propionibacterium acnes* (Khairani, 2021), menurunkan kadar asam urat (Noer *et al.*, 2022), juga berkhasiat dalam menyembuhkan luka bakar (Putri & Puspitasari, 2022). Pada penelitian ini mencoba untuk membuktikan terkait aktivitas antidiabetes fraksi etil asetat dan n-heksan herba suruhan yang nantinya dapat dijadikan pengembangan obat dari bahan alam sebagai alternatif pengobatan dalam terapi diabetes melitus selain itu terdapat parameter lain yang akan diamati yaitu pola terjadinya depresi pada tikus akibat kadar glukosa darah yang mengalami peningkatan. Yang mana diketahui stres dapat menyebabkan adanya peningkatan rata-rata kadar glukosa darah pada hewan uji dikarenakan stres dapat memberikan pengaruh terhadap perubahan hormonal. Hormon yang berperan dalam glukosa darah adalah korteks adrenal merupakan salah satu senyawa yang diproduksi oleh kelenjar adrenal berupa glukokortikoid yang juga dijadikan sebagai penanda terjadinya stres dalam tubuh (Hendrajid *et al.*, 2020).

Pada penelitian ini menggunakan dua jenis obat yang dapat menurunkan kadar glukosa yaitu obat modern dan obat tradisional. Pemilihan obat tradisional didasarkan oleh beberapa faktor diantaranya faktor empiris seperti kebiasaan dan pengalaman, dan terkadang mengandung unsur mistik. Secara umum mekanisme proses penyembuhan yang terjadi dalam pengobatan jenis ini tidak dapat dijelaskan secara detail seperti pada pengobatan modern. Sampai saat ini sudah banyak jenis obat tradisional yang sudah digunakan sebagai alternatif obat oral antidiabetes. Ekstrak herba suruhan merupakan salah satu obat herbal yang mempunyai kemampuan dalam menurunkan kadar glukosa darah. Dalam penelitian ini pengobatan modern yang dipilih adalah glimepiride dosis 1 mg/KgBB sebagai obat pembanding (kontrol positif) untuk selanjutnya dibandingkan dengan kelompok

perlakuan dengan fraksi etil asetat dosis 50 mg/KgBB, fraksi n-heksan dosis 100 mg/KgBB, dan kombinasi fraksi etil asetat dosis 75 mg/KgBB dan n-heksan dosis 50 mg/KgBB untuk menurunkan kadar glukosa darah. Glimepiride bekerja dengan cara merangsang pelepasan insulin dari sel pankreas (Goodman & Gilman's, 2008). Glimepiride berikatan dengan protein 65-kd yang ada di dalam sel beta dan dapat meningkatkan sekresi insulin pada organ pankreas (Sartika & Rahardiantini, 2022). Penggunaan glimepirid sebagai kontrol positif dalam penelitian ini mengacu pada penelitian – penelitian antidiabetes dari bahan alam lainnya yang dilakukan oleh (Widiastuti *et al.*, 2023; Sartika & Rahardiantini, 2022; Vita *et al.*, 2019).

Kandungan flavonoid yang terdapat pada suruhan diyakini mampu menurunkan kadar glukosa darah, flavonoid bersifat protektif terhadap kerusakan sel β pankreas yang berfungsi sebagai penghasil insulin dan dapat meningkatkan sensitivitas dari insulin (Ayuni, 2020), serta dapat memperbaiki daya kerja reseptor insulin (Azzahra *et al.*, 2022). Flavonoid dapat bekerja dalam menghambat reabsorpsi glukosa dari ginjal (Kumalasari *et al.*, 2019). Selain itu flavonoid juga dapat menghambat fosfodiesterase sehingga cAMP pada sel β pankreas meningkat. Dengan adanya peningkatan pada cAMP akan menstimulasi pengeluaran pada protein kinase A (PKA) yang nantinya akan meningkatkan sekresi insulin. Kandungan quersetin yang ada pada flavonoid dapat menghambat GLUT 2 mukosa usus sehingga dapat menurunkan absorpsi glukosa yang menyebabkan penyerapan glukosa dan fruktosa dari usus berkurang yang pada akhirnya dapat menurunkan kadar glukosa darah (Eryuda & Soleha, 2016). Mekanisme quersetin lainnya yaitu dapat menurunkan peroksidasi lipid, menstimulus translokasi GLUT 4, memperbaiki penanda stres oksidatif dan peradangan pada jaringan adiposa (Nrf2, *heme oxygenase-1*, NFkB), meningkatkan aktivitas enzim antioksidan diantaranya SOD, GPX, dan CAT) (Anggraini, 2020).

Kandungan lain seperti saponin yang ada pada suruhan diyakini dapat mengurangi peningkatan glukosa darah dengan menghambat enzim yang bertugas memecah disakarida menjadi monosakarida, mendorong penyimpanan glikogen oleh hati dan sekresi insulin pulau langerhans, tidak hanya itu saponin juga dapat mengurangi glukogenesis hati dengan meningkatkan sintesis glikogen dan meningkatkan glukosa perifer yang ada dalam eritrosit dan adiposit (Rinawati *et*

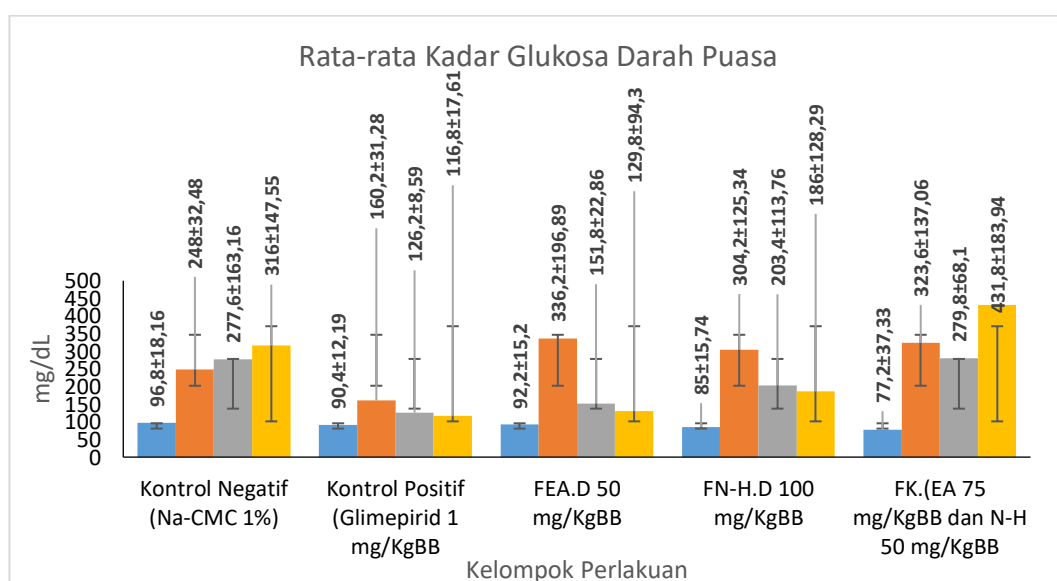
al., 2020). Tanin yang terkandung dalam suruhan dapat berperan sebagai agen antidiabetes dengan meningkatkan kemampuan penyerapan glukosa melalui usus dan menunda munculnya insulin dependent, selain itu tanin juga dapat bekerja dengan menangkal radikal bebas dengan meningkatkan kemampuan penyerapan glukosa melalui insulin seperti P38 MAPK (*Mitogen-Activated Protein Kinase*) dan P13K (*Phosphoinositide 3-Kinase*) aktivasi dan translokasi terhadap GLUT-4 (Rinawati *et al.*, 2020).

Penelitian ini dilakukan secara *in vivo* menggunakan hewan uji tikus putih jantan (*Rattus novergicus*) berumur 2-3 bulan dengan kisaran bobot antara 150-250 gram. Pemilihan tikus jantan didasarkan oleh variasi biologis, dimana tikus jantan diketahui lebih stabil jika dibandingkan tikus betina karena minimnya pengaruh hormonal yang berubah-ubah sehingga dikhawatirkan dapat mempengaruhi ketepatan saat melakukan analisis data. Tikus jantan galur wistar diketahui memiliki kemampuan metabolisme obat yang relatif cepat sehingga lebih sensitif jika digunakan dalam penelitian dibandingkan tikus betina karena tikus betina dipengaruhi oleh kehamilan atau pengaruh hormonal seperti hormon estrogen yang memiliki reseptor pada sel β pankreas sehingga menyebabkan rangsangan pelepasan insulin. Akibatnya hasil pengukuran menggunakan tikus betina tidak akurat dibandingkan tikus jantan karena hormon estrogen memiliki efek penyembuhan (Amriani *et al.*, 2021). Pengujian dilakukan pada 25 ekor hewan uji yang terbagi menjadi 2 kelompok perlakuan kontrol yaitu kontrol positif dan kontrol negatif serta 3 kelompok perlakuan dosis fraksi herba suruhan. Pemberian sediaan uji dilakukan selama 14 hari secara oral. Setiap akan dilakukan pengambilan darah, tikus dipuasakan terlebih dahulu selama 8 jam dengan tidak diberikan makan namun tetap diberikan minum.

4.10.1 Perbandingan Kadar Gula darah puasa (GDP) dan Gula Darah Dua Jam Setelah Makan (G2PP)

Pengukuran kadar glukosa darah dilakukan pada hari ke-5 setelah penginduksian STZ-Nikotinamid. Pengukuran dilakukan dengan cara mengambil darah dari area ekor hewan uji menggunakan alat glukometer *easy touch*. Pengecekan dilakukan sebanyak 2 kali pada setiap hari ke-5, 12, dan 19 setelah

penginduksian. Tujuan pengecekan kadar gula darah puasa dan kadar gula darah post prandial yaitu untuk melihat tingkat kadar glukosa yang ada pada hewan uji, karena pada keadaan normal tingkat kadar gula darah puasa akan rendah dengan kisaran <100 mg/dL sementara pada penderita diabetes mencapai >126 mg/dL dan akan mengalami peningkatan setelah makan serta tetap bertahan dalam waktu singkat namun masih berada di angka 140 mg/dL dengan kondisi normal dan 180 mg/dL untuk seseorang dengan diabetes melitus. Tujuan lainnya dilakukan pengukuran kadar glukosa darah puasa dan kadar glukosa darah postprandial adalah untuk membandingkan antara glukosa darah puasa dan glukosa darah postprandial pada tikus yang diinduksi streptozotosin – nikotinamid sehingga dapat membantu dalam menganalisis efek dari setiap kelompok perlakuan. Adanya perubahan yang terjadi pada kedua parameter pada masing-masing kelompok terapi perlakuan dapat memberikan informasi baru terkait kemampuan terapi baik yang berasal dari obat *modern* dan obat bahan alam (suruhan) dalam mengendalikan kadar glukosa darah puasa maupun kadar glukosa darah 2 jam setelah makan (postprandial). Perlakuan terapi diberikan setiap hari sebanyak 2 kali sehari selama 14 hari sebelum hewan uji diberi makan. Pada Gambar 4.1 dapat dilihat adanya perubahan kadar glukosa darah puasa pada masing-masing kelompok perlakuan.



Gambar 4. 1 Rerata $\pm$ SD Kadar Glukosa Darah Puasa Seluruh Kelompok Perlakuan Pada Masing-Masing Hari

Keterangan:

Biru : Kadar Glukosa Darah Hari-0 Sebelum Induksi
 Oren : Kadar Glukosa Darah Hari-5 Sesudah Induksi
 Abu-abu : Kadar Glukosa Darah Hari-12 Terapi
 Kuning : Kadar Glukosa Darah Hari-19 Terapi

1. Kadar Glukosa Darah Puasa H0

Hasil pengukuran kadar glukosa darah puasa rata-rata pada H₀ didapatkan hasil sebesar 96,8 – 77,2 mg/dL dengan besaran selisih 6,4-19,6 mg/dL angka ini merupakan nilai kadar glukosa normal pada penelitian ini dapat dilihat pada Gambar 4.1. Menurut (Munjiati *et al.*, 2021) kadar glukosa darah normal berada pada kisaran 90,06 – 95,19 mg/dL dan tidak lebih dari 126 mg/d L (S. A. Sari & Budiasih, 2017). Setelah diamati tidak terdapat perbedaan bermakna pada seluruh kelompok, hal ini terjadi karena seluruh hewan uji dipuaskan dengan rentang waktu yang sama, sehingga hasil pengukuran kadar glukosa darah puasa yang diperoleh hampir sama untuk seluruh kelompok hewan uji.

2. Kadar Glukosa Darah Puasa H5

Pada hari ke-5 telah terjadi peningkatan terhadap kadar glukosa darah pada seluruh kelompok percobaan setelah diinduksi menggunakan streptozotosin dan nikotinamid. Hasil pengukuran kadar glukosa darah pada kelompok hewan uji terlihat mengalami kenaikan >126 mg/dL (Patni *et al.*, 2022; Wangsaatmadja *et al.*, 2022). sehingga hewan uji dikatakan mengalami kondisi hiperglikemik setelah sebelumnya dipuaskan terlebih dahulu selama 8 jam. Peningkatan rata-rata kadar glukosa darah pada kelompok kontrol negatif (Na-CMC 1%), kontrol positif (Glimepirid 1 mg/KgBB), dosis 1 (Fraksi etil asetat 50 mg/KgBB), dosis 2 (Fraksi N-Heksan 100 mg/KgBB), dosis 3 (Fraksi Kombinasi etil asetat 75 mg/KgBB, N-Heksan 50 mg/KgBB) berturut-turut adalah 151,2 mg/dL, 69,8 mg/dL, 244 mg/dL, 219,2 mg/dL, dan 246,4 mg/dL (Gambar 4.1). Berdasarkan penelitian lain yang menggunakan daun suruhan hasil kadar glukosa darah puasa yang diinduksi streptozotosin adalah 262,4 mg/dL – 425,8 (Dewi *et al.*, 2021). Penelitian lainnya

yang dilakukan oleh (Hidayati, 2021) menggunakan streptozotosin menunjukkan kadar glukosa darah puasa sebesar 200,25 mg/dL – 475,50 mg/dL.

3. Kadar Glukosa Darah Puasa H12

Pada H-12 yaitu 1 minggu setelah penginduksian seluruh kelompok hewan uji mendapatkan perlakuan dosis, kecuali kontrol negatif hanya menggunakan Na-CMC 1%. Pada kelompok kontrol negatif terjadi peningkatan rata-rata kadar glukosa darah puasa sebesar 29,6 mg/dL. Hal ini disebabkan karena Na-CMC 1% tidak memberikan efek apapun untuk menurunkan kadar glukosa darah puasa, kelompok ini digunakan sebagai pembanding untuk ke-4 kelompok perlakuan lainnya. Pada kelompok kontrol positif terjadi penurunan rata-rata kadar glukosa darah puasa sebesar 34 mg/dL. Sementara untuk 3 kelompok dosis fraksi herba suruhan menunjukkan rata-rata penurunan kadar glukosa darah puasa sebesar 184,4 mg/dL; 100,8 mg/dL; dan 43,8 mg/dL. Rerata penurunan kadar glukosa darah tikus pada hari ke-12 dapat dilihat pada (Gambar 4.1). Hal ini membuktikan bahwa fraksi herba suruhan memiliki efek dalam menurunkan kadar glukosa darah pada hewan uji di hari ke-12. Penurunan rata-rata kadar glukosa darah puasa pada hewan uji mungkin disebabkan oleh kandungan flavonoid yang terdapat pada herba suruhan. Flavonoid bekerja sebagai antioksidan yang diduga dapat mengembalikan sensitifitas dari reseptor insulin pada sel pankreas, hal ini menyebabkan terjadi penurunan kadar glukosa darah tikus (Salma *et al.*, 2013).

4. Kadar Glukosa Darah Puasa H19

Pada hari ke-19, kenaikan rata-rata kadar glukosa darah pada kontrol negatif sebesar 38,4 mg/dL. Sementara pada kelompok kontrol positif menunjukkan rata-rata penurunan kadar glukosa darah sebesar 9,4 mg/dL. Untuk 3 kelompok dosis fraksi herba suruhan rata-rata penurunan kadar glukosa darah hanya terjadi pada dosis 1 (fraksi etil asetat 50 mg/KgBB) dan dosis 2 (fraksi n-heksan 100 mg/dL) yaitu sebesar 25,6 mg/dL dan 17,4 mg/dL hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh (Wangsaatmadja *et al.*, 2022) bahwa kandungan flavonoid herba suruhan selain sebagai antioksidan yang dapat mengembalikan sensitifitas insulin juga dapat sebagai zat bioaktif yang dapat menghambat enzim α -glukosidase dalam

penyerapan kadar glukosa darah di usus halus, sehingga dapat menurunkan kadar glukosa darah pada hewan uji tikus. Dari hasil penapisan fitokimia terbukti bahwa fraksi etil asetat dan n-heksan herba suruhan positif mengandung flavonoid (Lampiran 10). Namun pada kelompok dosis 3 (kombinasi fraksi etil asetat 75 mg/KgBB dan fraksi n-heksan 50 mg/KgBB) terjadi peningkatan rata-rata kadar glukosa darah sebesar 68,6 mg/d L. Hal ini mungkin disebabkan karena pada dosis 50 mg/KgBB fraksi etil asetat sudah pada kemampuan maksimal dalam menurunkan kadar glukosa darah. Peningkatan dosis umumnya dapat meningkatkan respon, namun dalam penelitian ini kenaikan dosis sebesar 125 mg/KgBB justru menyebabkan peningkatan rata-rata kadar glukosa darah terlihat pada hari ke-19 rata-rata kadar glukosa darah menjadi 152 mg/dL karena kemampuan tubuh untuk menyerap obat sudah maksimal pada dosis 50 mg/KgBB sehingga ketika dosis ditingkatkan tidak akan terlalu memberikan pengaruh signifikan pada penurunan kadar glukosa darah (Salma *et al.*, 2013; Suryanti *et al.*, 2016). Terlihat bahwa dosis kombinasi fraksi etil setat 75 mg/KgBB dan fraksi n-heksan 50 mg/KgBB memberikan efek penurunan kadar glukosa darah meskipun tidak memberikan efek penurunan yang signifikan. Hal ini terlihat pada hari ke-12 terapi dengan efek penurunan sebesar 43,8 mg/dL.

5. Persentase Penurunan Kadar Glukosa Darah (T_1 , T_2)

Berdasarkan Gambar 4.1 pada kelompok perlakuan kontrol positif dan kelompok kontrol terapi fraksi etil asetat 50 mg/KgBB, dan fraksi n-Heksan 100 mg/KgBB terlihat telah memberikan penurunan pada hari ke – 12 hingga hari ke - 19, namun berbeda dengan kelompok kontrol negatif yang hanya diberikan suspensi Na-CMC 1% menunjukkan peningkatan secara terus-menerus hingga hari ke – 19. Perbandingan lebih jelas dapat dilihat pada tabel berikut ini.

Tabel 4. 5 Persentase Kadar Glukosa Darah (T_1 , T_2)

Kelompok Perlakuan	Persentase Kadar Glukosa Darah (%)	
	T_1	T_2
Kontrol Negatif (Na-CMC 1%)	-0,32±1,47	-0,33±1,65
Kontrol Positif (Glimepirid 1 mg/KgBB)	-0,17±0,40	0,52±0,36

Kelompok Perlakuan	Persentase Kadar Glukosa Darah (%)	
	T ₁	T ₂
FEA.D 50 mg/KgBB	0,09±0,95	1,13±0,50
FN-H.D 100 mg/KgBB	0,49±0,36	0,79±0,54
FK.D 125 mg/KgBB	0,04±0,34	-0,99±1,82

Keterangan:

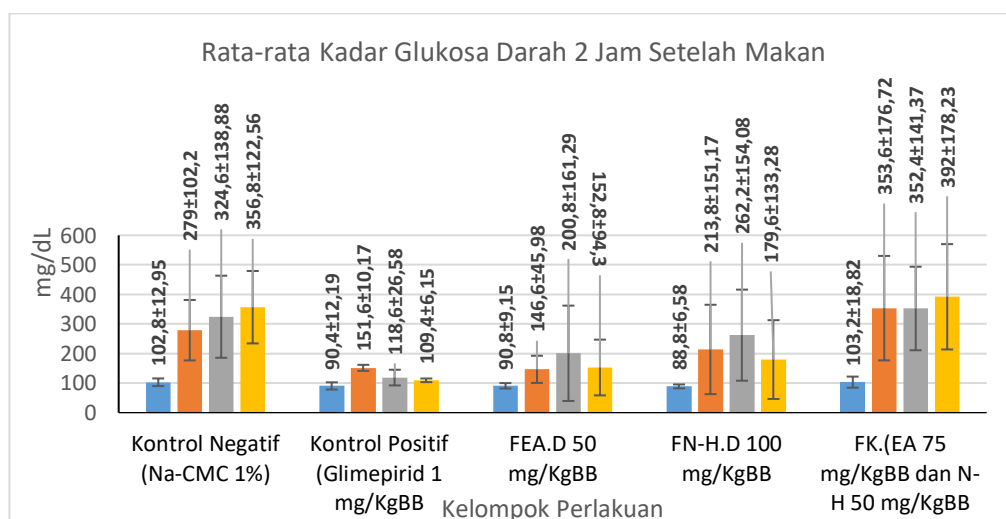
FEA.D 50 mg/KgBB : Fraksi Etil Asetat Dosis 50 mg/KgBB

FN-H.D 100 mg/KgBB : Fraksi N-Heksan Dosis 100 mg/KgBB

FK.D 125 mg/KgBB : Fraksi Kombinasi (Etil Asetat 75 mg/KgBB, N-Heksan 50 mg/KgBB)

6. Kadar Glukosa Darah Postprandial (GD2PP)

Pemeriksaan kadar glukosa darah postprandial adalah pemeriksaan yang dilakukan 2 jam setelah hewan uji diberi makan. Dilakukan pemeriksaan ini dengan tujuan untuk melihat adanya perubahan antara kadar glukosa darah puasa dan kadar glukosa darah postprandial, karena kadar glukosa darah akan mencapai kadar paling tinggi pada saat dua jam setelah makan. Hasil pengukuran kadar glukosa darah pada hewan uji selama perlakuan dapat dilihat pada gambar berikut ini.



Gambar 4. 2 Kadar Glukosa Darah 2 Jam Setelah Makan Pada Seluruh Kelompok Hewan Uji

Keterangan:

Warna Biru	= Kadar Glukosa Darah 2 Jam Setelah Makan Sebelum Induksi
Warna Merah	= Kadar Glukosa Darah 2 Jam Setelah Makan Setelah Induksi
Warna Abu-abu	= Kadar Glukosa Darah 2 Jam Setelah Makan Hari Ke-12 Terapi
Warna Oren	= Kadar Glukosa Darah 2 Jam Setelah Makan Hari Ke-19 Terapi
FEA.D 50 mg/KgBB	= Fraksi Etil Asetat Dosis 50 mg/KgBB
FN-H.D 100 mg/KgBB	= Fraksi N-Heksan Dosis 100 mg/KgBB
FK.D 125 mg/KgBB	= Fraksi Kombinasi (Etil Asetat 75 mg/KgBB, N Heksan 50 mg/KgBB) Dosis 125 mg/KgBB

Pada Gambar 4.2 Terlihat adanya peningkatan kadar gula darah postprandial atau gula darah sewaktu pada hari ke-5 dari hari sebelumnya sebesar 55,8 mg/dL – 250,4 mg/dL dengan rerata kadar glukosa darah hari ke-5 mencapai 151,6 mg/dL pada kelompok kontrol positif. Pada hari ke-12 terapi kelompok kontrol positif dan kelompok dosis kombinasi terlihat adanya penurunan pada kadar glukosa postprandial berturut-turut 33 mg/dL dan 1,2 mg/dL. Kelompok kontrol negatif, dosis 1 (FEA), dan dosis 2 (FN-H) terlihat mengalami peningkatan berturut-turut sebesar 45,6 mg/dL, 54,2 mg/dL, dan 48,4 mg/dL. Pada hari ke-19 terlihat penurunan kadar glukosa darah postprandial terjadi pada kelompok kontrol positif, dosis 1 (FEA), dan dosis 2 (FN-H) berturut-turut 9,2 mg/dL, 48 mg/dL, dan 82,6 mg/dL. Untuk kontrol negative dan dosis 3 (FK) terlihat mengalami peningkatan berturut-turut sebesar 32,2 mg/dL dan 39,6 mg/dL. Pada penderita diabetes kadar glukosa darah postprandial berada pada kisaran >200 mg/dL. Namun besaran kadar glukosa darah ini bersifat fluktuatif dapat berubah sewaktu-waktu selama 24 jam dari hari ke hari pada penderita diabetes sehingga tidak dapat dijadikan acuan sebagai kadar glukosa darah pada saat itu serta terlalu sulit untuk mengetahui nilai pasti kadar glukosa darah secara objektif. Hal ini karena besarnya nilai kadar glukosa darah sangat dipengaruhi oleh kualitas hidup atau gaya hidup pasien seperti makanan, minuman, dan aktifitas fisik sbelum dilakukan pengecekan kadar glukosa

darah (Qahar, 2020). Perbandingan persentase kadar glukosa darah postprandial dapat dilihat pada tabel 4.6.

Tabel 4. 6 Persentase Kadar Glukosa Darah Setelah Makan (Postprandial)

Kelompok Perlakuan	Persentase Glukosa Darah 2 Jam Setelah Makan (%)	
	T ₁	T ₂
Kontrol Negatif (Na-CMC 1%)	-0,30±0,26	-0,59±0,39
Kontrol Positif (Glimepirid 1 mg/KgBB)	-6,59±11,21	-0,38 ±1,32
FAE.D 50 mg/KgBB	-0,80 ± 1,04	-1,76 ± 4,67
FN-H.D 100 mg/KgBB	-3,99 ± 6,42	-1,53 ± 3,54
FK.D 125 mg/KgBB	-0,89 ± 1,74	-0,42 ± 1,08

Keterangan:

T₁ = Persentase Kadar Glukosa Darah Setelah Makan (Postprndial) $H_5 - H_{12}$

T₂ = Persentase Kadar Glukosa Setelah Makan (Postprandial) $H_5 - H_{19}$

FAE.D 50 mg/KgBB = Fraksi Etil Asetat Dosis 50 mg/KgBB

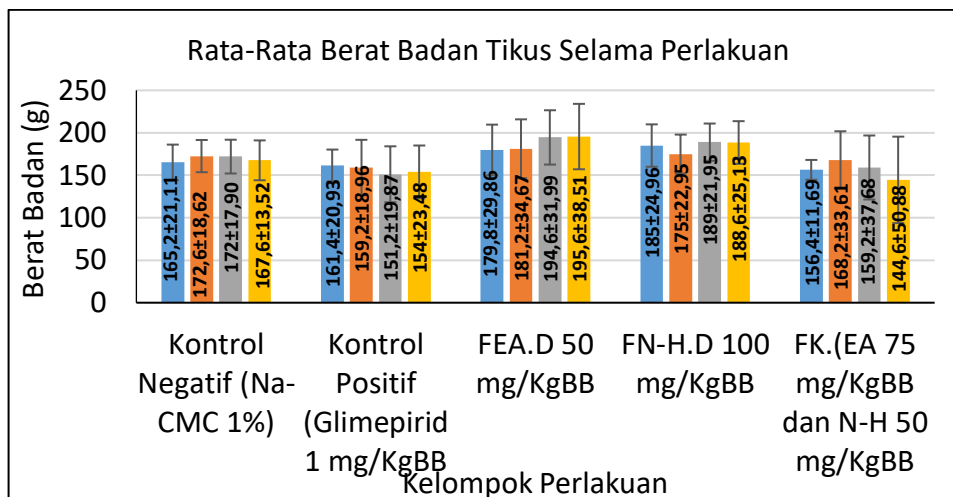
FN-H.D 100 mg/KgBB = Fraksi N-Heksan Dosis 100 mg/KgBB

FK.D 125 mg/KgBB = Fraksi Kombinasi (Etil Asetat 75 mg/KgBB, N Heksan 50 mg/KgBB) Dosis 125 mg/KgBB

4.10.2 Pengaruh Kondisi Diabetes Melitus Terhadap Berat Badan Pada Tikus

Diabetes ditandai dengan kondisi mudah haus (polidipsi), sering kencing (poliuri), mudah lapar (polifagi) dan penurunan berat badan secara signifikan walaupun makan dalam porsi banyak. Penurunan berat badan pada pasien diabetes melitus disebabkan oleh tubuh tidak memiliki jumlah insulin yang cukup sehingga kadar glukosa yang dijadikan sebagai energi di dalam tubuh sangat rendah. Efek dari kerja insulin yang terganggu inilah menyebabkan tubuh mengambil asupan energi yang berasal dari lemak dan otot sehingga menyebabkan pasien dengan diabetes melitus menjadi kurus (Rias & Sutikno, 2017). Namun adanya penurunan

berat badan yang berbeda pada tikus disebabkan oleh metabolisme yang berbeda pada masing-masing tikus dalam merespon faktor penyebab diabetes melitus (Rinawati *et al.*, 2020). Ketidaksediaan glukosa menyebabkan glukoneogenesis secara berlebihan, sehingga sel-sel yang ada di hati akan meningkatkan produksi glukosa dari substrat lain, salah satunya yaitu dengan merombak protein. Asam amino yang dihasilkan selanjutnya ditransmisi sehingga dapat menghasilkan substrat dalam pembentukan glukosa. Glukosa yang terbentuk selanjutnya akan terbuang melalui urin, akibatnya terjadi pengurangan jumlah jaringan otot dan jaringan adiposa secara signifikan. Sehingga pada kondisi diabetes dapat menyebabkan turunnya berat badan meskipun terjadi peningkatan nafsu makan (polifagi) (Rias & Sutikno, 2017). Jika dilihat pada Gambar 4.3 masing-masing perlakuan (Kontrol negatif, kontrol positif, dosis 1, dosis 2, dan dosis 3) terjadi peningkatan berat badan meskipun terkadang dalam persentase tinggi dan terkadang rendah. Penurunan berat badan juga disebabkan oleh adanya induksi menggunakan streptozotosin yang memicu hiperglikemia. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh (Zafar & Naqvi, 2010) dan (Nurliyani *et al.*, 2015) yang menyatakan bahwa terdapat hubungan antara kondisi hiperglikemia dengan penurunan berat badan pada tikus model diabetes. Adanya peningkatan pada berat badan tikus yang mengalami diabetes dapat terjadi akibat dampak dari regenerasi sel β dan terpengaruhnya reseptor insulin akibat induksi menggunakan streptozotosin sehingga menyebabkan resistensi. Tingginya asupan kalori pada kelompok tikus diabetes menyebabkan tingginya kadar lemak pada subkutan (Firdaus *et al.*, 2016). Hasil pengukuran rata-rata berat badan tikus dapat dilihat pada Gambar 4.3.



Gambar 4. 3 Profil Rata-rata±SD Berat Badan Tikus Selama Perlakuan

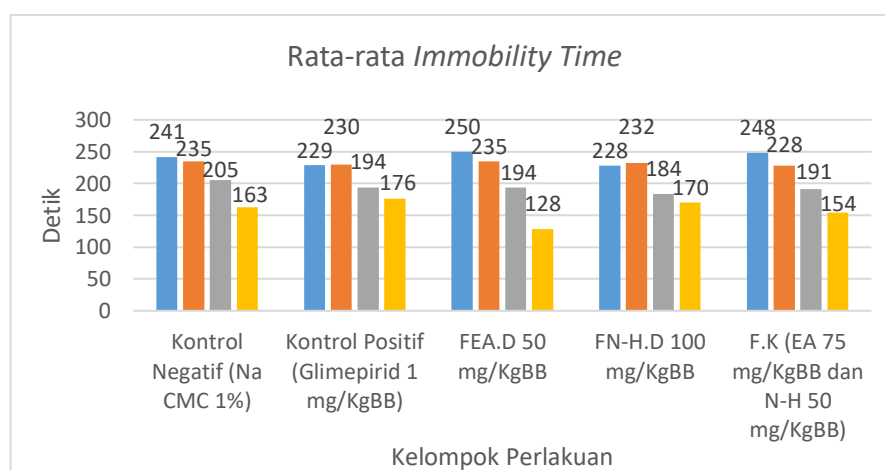
Keterangan:

- Warna Biru : Hari ke-0 Sebelum Induksi
- Warna merah : Hari ke-5 Setelah Induksi
- Warna Abu-abu : Hari ke-12 Terapi
- Warna oren : Hari ke-19 Terapi
- FEA.D 50 mg/KgBB : Fraksi Etil Asetat Dosis 50 mg/KgBB
- FN-H.D 100 mg/KgBB : Fraksi N-Heksan Dosis 100 mg/KgBB
- FK.D 125 mg/KgBB : Fraksi Kombinasi (Etil Asetat 75 mg/KgBB, N-Heksan 50 mg/KgBB) Dosis 125 mg/KgBB

4.10.3 Hubungan Diabetes dengan Tingkat Depresi

Stres dapat terjadi pada siapa saja ketika seseorang dihadapkan dengan masalah atau suatu peristiwa yang dapat mengganggu pikiran dirinya. Pada individu yang mengalami stres akan menimbulkan suatu respon non spesifik terhadap kondisi yang terjadi akibat adanya paparan stresor. Namun kondisi stres berlebihan (*distress*) dapat menimbulkan dampak negatif bagi tubuh. Salah satu dampak merugikan yang ditimbulkan yaitu terjadi gangguan pola makan, dengan adanya gangguan ini maka akan mempengaruhi kadar asupan glukosa di dalam tubuh. Hal ini terjadi karena hormon yang berhubungan dengan pengaturan kadar glukosa dalam tubuh mengalami kondisi ketidakseimbangan. Respon stres dapat mempengaruhi fungsi imun melalui sistem yang terdapat di dalam hipotalamus dan

kelenjar hipofisis, yaitu *Corticotropin Releasing Factor* (CRF) dan *Adrenocorticotrophic Hormone* (ACTH). CRF akan memicu pengaktifan aksis HPA (*Hipotalamus-Pituitary-Adrenal*) dengan peningkatan ACTH yang selanjutnya akan merangsang korteks adrenal untuk meningkatkan sekresi kortisol. Ketika seseorang mengalami stres, maka kadar kortisol dalam darah akan mengalami peningkatan sehingga akan menghambat kerja insulin. Saat hormon kortisol mengalami peningkatan maka akan merangsang peningkatan pemecahan karbohidrat menjadi bentuk glikogen (glikogenolisis) di dalam hati, sehingga terjadi pemecahan sebagian kadar glukosa akibatnya kadar glukosa akan masuk ke dalam darah. Jika Kadar glukosa dalam darah mengalami peningkatan dan membuat insulin tidak bekerja maksimal yang seharusnya dapat mengontrol glukosa dalam darah maka dapat menyebabkan terjadinya resistensi (Sahetapy *et al.*, 2019). Dalam penelitian ini, dilakukan pengamatan aktivitas depresi pada tikus yang mengalami diabetes karena adanya gangguan metabolisme glukosa dan lemak yang terjadi pada kondisi diabetes yang dapat mempengaruhi fungsi otak serta menyebabkan perubahan dalam perilaku dan respons emosional pada tikus. Berikut adalah Gambar 4.4 yang menampilkan rerata *immobility time* pada seluruh hewan uji selama pengamatan sebelum diinduksi sampai setelah diberi terapi selama 14 hari.



Gambar 4. 4 Rata-rata *Immobility Time* Pada Seluruh Kelompok Perlakuan

Keterangan:

Warna Biru : *Immobility Time* Sebelum Induksi

Warna Merah : *Immobility Time* Hari Ke-5 Setelah Induksi

Warna Abu-abu	: <i>Immobility Time</i> Hari Ke-12 Terapi
Warna Oren	: <i>Immobility Time</i> Hari Ke-19 Terapi
FEA.D 50 mg/KgBB	: Fraksi Etil Asetat Dosis 50 mg/KgBB
FN-H.D 100 mg/KgBB	: Fraksi N-Heksan Dosis 100 mg/KgBB
FK.D 125 mg/KgBB	: Fraksi Kombinasi (Etil Asetat 75 mg/KgBB, N-Heksan 50 mg/KgBB) Dosis 125 mg/KgBB

Pada Gambar 4.4 Terlihat adanya perbedaan *immobility time* pada setiap kelompok hewan uji. Adanya peningkatan *immobility time* ini berkaitan dengan kondisi hiperglikemik pada hewan uji. Kerusakan pada sel β pankreas akibat reaksi yang ditimbulkan oleh agen penghasil ROS (*Reactive Oxygen Species*) seperti streptozotosin dan aloksan dapat menyebabkan terjadinya kerusakan oksidatif, hal ini merupakan tahap awal kerusakan oksidatif atau dikenal dengan stres oksidatif (Yanti *et al.*, 2019). Faktor lain yang dapat menjadi pemicu depresi pada hewan uji adalah perlakuan setiap hari yang diterima oleh tikus selama 14 hari meliputi kontak fisik, dan pemberian perlakuan dosis obat secara oral menggunakan sonde (Rajab *et al.*, 2023). (Yulianti *et al.*, 2023) juga menyebutkan bahwa aktivitas seperti penyondean dan pembersihan pada kandang dapat meningkatkan resiko stres pada tikus, semakin banyak perlakuan yang diberikan kepada tikus maka akan semakin tinggi tingkat resiko stres yang dialami oleh tikus. Hesperidin dapat melemahkan terjadinya perubahan neurokimia yang diinduksi oleh streptozotosin, yang ditunjukkan dengan adanya peningkatan kadar monoamina di otak, antara lain norepinefrin (NE), dopamin (DA), dan serotonin (*5-hydroxytryptamine*; 5-HT). Diketahui bahwa seluruh aktivitas hesperidin mirip dengan efek yang ada pada antidepresan. Hesperidin dapat memberikan efek antidepresan pada tikus model diabetes melitus yang berhubungan dengan perbaikan hiperglikemia serta aktivitas antioksidan dan antiinflamasi, peningkatan neurogenesis, dan perubahan pada kadar monoamina di otak tikus yang diinduksi diabetes melitus (El-Marasy *et al.*, 2014). Hasil penelitian lain yang dilakukan oleh (Gupta *et al.*, 2014) juga menunjukkan bahwa tikus yang diinduksi dengan streptozotosin menunjukkan peningkatan durasi imobilitas pada uji renang paksa dibandingkan dengan tikus yang tidak diinduksi diabetes.

4.11 Analisis Data

Data hasil pengukuran kadar glukosa darah puasa dan kadar glukosa darah 2 jam setelah makan pada tikus selanjutnya diolah secara statistic menggunakan SPSS versi 29. Analisis meliputi uji normalitas, uji homogenitas, uji *one-way ANOVA* dan uji *Tukey* untuk melihat perbedaan nyata antar kelompok.

1. Uji Normalitas

Uji normalitas kadar glukosa dara puasa dan kadar glukosa darah 2 jam setelah makan pada seluruh kelompok perlakuan dilakukan menggunakan *Saphiro-Wilk*. Untuk mengetahui data yang diperoleh sudah terdistribusi normal atau tidak. Data dikatakan normal apabila $p > 0,05$. Hasil uji normalitas dapat dilihat pada Tabel 4.7.

Tabel 4. 7 Hasil Uji Normalitas dan Homogenitas

Parameter	Kelompok Perlakuan	Variabel	
		<i>Saphiro-wilk</i>	<i>Lavens Test</i>
Kadar Glukosa Darah Puasa	Na-CMC 1%	0,858**	0,057**
	Glimepirid 1 mg/KgBB	0,396**	
	Fraksi Etil Asetat 50 mg/KgBB	0,186**	
	Fraksi N-Heksan 100 mg/KgBB	0,261**	
	Fraksi Kombinasi (Etil Asetat 75 mg/KgBB, N- Heksan 50 mg/KgBB)	0,543**	

Parameter	Kelompok Perlakuan	Variabel	
		<i>Saphiro-wilk</i>	<i>Lavens Test</i>
Kadar Glukosa Darah 2 Jam Setelah Makan	Na-CMC 1%	0,811**	0,771**
	Glimepirid 1 mg/KgBB	0,399**	
	Fraksi Etil Asetat 50 mg/KgBB	0,200**	
	Fraksi N-Heksan 100 mg/KgBB	0,807**	
	Fraksi Kombinasi (Etil Asetat 75 mg/KgBB dan N-Heksan 50 mg/KgBB)	0,051**	

Keterangan:

* : Adanya perbedaan nyata ($p < 0,05$)

** : Adanya perbedaan tidak nyata ($p > 0,05$)

Hasil menunjukkan seluruh kelompok perlakuan data terdistribusi normal dengan pada kadar glukosa darah puasa dan kadar glukosa darah 2 jam setelah makan $p > 0,05$ (angka tertera pada Tabel 4.7). Berdasarkan *Lavens Test* juga terbukti bahwa data terdistribusi secara normal dengan nilai $p = 0,057$ ($p > 0,05$) pada kadar glukosa darah puasa dan $p = 0,771$ ($p > 0,05$). Sehingga dapat disimpulkan bahwa data terdistribusi secara normal dan dapat dilakukan uji menggunakan *one-way ANOVA*.

2. Uji *One-way ANOVA*

Setelah dilakukan uji analisis normalitas dan homogenitas didapat bahwa data yang diperoleh terdistribusi secara normal sehingga dapat dilakukan uji statistik *one-way ANOVA*. Apabila data yang diperoleh $p < 0,05$ maka ada perbedaan bermakna antar kelompok perlakuan. Namun apabila data yang diperoleh $p > 0,05$ maka tidak ada perbedaan bermakna antar kelompok perlakuan. Tabel uji *one-way ANOVA* dapat dilihat pada tabel 4.8.

Tabel 4. 8 Hasil Uji *One-way ANOVA*

ANOVA	
Kadar Glukosa Darah Puasa	Kadar Glukosa Darah 2 Jam Setelah Makan
0,039*	<0,001*

Keterangan:

* : Adanya perbedaan nyata ($p < 0,05$)

** : Adanya perbedaan tidak nyata ($p > 0,05$)

Berdasarkan Tabel 4.8 menunjukkan hasil uji *one-way ANOVA* pada kadar glukosa darah puasa $p = 0,039$ ($p < 0,05$) dan kadar glukosa darah 2 jam setelah makan $p = < 0,001$ ($p < 0,05$). Sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan secara bermakna pada kelompok perlakuan pada kadar glukosa darah puasa dan kadar glukosa darah 2 jam setelah makan.

3. Uji *Post Hoc Test*

Uji post hoc test dilakukan apabila data pada uji *one-way ANOVA* memiliki perbedaan bermakna. *Uji post hoc test* dilakukan menggunakan uji *Tukey HSD* yang merupakan uji lanjutan dari *one-way ANOVA* untuk mengetahui adanya perbedaan bermakna secara signifikan pada masing-masing kelompok perlakuan. Hasil uji *tukey* dapat dilihat pada Tabel 4.9.

Tabel 4. 9 Hasil Uji *Tukey* Kadar Glukosa Darah Puasa Dan Kadar Glukosa Darah 2 Jam Setelah Makan

Parameter	(I)x	(J)x	Sig.
Kadar Glukosa Darah Puasa	Glimepirid 1 mg/KgBB	Fraksi Etil Asetat 50 mg/KgBB	0,727**
		Fraksi N-Heksan 100 mg/KgBB	0,482**
		Fraksi Kombinasi (Etil Asetat 75 mg/KgBB dan N-Heksan 50 mg/Kgbb	0,028*

Parameter	(I)x	(J)x	Sig.
Kadar Glukosa Darah 2 Jam Setelah Makan	Glimepirid 1 mg/KgBB	Fraksi Etil Asetat 50 mg/KgBB	0,565**
		Fraksi N-Heksan 100 mg/KgBB	0,035*
		Fraksi Kombinasi (Etil Asetat 75 mg/KgBB dan N- Heksan 50 mg/KgBB)	<0,001*

Keterangan :

* : Adanya perbedaan nyata ($p < 0,05$)

** : Adanya perbedaan tidak nyata ($p > 0,05$)

Berdasarkan hasil uji ANOVA (Tabel 4.8) terlihat adanya perbedaan bermakna dengan nilai $p < 0,05$ maka dilakukan uji lanjutan menggunakan uji *Tukey HSD*, hasil uji dapat dilihat pada (Tabel 4.9) di atas menunjukkan terdapat perbedaan tidak nyata ($p > 0,05$) antara Glimepirid 1 mg/KgBB dengan fraksi etil asetat herba suruhan 50 mg/KgBB dan fraksi n-heksan herba suruhan 100 mg/KgBB pada kadar glukosa darah puasa. Dan terdapat perbedaan nyata ($p < 0,05$) antara Glimepirid 1 mg/KgBB dengan kombinasi fraksi etil asetat 75 mg/KgBB dan n-heksan 50 mg/KgBB dan fraksi n-heksan 100 mg/KgBB pada kadar glukosa darah 2 jam setelah makan. Namun fraksi etil asetat 50 mg/KgBB pada kadar glukosa darah 2 jam setelah makan menunjukkan adanya perbedaan tidak nyata ($p > 0,05$).

BAB V

KESIMPULAN

5.1 Kesimpulan

1. Fraksi etil asetat dosis 50 mg/KgBB dan fraksi n-heksan dosis 100 mg/KgBB, dan dosis kombinasi fraksi etil asetat 75 mg/KgBB dan n-heksan 50 mg/KgBB herba suruhan (*Peperomia pellucida* [L.] Kunth) memiliki aktivitas antidiabetes dalam menurunkan kadar glukosa darah pada tikus
2. Fraksi etil asetat 50 mg/KgBB merupakan dosis efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah pada tikus yang tidak berbeda signifikan dengan dosis kontrol positif Glimepirid 1 mg
3. Pemberian fraksi herba suruhan tidak memberikan pengaruh terhadap tingkat depresi pada tikus yang diinduksi diabetes melitus tipe-2

5.2 Saran

Dibutuhkan durasi penelitian yang lebih panjang karena mungkin data yang telah diperoleh selama 14 hari tidak cukup untuk melihat efek signifikan dari bahan alam yang diuji. Durasi penelitian yang lebih lama diharapkan mampu memberikan hasil yang lebih memadai terkait adanya perubahan efek yang lebih jelas. Peneliti selanjutnya juga dapat mempertimbangkan penggunaan variasi dosis yang berbeda dari penelitian ini untuk melihat apakah dengan pemberian dosis yang berbeda akan memberikan efek yang lebih signifikan.

DAFTAR PUSTAKA

- Abriyani, E. (2018). Identifikasi Sederhana Metabolit Sekunder Tumbuhan Sasaladahan (*Peperomia pellucida* (L). Kunt). *Pharma Xplore : Jurnal Ilmiah Farmasi*, 3(1), 164–169. <https://doi.org/10.36805/farmasi.v3i1.329>
- Adnan, M. C., Albert, A., Aprilia, G. A., Mellenia, P., Enda, S., Linda, C., & Fransisca, K. (2021). *the Effect of Andaliman Extract (Zanthoxylum Acanthopodium Dc) on the Histology of the Stz-Induced Diabetes Mellitus Rats. Jambura Journal of Health Sciences and Research*, 4(1), 334–344. <https://doi.org/10.35971/jjhsr.v4i1.11933>
- Agung, N. (2017). Buku Ajar: Teknologi Bahan Alam. In *Lambung Mangkurat University Press* (Issue January 2017).
- Agustina, D. A., Rahayuningsih, N., & Ruswanto. (2021). Aktivitas Antidiabetik Ekstrak Serabut Kelapa (*Cocos nucifera* L .) pada Tikus Galur Wistar. *Prosiding Seminar Nasional Diseminasi Penelitian*, 2(September), 257–267.
- Ahmad, I., Maryono, & Mun'im, A. (2019). Kadar Total Alkaloid, Fenolat, dan Flavonoid dari Ekstrak Etil Asetat Herba Suruhan (*Peperomia pellucida* [L] Kunth). 4(2), 265–275.
- Amriani S, A., Fitrya, F., Novita, R. P., & Caniago, D. (2021). Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Etanol Akar Kabau (*Archidendron bubalinum* (Jack) I.C. Nielsen) terhadap Tikus Putih Jantan yang Diinduksi Diet Tinggi Lemak dan Fruktosa. *Jurnal Penelitian Sains*, 23(2), 102. <https://doi.org/10.56064/jps.v23i2.635>
- Andika, B., Halimatussakdiah, H., & Amna, U. (2020). Analisis Kualitatif Senyawa Metabolit Sekunder Ekstrak Daun Gulma Siam (*Chromolaena odorata* L.) di Kota Langsa, Aceh. *QUIMICA: Jurnal Kimia Sains Dan Terapan*, 2(2), 1–6. <https://doi.org/10.33059/jq.v2i2.2647>
- Andriani, D., & Murtisiwi, L. (2020). Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol 70% Bunga Telang (*Clitoria ternatea* L) dari Daerah Sleman dengan Metode

- DPPH. *Pharmacon: Jurnal Farmasi Indonesia*, 17(1), 70–76.
<https://doi.org/10.23917/pharmacon.v17i1.9321>
- Anggraini, A. (2020). Manfaat Antioksidan Daun Salam Terhadap Kadar Glukosa Darah dan Penurunan Apoptosis Neuron di Hippocampus Otak Tikus yang Mengalami Diabetes. *Jurnal Medika Utama*, 2(01), 349-355.
<http://jurnalmedikahutama.com>
- Anggreni, N. P. P. C., Yanti, N. P. R. D., Pratiwi, K. A. P., & Udayani, N. N. W. (2023). Uji Aktivitas Antioksidan Gummy Candy Ekstrak Daun Sirih Cina (*Peperomia pellucida* L. Kunth) dengan Metode DPPH. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Education (e-Journal)*, 3(3), 436–446.
<https://doi.org/10.37311/ijpe.v3i3.22117>
- Angin, Y. P., Purwaningrum, Y., Asbur, Y., Rahayu, M. S., & Nurhayati. (2019). *Utilization of secondary metabolite content produced by plants in biotic stress. Agriland : Jurnal Ilmu Pertanian*, 7(1), 39–47.
<https://jurnal.uisu.ac.id/index.php/agriland/article/view/3471>
- Aslah, A., Lolo, W. A., & Jayanto, I. (2019). Aktivitas Antibakteri dan Analisis KLT-Bioautografi dari Fraksi Daun Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.). *Pharmacon*, 8(2), 505. <https://doi.org/10.35799/pha.8.2019.29320>
- Ayuni, N. M. I. (2020). Efek Buah Naga Merah (*Hylocereus Polyrhizus*) terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Pada Diabetes Tipe 2. 11(1), 554-560.
<http://doi.org/10.35816/jiskh.v10i2.350>
- Azzahra, A., Farhani, N., Syahfitri, W., & Pasaribu, S. F. (2022). Potensi Kandungan Flavonoid dalam Kayu Bajakah Sebagai Antidiabetes. *Jurnal Pendidikan Tambusai*, 6(2), 14345-14350.
<https://www.jptam.org/index.php/jptam/article/view/4708>
- Burdah, Rahmadhani, S., Zakiah, N., & Sari, A. (2021). Uji Efek Antidepresan Ekstrak Metanol Biji Kedelai (*Glycine Max* (L.) Merr.) Terhadap Mencit Putih Jantan. *Jurnal JIFS: Jurnal Ilmiah Farmasi Simplisia*, 1(1), 48–54.
- Decroli, E. (2019). Diabetes Melitus Tipe 2 (S. dr. Alexander Kam, S. dr. Yanne

- Pradwi Efendi, dr. G. P. Decroli, & dr. A. Rahmadi (eds.)). Pusat Penerbitan Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.
- Depkes. (2008). *IDN_D1_Diabetes guidlines.pdf*. file:///D:/ebook/dsa664.pdf
- Depkes, R. (1995). *Farmakope Indonesia (Edisi IV)*. Jakarta : Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Dewi, N. P., Hasnawati, & Tandi, J. (2021). Uji Efek Antidiabetes Ekstrak Etanol Daun Suruhan pada Tikus Putih Jantan yang Diinduksi Streptozotocin. *18*(1), 57–65.
- Dewi Ulfani, Safruddin, S., Sudarman, S., & Sudarman, S. (2021). Hubungan Depresi dengan Kualitas Hidup Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2. *Window of Nursing Journal*, 2(1), 201–208. <https://doi.org/10.33096/won.v2i1.374>
- Dillasamola, D. (2021). Teknik Evaluasi Bioaktivitas (Vol. 10). LPPM – Universitas Andalas Gedung Rektorat Lantai 2 Kampus Unand Limau Manis Kampus Unand Limau Manis Kota Padang Sumatera Barat Indonesia.
- Dit jen POM. (2000). *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat (Edisi I)*. Jakarta: Departemen Kesehatan RI. Hal. 5.
- Dwiharini, P., & Hadi, K. Y. L. (2017). Diabetes Mellitus, Stres dan Manajemen Stres. In *Stikes Majapahit Mojokerto*.
- El-Marasy, S. A., Abdallah, H. M. I., El-Shenawy, S. M., El-Khatib, A. S., El-Shabrawy, O. A., & Kenawy, S. A. (2014). Anti-depressant effect of hesperidin in diabetic rats. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 92(11), 945–925.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1139/cjpp-2014-0281>
- Enjelika, K. T., Pratiwi, P. D., Yuliawati, & Efendi, M. R. (2022). *Teratogenic Effect Test of Ethanol Extract of Red Andong Leaves (Cordyline fruticosa L) on Fetus of White Mice (Mus musculus. L)*. *Indonesian Journal of Pharma Science*, 4(2), 132–142.
- Eryuda, F., & Soleha, T. U. (2016). *Artocarpus camansi* dalam Menurunkan Kadar

- Glukosa Darah pada Penderita Diabetes Melitus, *Majority 1* Volume 51 Nomor 41 Oktober, 5, 71.
journals.ums.ac.id/index.php/pharmacon/article/view/10916/6712
- Fajriaty, I., IH, H., & Setyaningrum, R. (2018). Skrining Fitokimia dan Analisis Kromatografi Lapis Tipis dari Ekstrak Etanol Daun Bintangur (*Calophyllum soulattri* Burm. F.). *Jurnal Pendidikan Informatika Dan Sains*, 7(1), 54–67.
- Febrinasari, R. P., Sholikhah, T. A., Pakha, D. N., & Putra, S. E. (2020). Buku Saku Diabetes Melitus untuk Awam. In R. P. Febrinasari (Ed.), *Surakarta: UNS Press* (Cetakan 1, Issue Oktober).
- Firdaus, Rimbawan, Marliyati, S. A., & Roosita, K. (2016). Model Tikus Diabetes yang Diinduksi Streptozotocin-Sukrosa untuk Pendekatan Penelitian Diabetes. *Streptozotocin , Sucrose- Induce Diabetic Male Rats Model for Research. JURNAL MKMI*, 12(1), 29–34.
- Fisher, L., Hessler, D., Polonsky, W., Straycker, L., Bowyer, V., & Masharani, U. (2019). *Toward Effective Interventions to Reduce Diabetes Distress among Adults with Type 1 Diabetes: Enhancing Emotion Regulation and Cognitive Skills. Patient Education and Counseling*, 102(8), 1499–1505.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.pec.2019.03.021>
- Furman, B. L. (2021). *Streptozotocin-Induced Diabetic Models in Mice and Rats. Current Protocols*, 1(4). <https://doi.org/10.1002/cpz1.78>
- Goodman & Gilman's. (2008). *Manual of Pharmacology and Therapeutics*. In P. Laurence L. Brunton, PhD, Keith L. Parker, MD (Ed.), *The Lancet. The McGraw-Hill Companies*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)18396-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)18396-6)
- Gupta, D., Kurhe, Y., & Radhakrishnan, M. (2014). *Antidepressant Effects of Insulin in Streptozotocin Induced Diabetic Mice: Modulation of brain serotonin system. Physiology & Behavior*, 129, 73–78.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.02.036>
- Hadrianti, D., Sari, R. T., Agustina, A., Huzaifah, Z., Linda, & Saherna, J. (2022). Edukasi dan Implementasi Perawatan Luka Klien dengan Diabetes Melitus

- Di Kota Banjarmasin. *Jurnal Kreativitas Pengabdian Kepada Masyarakat (PKM)*, 5.
- Harborne, J. B. (1987). *Methods of Plant Analysis*. In: *Phytochemical Methods*. (Edisi II). Springer, Dordrecht. https://doi.org/10.1007/978-94-009-5921-7_1
- Hartati, S., Angelina, M., Dewiyanti, I., & Meilawati, L. (2015). *Isolation and Characterization Compounds From Hexane and Ethyl Acetate Fractions of Peperomia pellucida L.* *Journal of Tropical Life Science*, 5(3), 117–122. <https://doi.org/10.11594/jtls.05.03.02>
- Hendrajid, Z., Taihuttu, Y. M. J., Silalahi, P. Y., Huwae, L. B. S., & Latuconsina, V. Z. (2020). Jenis Leukosit Mencit (*Mus musculus*) Pasca Stres Akut Dengan Perlakuan Ekstrak Etanol Biji Pala (*Myristica fragrans* Houtt). *Pattimura Medical Review*, 2(2), 103–116.
- Hevira, L., Suciati, R. A., & Yulion, R. (2023). Pengaruh Hasil Fraksinasi Ekstrak Etanol Suruhan (*Peperomia pellucida* (L.) Kunth) Terhadap Kadar Asam Urat Serum Darah Mencit Putih Jantan. *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy) (e-Journal)*, 10(3), 163-177.
- Hidayati, S. (2021). *Antidiabetic Activity of Peperomia pellucida In Streptozotocin-Induced Diabetic Mice*. *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy) (e-Journal)*, 7(2), 120–130. <https://doi.org/10.22487/j24428744.2021.v7.i2.15429>
- Husna, F., Suyatna, F. D., Arozal, W., & Purwaningsih, E. H. (2019). Model Hewan Coba pada Penelitian Diabetes. *Pharmaceutical Sciences and Research*, 6(3), 131–141. <https://doi.org/10.7454/psr.v6i3.4531>
- Ibe-diala, J. C., & Igwe, O. U. (2022). *Phytochemical Composition and Antioxidant Activity Screening of Chloroform Leaves Extract of Man-To-Man (Peperomia pellucida) Harvested from Umunomo Ihitteafoukwu in Imo State, South Eastern Nigeria*. *Journal of Applied Sciences and Environmental Management*, 26(12), 2067–2074. <https://doi.org/10.4314/jasem.v26i12.22>

- Imansyah, M. Z., & Hamdayani, S. (2022). Uji Aktivitas Ekstrak Etanol Daun Sirih Cina (*Peperomia pellucida* L.) Terhadap Bakteri *Propionibacterium acnes*. *Jurnal Kesehatan Yamas Makassar*, 6(1), 40–47. <http://journal.yamasi.ac.id>
- Imbar, A. C., De Queljoe, E., & Rotinsulu, H. (2019). Uji Aktivitas Antihiperurisemia Ekstrak Etanol Tumbuhan Suruhan (*Peperomia pellucida* L.Kunth) terhadap Tikus Putih Jantan (Gallur wistar) yang Di Iinduksi Kafein. *Pharmacon*, 8(4), 953. <https://doi.org/10.35799/pha.8.2019.29375>
- Kemenkes RI. (1979). Farmakope Indonesia Jilid III. In *Departemen Kesehatan Republik Indonesia*.
- Kemenkes RI. (2020). Farmakope Indonesia edisi VI. In *Departemen Kesehatan Republik Indonesia*.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2019). Buku Pintar Kader Posbindu. In *Buku Pintar Kader Posbindu*.
http://p2ptm.kemkes.go.id/uploads/VHcrbkVobjRzUDN3UCs4eUJ0dVBndz09/2019/03/Buku_Pintar_Kader_POSBINDU.pdf
- Khairani, D. A. (2021). Ekstrak Etanol Daun *Peperomia Pellucida* Sebagai Antibakteri *Propionibacterium Acnes*. *Jurnal Penelitian Perawat Profesional*, 3, 621-626.
- Kumalasari, M. L. F., & Andiarna, F. (2020). Uji Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Kemangi (*Ocimum basilicum* L). *Indonesian Journal for Health Sciences*, 4(1), 39. <https://doi.org/10.24269/ijhs.v4i1.2279>
- Linden, S., & Erwina, W. (2022). Terapi Penggunaan Obat Antidiabetik Oral Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Rawat Jalan Di Rumah Sakit Swasta, Samarinda. *Journal of Pharmaceutical And Sciences*, 5(2), 2014–2226. <https://doi.org/10.36490/journal-jps.com.v5i2.127>
- Ludiana, L., Hasanah, U., Sari, S. A., Fitri, N. L., & Nurhayati, S. (2022). Hubungan Faktor Psikologis (Stres dan Depresi) Dengan Kadar Gula Darah Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2. *Jurnal Wacana Kesehatan*, 7(2), 61. <https://doi.org/10.52822/jwk.v7i2.413>

- Malini, H., Waluyo, A., Putri, D., Febri, B., & Roberto, M. (2019). Manajemen Diabetes Distress.
- Marina Silalahi. (2022). *Peperomia pellucida* (L.) Kunth: *Traditional medicinal and its bioactivity*. *World Journal of Biology Pharmacy and Health Sciences*, 9(3), 060–066. <https://doi.org/10.30574/wjbphs.2022.9.3.0057>
- Mulyani, T., Ariyani, H., Rahimah, & Rahmi, S. (2018). Formulasi dan Aktifitas Antioksidan Lotion Ekstrak Daun Suruhan (*Peperomia pellucida* L.). *Journal of Current Pharmaceutical Sciences*, 2(1), 112–114.
- Munjiati, N. E., Sulistyowati, R., & Kurniawan. (2021). Pengaruh Pemberian Streptozotocin Dosis Tunggal terhadap Kadar Glukosa Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*). *Meditory : The Journal of Medical Laboratory*, 9(1), 62–67. <https://doi.org/10.33992/m.v9i1.1330>
- Musfiroh, I., Wilar, G., Rosalianti, E., Hadirana, A. A., & Hanifah, Z. S. (2022). Edukasi Tentang Diabetes Melitus dan Pemanfaatan Kayu Manis sebagai Tanaman Obat Antidiabetes Kepada Masyarakat. *Journal of Community Development*, 3(1), 42–50. <https://doi.org/10.47134/comdev.v3i1.59>
- Mustafa, A., Riyadi, B. D., Kristianto, Y., & Pudjirahaju, A. (2013). Pengaruh Pemberian Sari Ikan Gabus (*Channa ntriata*) Terhadap Perbaikan Kondisi Diabetes Pada Tikus Wistar (*Rattus novergicus*) Diabetes Mellitus. *The Indonesian Journal of Public Health*, 10(1), 56–69.
- Noer, S. F., Irfayanti, N. A., & Joko, C. V. (2022). Uji Aktivitas Ekstrak Etanol Daun Sirih Cina (*Peperomia pellucida* L. Kunth) terhadap Penurunan Kadar Asam Urat pada Kelinci (*Oryctolagus cuniculus*). *Junomefar*, 1(2), 18–24.
- Nugroho, P. S., Tianingrum, N. A., Sunarti, S., Rachman, A., Fahrurrodzi, D. S., & Amiruddin, R. (2020). *Predictor Risk of Diabetes Mellitus in Indonesia, Based on National Health Survey*. *Malaysian Journal of Medicine and Health Sciences*, 16(1), 126–130.
- Nurhayati, R., Pramasari, N., & Hesturini, R. (2023). Uji Aktivitas Antihiperglikemia Ekstrak Etanol , Fraksi Metanol dan n- Heksana Daun

- Talas (*Colocasia esculenta* (L) Schott) *Antihyperglycemic Activity Test of Ethanol Extract , Methanol and n- Hexane Fraction of Taro Leaves (Colocasia esculenta (L)* . 23(April), 10–19.
- Nurliyani, Haramayani, E., & Sunarti. (2015). *Antidiabetic Potential of Kefir Combination from Goat Milk and Soy Milk in Rats Induced with Streptozotocin-Nicotinamide*. *Korean Jurnal For Food Science Of Animal Resources*, 35(6), 58–847. <https://doi.org/doi: 10.5851/kosfa.2015.35.6.847>
- Padangsidimpuan, K. (2021). Pendidikan Kesehatan 4 Pilar Penatalaksanaan DM pada Penderita Diabetes Mellitus di Desa Manunggang Jae Kota Padangsidimpuan. 01(Dm), 7–11.
- Pamela, D. S., Pahlemy, H., Fitriansyah, A., Suratini, S., Jerubu, B. D., Khristanti, C. R., Apriandi, Subarti, D., Adrian, Fauziah, N. J., & Kamal, A. Z. (2019). *Pedoman Pelayanan Kefarmasian Pada Diabetes Melitus 2019*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Paputungan, W. A., Lolo, W. A., & Siampa, J. P. (2019). Aktivitas Antibakteri dan Analisis KLT-Bioautografi dari Fraksi Biji Kopi Robusta (*Coffea canephora Pierre ex A. Froehner*). *Pharmacon*, 8(3), 516. <https://doi.org/10.35799/pha.8.2019.29325>
- Parsa, S., Aghamohammadi, M., & M. Abazari. (2019). *Diabetes Distress and its Clinical Determinants in Patients with Type II Diabetes*. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 13(2), 1275–1279. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.02.007>
- Patni, A., Friska, N., & Klorida, L. (2022). Uji Aktivitas Ekstrak Buah Ara (*Ficus carica* Linn) terhadap Tikus yang Di Induksi Aloksan. *Jurnal Penelitian Farmasi & Herbal*, 4(2), 63–68. <https://doi.org/10.36656/jpflh.v4i2.865>
- Persada, J. K., Widayanty, E., Royhan, A., & Kunci, K. (2023). *Literature Review : Pengaruh Zat Antioksidan Saponin pada Tanaman Herbal terhadap Gambaran Histologi Testis Tikus Diabetes Melitus dan Pandangan Islam Literature Review : The Effects of Antioxidant Saponins in Herbal Plants on Testicular Histology of Rats*. 1(8), 1071–1089.

- Pierre, L. L., & Moses, M. N. (2015). *Isolation and Characterisation of Stigmasterol and β -Sitosterol from *Odontonema Strictum* (Acanthaceae). *Journal of Innovations in Pharmaceuticals and Biological Sciences.*, 2(1), 88–96. <https://doi.org/10.13140/RG.2.1.3689.7365>*
- Pradana, I. G. putu, ryan, adipathyama, Lestari, sagung, putri, & udiyani, desak, putu, citra. (2022). Hubungan antara Depresi dengan Lama Menderita Diabetes Melitus Tipe 2 pada Pasien Rawat Jalan di RSUD Karangasem Bali. *E-Journal AMJ (Aesculapius Medical Journal)*, Vol. 2 No.(2), 124–129.
- Pratiwi, R., Nantasenamat, C., Ruankham, W., Suwanjang, W., Prachayasittikul, V., Prachayasittikul, S., & Phopin, K. (2021). *Mechanisms and Neuroprotective Activities of Stigmasterol Against Oxidative Stress-Induced Neuronal Cell Death via Sirtuin Family. Frontiers in Nutrition*, 8(May), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.648995>
- Putri, F. M. T., & Puspitasari, B. A. (2022). Uji Aktivitas Ekstrak Etanol Daun Suruhan (*Peperomia Pellucida* [L.] Kunth) Sebagai Penyembuhan Luka Bakar. *Jurnal Inkofar*, 6(1), 61–70. <https://doi.org/10.46846/jurnalinkofar.v6i1.207>
- Qahar, H. A. El. (2020). Pengaruh Lidah Buaya Menurunkan Kadar Glukosa Darah pada Diabetes Melitus Tipe 2. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*, 12(2), 798–805. <https://doi.org/10.35816/jiskh.v12i2.408>
- Rahman, S., Angga, S. C., Toepak, E. P., & Bachtiar, M. T. (2021). Profil Fitokimia dan Aktivitas Antibakteri Fraksi Etil Asetat Akar Jarak Pagar (*Jatropha curcas* Linn.). *Sasambo Journal of Pharmacy*, 2(2), 73–79. <https://doi.org/10.29303/sjp.v2i2.116>
- Rahmaniati, A., Ulfah, M., & Mulangsari, D. A. K. (2018). Standarisasi Parameter Non Spesifik Ekstrak Etanol Daun Pegagan (*Centella asiatica* L.) Di Dua Tempat Tumbuh. *Jurnal Inovasi Teknik Kimia*, 3(1), 67–71. <https://doi.org/10.31942/inteka.v3i1.2128>
- Rahmawati, S. I., & Zain, E. R. (2017). *Tanaman Suruhan*.

- Rajab, A. A., Nuhriawangsa, A. M. P., & Rahardjo, S. S. (2023). Efek Kombinasi Bubuk Mengkudu Dan Kelor Terhadap Glukosa Darah Puasa Tikus DMT2 Dislipidemia. *Gizi Indonesia*, 46(1), 57–66.
<https://doi.org/10.36457/gizindo.v46i1.765>
- Reiza, I. A., Rijai, L., & Mahmudah, F. (2019). Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Kulit Nanas (*Ananas comosus* (L.) Merr). *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences*, 10, 104–108.
<https://doi.org/10.25026/mpc.v10i1.371>
- Rejeki, P. S., Putri, E. A. C., & Prasetya, R. E. (2018). Ovariektomi Pada Tikus Dan Mencit. In *Airlangga University Press* (Cetakan Pertama).
- RI, D. K. (1995). *Materia Medika Indonesia*. Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan.
- Rias, Y. A., & Sutikno, E. (2017). Hubungan antara Berat Badan dengan Kadar Gula Darah Acak pada Tikus Diabetes Mellitus. *Jurnal Wiyata*, 4(1), 72–77.
- Rinawati, Nursia, L. E., Muhsin, S. W., & Siregar, S. M. F. (2020). Pengaruh Ekstrak Air Selada Laut (*Ulva Lactuca*) Terhadap Berat Badan Pada Tikus Diabetes. *STIGMA: Jurnal Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam Unipa*, 13(01), 39–46. <https://doi.org/10.36456/stigma.13.1.2571.39-46>
- Riwanti, P., Izazih, F., & Amaliyah. (2020). Pengaruh Perbedaan Konsentrasi Etanol pada Kadar Flavonoid Total Ekstrak Etanol 50,70 dan 96% *Sargassum polycystum* dari Madura. *Journal of Pharmaceutical Care Anwar Medika*, 2(2), 82–95.
- Rosidah, I., Ningsih, S., Novita Renggani, T., Agustini, K., Efendi Pusat Teknologi Farmasi dan Medika, J., Pengkajian dan Penerapan Teknologi, B., & Selatan, T. (2020). Profil Hematologi Tikus (*Rattus norvegicus*) Galur *Sprague-Dawley* Jantan Umur 7 dan 10 Minggu. *Jurnal Bioteknologi & Biosains Indonesia*, 7(1), 136–145. <http://ejurnal.bppt.go.id/index.php/JBBI>
- Roy, M., Sengupta, N., Sahana, P. K., Das, C., Talukdar, P., Baidya, A., & Goswami, S. (2018). *Type 2 Diabetes and Influence of Diabetes-Specific*

- Distress on Depression. Diabetes Research and Clinical Practice*, 143, 194–198. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.07.006>
- Sahetapy, C., Kusadhiani, I., Taihuttu, Y. M. J., Penturi, J. C., Bension, J. B., & Latuconsina, V. Z. (2019). Pengaruh Stres Akut Terhadap Kadar Gula Darah Mencit (*Mus Musculus*) dengan Perlakuan Ekstrak Etanol Alga Cokelat (*Sargassum* sp.). *PAMERI: Pattimura Medical Review*, 3(2), 25–41. <https://doi.org/10.30598/pamerivol3issue2page26-42>
- Salma, N., Paendong, J., Momuat, L. I., & Togubu, S. (2013). Antihiperglikemik Ekstrak Tumbuhan Suruhan (*Peperomia pellucida* [L.] Kunth) terhadap Tikus Wistar (*Rattus norvegicus* L.) yang Diinduksi Sukrosa. *Jurnal Ilmiah Sains*, 13(2), 116. <https://doi.org/10.35799/jis.13.2.2013.3055>
- Sandy, F. F., Susilawati, Y., & Ramadhania, Z. M. (2020). Review: Analisis Kualitatif dan Kuantitatif Kandungan Senyawa Kimia Herba Sasaladaan (*Peperomia pellucida* (L) H.B.K). *Jurnal Sains Dan Kesehatan*, 2(4), 505–518. <https://doi.org/10.25026/jsk.v2i4.199>
- Sari, D. R. A. P., & Yanuarty, R. (2022). Potensi Gastroprotektif Fraksi Etil Asetat Daun Cincau Hijau (*Cyclea barbata* Miers) terhadap Lambung Tikus yang Diinduksi Etanol. *Pharmaceutical Journal of Indonesia*, 19(02), 263–273.
- Sari, S. A., & Budiasih, K. S. (2017). Pengaruh Pemberian Senyawa Cr (NO₃) · 9H₂ O Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Wistar Jantan Yang Diinduksi Dengan Streptozotocin-Nicotinamide. *Jurnal Kimia Dasar*, 6(2), 21–28.
- Sartika, L., & Rahardiantini, I. (2022). Pengaruh Glimepirid terhadap Penurunan Glukosa Darah pada Mencit Diabetes-Disfungsi Ginjal. *Jurnal Ilmiah Medicamento*, 8(2), 104–109. <https://doi.org/10.36733/medicamento.v8i2.3517>
- Sholikah, T. A., Wulandari, S., Kusuma, T. R. H., & Muthmainah, M. (2021). Efek Kardioprotektif Ekstrak Daun Kenikir (*Cosmos Caudatus* Kunth) pada Tikus Putih (*Rattus novergicus*) Model Diabetes Mellitus. *Smart Medical Journal*, 4(1), 29. <https://doi.org/10.13057/smj.v4i1.47952>

- Sinulingga, S., Subandrate, S., & Safyudin, S. (2020). Uji Fitokimia dan Potensi Antidiabetes Fraksi Etanol Air Benalu Kersen (*Dendrophthoe petandra* (L) Miq). *Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan*, 16(1), 76. <https://doi.org/10.24853/jkk.16.1.76-83>
- Situmeang, B., Rante Suparman, A., Sulu Parubak, A., Yogaswara, R., Susilawati, Y., & Herlina, T. (2022). Aktivitas Antidiabetes dari Fraksi Tumbuhan Pirdot *Saurauia bracteosa* pada Tikus dengan Metode Induksi Aloksan. *Jamb.j.Chem*, 4(1), 1-9
- Soelistijo, S. A., Suastika, K., Lindarto, D., Decroli, E., Permana, H., Sucipto, K. W., Kusnadi, Y., Budiman, Ikhsan, M. R., Sasirani, L., Sanusi, H., HS, K. H. N., & Susanto, H. (2021). Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia 2021. In *PB. PERKENI*. www.ginasthma.org.
- Sudarwati, T. P. L., & Fernanda, M. A. H. F. (2019). Aplikasi Pemanfaatan Daun Pepaya (*Carica papaya*) Sebagai Biolarvasida terhadap Larva *Aedes aegypti* (N. R. Hariyati (ed.); Cetakan Pertama, Issue November). Graniti.
- Suharni, Kusnadi, D. T., & Zulkarnaini, A. (2022). Karakteristik Faktor-Faktor Risiko Terjadinya Neuropati Diabetik pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 di RSI Siti Rahmah Padang Tahun 2019-2020. *Scientific Journal*, 1(2), 94–100. <https://doi.org/10.56260/sciena.v1i2.38>
- Sulehu, M., & Senrimang, A. H. (2018). Program Aplikasi Alat Pengukur Kadar Glukosa Dalam Darah *Non Invasive* Bebas Desktop. *Inspiration : Jurnal Teknologi Informasi Dan Komunikasi*, 8(1), 16–24. <https://doi.org/10.35585/inspir.v8i2.2454>
- Sunarti. (2021). Daun Pucuk Merah : Inovasi dan pengembangan obat herbal sebagai terapi antidiabetes (Issue October). <https://ojs.fdk.ac.id/index.php/Nursing/index>
- Suryanti, I. A. P., Artawan, I. K., & Martriani, N. A. T. (2016). Potensi Ekstrak Kasar Biji Lamtoro Gung (*Leucaena leucocephala*) untuk Menurunkan Glukosa Darah Tikus Putih. *Prosiding Seminar Nasional MIPA*, 287–295.

- Szkudelski, T. (2012). *Streptozotocin-nicotinamide-induced diabetes in the rat. Characteristics of the experimental model. Experimental Biology and Medicine*, 237(5), 481–490. <https://doi.org/10.1258/ebm.2012.011372>
- Tandi, J., Toding, F. A., Riani, N. P. I., & Dewi, A. (2023). Pemanfaatan Tumbuhan Sebagai Obat Diabetes Mellitus Di Desa Lampo, Kec. Banawa, Kab. Donggala. *Jurnal Pengabdian Farmasi Dan Sains (JPFS)*, 2(2), 1–6.
- Teodhora, I. M., Evelyn, R., & Sholikha, M. (2020). Potensi Terapi Analgesik Buah *Crescentia Cujete* L. 5(2), 242–250.
- Trianingsih, R., A, M. A., Alibasyah, L. M. P., & Febriawan, A. (2021). Analisis Kandungan Kimia Tumbuhan Suruhan (*Peperomia pellucida*) Sebagai Obat Herbal. *Journal of Biology Science and Education*, 9(1), 694–700. <http://jurnal.fkip.untad.ac.id>
- Utami, E. T., Fitrianti, R., Mahriani, & Fajariyah, S. (2009). Efek Kondisi Hiperglikemik terhadap Struktur Ovarium dan Siklus Estrus Mencit (*Mus musculus* L.). *Jurnal Ilmu Dasar*, 10(2), 219–224.
- Verdiana, M., Widarta, I. W. R., & Permana, I. D. G. M. (2018). Pengaruh Jenis Pelarut Pada Ekstraksi Menggunakan Gelombang Ultrasonik Terhadap Aktivitas Antioksidan Ekstrak Kulit Buah Lemon (*Citrus limon* (Linn.) Burm F.). *Jurnal Ilmu Dan Teknologi Pangan*, 7(4), 213–222.
- Vina, F., Wilson, W., & Ilmiawan, M. I. (2021). Hubungan Tingkat Depresi terhadap Kadar Glukosa Darah Puasa pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2 di Poli Penyakit Dalam RSUD Sultan Syarif Mohamad Alkadrie Kota Pontianak. *Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan*, 17(1), 1. <https://doi.org/10.24853/jkk.17.1.1-8>
- Vita, A. D., Fatimah, N., & Murtiwi, S. (2019). *Antidiabetic Effects of Gendola (Basella rubra L.) Leaf Extract on Blood Glucose Levels in Albino Rats. Jurnal Medik Veteriner*, 2(2), 127-132. <https://doi.org/10.20473/jmv.vol2.iss2.2019.127-132>
- Wangsaatmadja, A. H., Ulfah, M., & Rospina, Y. (2022). Uji Aktivitas Antidiabetes

- Ekstrak Etanol Herba Suruhan (*Peperomia pellucida* (L.) Khunt) pada Tikus Wistar Jantan yang Diinduksi Pakan Tinggi Lemak dan Karbohidrat. *Jurnal Sains Dan Teknologi Farmasi Indonesia*, 10(1), 23. <https://doi.org/10.58327/jstfi.v10i1.200>
- Webber, S. (2013). International Diabetes Federation. In *Diabetes Research and Clinical Practice* (Vol. 102, Issue 2). <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2013.10.013>
- Widiastuti, T. C., Rahayu, T. P., Lestari, A., & Kinanti, A. P. (2-23). Uji Aktivitas Antidiabetes Kombinasi Ekstrak Terstandar Daun Salam (*Syzigium polyanthum* Walp.) dan Daun Ganitri (*Elaeocarpus ganitri* Roxb.) pada Tikus Putih (*Rattus novergicus*) Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Streptozotosin. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 8(1), 92. <https://doi.org/10.20961/jpscr.v8il.64765>
- Wijaya, H., Novitasari, & Jubaidah, S. (2018). Perbandingan Metode Ekstraksi Terhadap Rendemen Ekstrak Daun Rambui Laut (*Sonneratia caseolaris* L. Engl). *Jurnal Ilmiah Manuntung*, 4(1), 79–83.
- Yanti, E. D., Dewi, N. W. S., & Jawi, I. M. (2019). Kombinasi Ekstrak Sambiloto dengan Metformin Lebih Baik Dalam Memperbaiki Sel Beta Pulau Langerhans dari pada Metformin Tunggal pada Tikus Diabetes. 8(2).
- Yulianti, A., Andi Setiawan, A., & Ratriantari, U. (2023). Efek Seduhan Tepung Daun Kelor terhadap Kadar Glukosa Darah Puasa Tikus Diabetes Melitus. *Jurnal Kesehatan*, 11(1), 1–6. <https://doi.org/10.25047/j-kes.v11i1.289>
- Yuliastri, W. O., Lolok, N. H., Ikawati, N., Maghvira, R., Ilmu, S. T., Mandala, K., & Kendari, W. (2020). Uji Efek Ekstrak Bawang Hitam (*Allium sativum*) terhadap Penurunan Kadar Glikosa Darah pada Tikus Putih (*Rattus novergicus* L) dengan Metode Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO). 53 *PharmaCine*, 01(September 2020), 53–63.
- Zafar, M., & Naqvi, S. N.-H. (2010). *Effects of STZ-Induced Diabetes on the Relative Weights of Kidney, Liver and Pancreas in Albino Rats: A Comparative Study*. *International Journal of Morphology*, 28(1).

<https://doi.org/10.4067/s0717-95022010000100019>

Lampiran 1 Surat Izin Penelitian



Y A Y A S A N P E R G U R U A N C I K I N I
I N S T I T U T S A I N S D A N T E K N O L O G I N A S I O N A L

Jl. Moch Kahfi II, Bhumi Srengseng Indah, Jagakarsa, Jakarta Selatan 12640 Telp. (021) 727 0090, 787 4645, 787 4647 Fax. (021) 786 6955.
<http://www.istn.ac.id> E-mail: rektorat@istn.ac.id

Nomor : 12/03.1-Hsf/ I/2024
 Lamp : 1 (satu) berkas
 Hal : Permohonan Pengambilan Data/ Penelitian

Kepada Yth :
apt. Dra. Herdini, M. Si
Kepala Lab. Kimia Farmasi ISTN
 di-
 Tempat.

Dengan hormat,
 Salam sejahtera kami sampaikan semoga kita semua dalam keadaan sehat wal'afiat dan selalu dalam lindungan Allah SWT (Tuhan Yang Maha Esa).

Dalam rangka pelaksanaan pengambilan data tugas akhir (TA) mahasiswa Program Studi Farmasi Fakultas Farmasi Institut Sains dan Teknologi Nasional (FF – ISTN) Jakarta, bersama ini kami mengajukan permohonan atas nama :

Nama Mahasiswa	: Yola Salsabila
No. Induk Mahasiswa	: 20330038
Program Studi	: Farmasi
Fakultas	: Farmasi
Dosen Pembimbing ISTN I	: apt. Teodhora, M. Farm
Dosen Pembimbing ISTN II	: Vilya Syafriana, M. Si
Tempat Penelitian	: ☐ Lab. Kimia Farmasi ☐ Lab. Kimia Dasar
Judul Tugas Akhir	: Efek Antidiabetes Fraksi Herba Suruhan (<i>Peperomia pellucida</i> [L.] Kunth) Terhadap Kondisi Depresi Pada Tikus Yang Diinduksi Diabetes Melitus Tipe-2 Menggunakan Streptozotosin-Nikotinamid

Sehubungan dengan hal ini, kami mohon mahasiswa tersebut dapat diizinkan untuk melakukan Penelitian di Instansi/Perusahaan yang Bapak/Ibu Pimpin.

Demikian permohonan ini disampaikan, atas perhatian dan kerjasamanya kami ucapkan terimakasih

Jakarta, 16 Januari 2024
 Kepala Program Studi Farmasi
 Fakultas Farmasi - ISTN


Dr.apt. Subaryanti, M.Si.
 NIP : 01.92867

Tembusan :
 1. Arsip.

Lampiran 2 Surat Izin Penelitian



Y A Y A S A N P E R G U R U A N C I K I N I
I N S T I T U T S A I N S D A N T E K N O L O G I N A S I O N A L

Jl. Moch Kahfi II, Bhumi Srengeng Indah, Jagakarsa, Jakarta Selatan 12640 Telp. (021) 727 0090, 787 4645, 787 4647 Fax. (021) 786 6955.
<http://www.istn.ac.id> E-mail: rektorat@istn.ac.id

Nomor : 12/03.1-Hsf/ I/2024
 Lamp : 1 (satu) berkas
 Hal : Permohonan Pengambilan Data/ Penelitian

Kepada Yth :
apt. Ainun Wulandari, M. Sc
Kepala Lab. Biologi Farmasi ISTN
 di-
 Tempat.

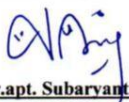
Dengan hormat,
 Salam sejahtera kami sampaikan semoga kita semua dalam keadaan sehat wal'afiat dan selalu dalam lindungan Allah SWT (Tuhan Yang Maha Esa).

Dalam rangka pelaksanaan pengambilan data tugas akhir (TA) mahasiswa Program Studi Farmasi Fakultas Farmasi Institut Sains dan Teknologi Nasional (FF – ISTN) Jakarta, bersama ini kami mengajukan permohonan atas nama :

Nama Mahasiswa	: Yola Salsabila
No. Induk Mahasiswa	: 20330038
Program Studi	: Farmasi
Fakultas	: Farmasi
Dosen Pembimbing ISTN I	: apt. Teodhora, M. Farm
Dosen Pembimbing ISTN II	: Vilya Syafriana, M. Si
Tempat Penelitian	: ☐ Lab. Mikrobiologi ☐ Lab. Botani dan Farmakognosi ☐ Lab. Farmakologi
Judul Tugas Akhir	: Efek Antidiabetes Fraksi Herba Suruhan (<i>Peperomia pellucida</i> [L.] Kunth) Terhadap Kondisi Depresi Pada Tikus Yang Diinduksi Diabetes Melitus Tipe-2 Menggunakan Streptozotosin-Nikotinamid

Sehubungan dengan hal ini, kami mohon mahasiswa tersebut dapat diizinkan untuk melakukan Penelitian di Instansi/Perusahaan yang Bapak/Ibu Pimpin.
 Demikian permohonan ini disampaikan, atas perhatian dan kerjasamanya kami ucapkan terimakasih

Jakarta, 16 Januari 2024
 Kepala Program Studi Farmasi
 Fakultas Farmasi - ISTN


Dr.apt. Subarvanti, M.Si.
 NIP : 01.92867

Tembusan :
 1. Arsip.

Lampiran 3 Surat Izin Penelitian



Y A Y A S A N P E R G U R U A N C I K I N I
I N S T I T U T S A I N S D A N T E K N O L O G I N A S I O N A L

Jl. Moch Kahfi II, Bhumi Srengseng Indah, Jagakarsa, Jakarta Selatan 12640 Telp. (021) 727 0090, 787 4645, 787 4647 Fax. (021) 786 6955.
<http://www.istn.ac.id> E-mail: rektorat@istn.ac.id

Nomor : 12/03.1-Hsf/ I/2024
 Lamp : 1 (satu) berkas
 Hal : Permohonan Pengambilan Data/ Penelitian

Kepada Yth :
Munawarohthus Sholikhah, M. Si
Kepala Lab. Penelitian ISTN
 di-
 Tempat.

Dengan hormat,
 Salam sejahtera kami sampaikan semoga kita semua dalam keadaan sehat wal'afiat dan selalu dalam
 lindungan Allah SWT (Tuhan Yang Maha Esa).

Dalam rangka pelaksanaan pengambilan data tugas akhir (TA) mahasiswa Program Studi Farmasi
 Fakultas Farmasi Institut Sains dan Teknologi Nasional (FF – ISTN) Jakarta, bersama ini kami
 mengajukan permohonan atas nama :

Nama Mahasiswa	: Yola Salsabila
No. Induk Mahasiswa	: 20330038
Program Studi	: Farmasi
Fakultas	: Farmasi
Dosen Pembimbing ISTN I	: apt. Teodhora, M. Farm
Dosen Pembimbing ISTN II	: Vilya Syafriana, M. Si
Tempat Penelitian	: ☐ Lab. Penelitian
Judul Tugas Akhir	: Efek Antidiabetes Fraksi Herba Suruhan (<i>Peperomia pellucida</i> [L.] Kunth) Terhadap Kondisi Depresi Pada Tikus Yang Diinduksi Diabetes Melitus Tipe-2 Menggunakan Streptozotosin-Nikotinamid

Sehubungan dengan hal ini, kami mohon mahasiswa tersebut dapat diizinkan untuk melakukan
 Penelitian di Instansi/Perusahaan yang Bapak/Ibu Pimpin.
 Demikian permohonan ini disampaikan, atas perhatian dan kerjasamanya kami ucapkan terimakasih

Jakarta, 16 Januari 2024
 Kepala Program Studi Farmasi
 Fakultas Farmasi - ISTN


Dr. apt. Subaryanti, M.Si.
 NIP : 01.92867

Tembusan :
 1. Arsip.

Lampiran 4 Surat Hasil Determinasi



UNIVERSITAS INDONESIA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN
ILMU PENGETAHUAN ALAM

DEPARTEMEN BIOLOGI
Gedung E Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Kampus UI Depok 16424
Telp. +62-21 727 0163, +62-21 7884 9009, Fax. +62-21 7884 9010
www.biologi.ui.ac.id

Depok, 27 Desember 2023

Nomor : 1390/UN2.F3.11/PDP.02.00/2023
Lampiran : 1 halaman (Daftar Referensi dan Catatan Identifikator)
Perihal : Hasil identifikasi tumbuhan

Kepada
Yola Salsabila
Fakultas Farmasi
Institut Sains dan Teknologi Nasional
Srengseng Sawah, Jagakarsa
Jakarta 12630

Dengan hormat,
bersama ini kami sampaikan hasil identifikasi tumbuhan yang Saudara kirimkan ke Herbarium Depokensis (UIDEP), Ruang Koleksi Biota Universitas Indonesia, pada tanggal 19 Desember 2023, adalah sebagai berikut dengan acuan yang tertera pada lampiran.

No.	Kode Spesimen	Spesies	Famili
1.	Suruhan (<i>Peperomia pellucida</i> (L.) Kunth) [J123-P-235]	<i>Peperomia pellucida</i> (L.) Kunth	Piperaceae

*lihat catatan identifikator

Departemen Biologi FMIPA UI dan Herbarium Depokensis (UIDEP), Ruang Koleksi Biota Universitas Indonesia tidak bertanggung jawab terhadap tindakan penyalahgunaan hasil identifikasi. Demikian surat ini dibuat untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya oleh pihak yang bersangkutan.

Ketua Departemen Biologi FMIPA UI


Prof. Anom Bowolaksono, Ph.D
NIP. 19520601998021001

Lampiran 5 Surat Keterangan Tikus

**BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN RI
BALAI PENGUJIAN PRODUK BIOLOGI**

**FORM PENYERAHAN HEWAN PERCOBAAN
KEPADA PELANGGAN EKSTERNAL**
No. 043 / LHP / XI / 2023

A. Identitas Instansi / Pelanggan : Institut Sains dan Teknologi Nasiona / Laras Lestari

B. Tanggal Permintaan : 02/12/2023

C. Tanggal Penyerahan : 20/12/2023

D. Tujuan Penggunaan Hewan : Penelitian/Praktikum/Pengujian/DBL _____

E. Spesifikasi Hewan yang Diserahkan :

No	Bobot	Tikus SD Umur (Minggu)	Jantan	Betina
			Qty	Qty
1	130 Gram	5	70	0
Total			70	0

F. Total Biaya : Rp. 2800000

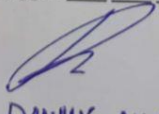
G. Status Pembayaran : Lunas Bayar

H. Bukti Pembayaran : Ada/Tidak

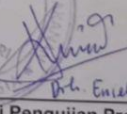
Yang Menyerahkan,
Tanggal : 20 / 12 / 2023


drh. Alibi Pratama

Yang Menerima,
Tanggal : 20 / 12 / 2023


DANANG AJP

Menyetujui,
Tanggal : 20 / 12 / 2023


drh. Enich S

F/TOK/4023

Kepala Balai Pengujian Produk Biologi

Lampiran 6 Surat Pembelian Streptozotosin



CERTIFICATE OF ANALYSIS

STREPTOZOTOCIN

SYNONYMS	: N/A	MOLECULAR FORMULA	: $C_8H_{15}N_3O_7$
PRODUCT CODE (SKU)	: 41910012-5	MOLECULAR WEIGHT	: 265.22 g/mol
PRODUCT SIZE	: 5 g	STORAGE TEMP.	: -20°C
CAS NUMBER	: 18883-66-4	REASSAY/ EXP DATE	: 06/2025
LOT NUMBER	: V21070700		

PROPERTIES	SPECIFICATIONS	TEST RESULTS
Appearance:	Crystalline Solid	PASS
Color:	Pale Yellow to White	PASS
Assay:	≥98%	99.75%
HPLC:	Conforms to Standard	PASS
Water:	≤3.0%	0.34%
α Isomer %	≥75%	90.61%

APPROVED BY:

DATE:
06-26-2023

Mallory McMullen
Quality Assurance

CREATION DATE: 06-26-2023 PRINT DATE: 06-26-2023

The above information is based upon data received from our supplier or our quality control measurements.



P: 614.792.8680
F: 614.792.8680
E: tech@bio-world.com
W: www.bio-world.com

bioWORLD
4150 Tuller Road
Suite 228
Dublin, OH 43017

Lampiran 7 Surat Kaji Etik

 Uhamka	Komite Etik Penelitian Kesehatan (Non Kedokteran) Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. Hamka Kodefikasi Kelembagaan KEPKK: 3175022S http://sim-epk.keppkn.kemkes.go.id/daftar_kepk/	POB-KE.B/008/01.0 Berlaku mulai: 04 Juni 2021 FL/B.06-008/01.0
--	---	--

SURAT PERSETUJUAN ETIK**PERSETUJUAN ETIK****No : 02/24.02/03080**

Bismillaahirrohmaanirrohiim
Assalamu'alaikum warohmatullohi wabarokatuh

Yang bertanda tangan di bawah ini, Ketua Komite Etik Penelitian Kesehatan (Non Kedokteran) Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA (KEPKK-UHAMKA), setelah dilaksanakan pembahasan dan penilaian oleh reviewer yang bersertifikat, memutuskan bahwa protokol penelitian/skripsi/tesis dengan judul :

**"EFEK ANTIDIABETES FRAKSI HERBA SURUHAN (*Peperomia pellucida* [L.] Kunth)
 TERHADAP KONDISI DEPRESI PADA TIKUS YANG DIINDUKSI DIABETES MELITUS
 TIPE-2 MENGGUNAKAN STREPTOZOTOSIN-NIKOTINAMID"**

Atas nama
 Peneliti utama : Yola Salsabila
 Peneliti lain : -
 Program Studi : S1 FARMASI
 Institusi : INSTITUT SAINS DAN TEKNOLOGI NASIONAL
 JAKARTA

dapat disetujui pelaksanaannya dan **Lolos Kaji Etik (*Ethical Approval*)**. Persetujuan ini berlaku sejak tanggal ditetapkan sampai dengan batas waktu pelaksanaan penelitian seperti tertera dalam protokol.

Pada akhir penelitian, laporan pelaksanaan penelitian harus diserahkan kepada KEPKK-UHAMKA dalam bentuk soft copy ke email kepk@uhamka.ac.id. Jika terdapat perubahan protokol dan/atau perpanjangan penelitian, maka peneliti harus mengajukan kembali permohonan kajian etik penelitian (amandemen protokol).

Wassalamu'alaikum warohmatullohi wabarokatuh

Jakarta, 20 Februari 2024
 Ketua Komite Etik Penelitian Kesehatan
 (Non Kedokteran) UHAMKA



(Dr. Retno Mardhiati, M.Kes)

Lampiran 8 Perhitungan Rendemen Ekstrak

Diketahui:

Bobot Simplisia : 500 gram

Bobot Ekstrak : 116 gram

Rumus perhitungan rendemen ekstrak herba suruhan

$$\% \text{ Rendemen} = \frac{\text{Bobot Ekstrak (g)}}{\text{Bobot Simplisia (g)}} \times 100\%$$

Hasil perhitungan persentase rendemen ekstrak herba suruhan

$$\begin{aligned} \% \text{ Rendemen} &= \frac{116 \text{ g}}{500 \text{ g}} \times 100\% \\ &= 23,2\% \end{aligned}$$

Sehingga rendemen ekstrak yang didapat yaitu 23,2%

Lampiran 9 Hasil Rendemen Fraksi

Perhitungan Rendemen Fraksi Etil Asetat

Berat Ekstrak Kasar = 60 g

Berat Fraksi Etil Asetat = 1,6 g

% Rendemen = $\frac{\text{Bobot Ekstrak (g)}}{\text{Bobot Simplisia (g)}} \times 100\%$

% Rendemen = $\frac{1,3 \text{ g}}{60 \text{ g}} \times 100\%$

% Rendemen = 2,7%

Perhitungan Rendemen Fraksi N-Heksan

Berat Ekstrak Kasar = 60 g

Berat Fraksi N-Heksan = 18,5 g

% Rendemen = $\frac{\text{Bobot Ekstrak (g)}}{\text{Bobot Simplisia (g)}} \times 100\%$

% Rendemen = $\frac{18,5 \text{ g}}{60 \text{ g}} \times 100\%$

% Rendemen = 30,83 %

Lampiran 10 Hasil Penapisan Fitokimia dan Uji Bebas Etanol

		
Ket : Flavonoid Ekstrak (+)	Ket : Flavonoid Fraksi Etil Asetat (+)	Ket : Flavonoid Fraksi N-Heksan (+)
		
Ket : Saponin Ekstrak (+)	Ket : Saponin Fraksi Etil Asetat (+)	Ket : Saponin Fraksi N- Heksan (+)
		
Ket : Tanin Ekstrak (+)	Ket : Tanin Fraksi Etil Asetat (+)	Ket : Tanin Fraksi N- Heksan (+)
		
Ket : Fenolik Ekstrak (+)	Ket : Fenolik Fraksi Etil Asetat (+)	Ket : Fenolik Fraksi N- Heksan (+)

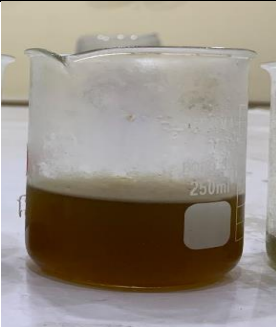
 Ket : Alkaloid <i>Dragendorff</i> Ekstrak (+)	 Ket : Alkaloid <i>Dragendorff</i> Fraksi Etil Asetat (+)	 Ket : Alkaloid <i>Dragendorff</i> Fraksi N-Heksan (+)
 Ket : Alkaloid <i>Wagner</i> Fraksi Etil Asetat (+)	 Ket : Alkaloid <i>Wagner</i> Fraksi N-Heksan (+)	 Ket : Alkaloid <i>Mayer</i> Fraksi Etil Asetat (-)
 Ket : Alkaloid <i>Mayer</i> Fraksi N-Heksan	 Ket : Uji Bebas Etanol	

Lampiran 11 Gambar Alat, Bahan Penelitian, dan Proses Penelitian

Alat Penelitian :

		
Ket : Timbangan Analitik	Ket : Timbangan Analitik	Ket : Moisture Balance
		
Ket : Oven	Ket : Easy Touch GCU	Ket : Blood Glucose Strip
		
Ket : Rotary Evaporator	Ket : Spuit injeksi	Ket : Gelas Ukur 100 mL
		
Ket : Spatel	Ket : Sonde Oral	Ket : Batang Pengaduk

Bahan Penelitian :

 Ket : Herba Suruhan	 Ket : Simplisia Kering Herba Suruhan	 Ket : Serbuk Herba Suruhan
 Ket : Dosis 1. Fraksi Etil Asetat 50 mg/KgBB	 Ket : Dosis 2 Fraksi N- Heksan 100 mg/KgBB	 Ket : Dosis 3 Fraksi Kombinasi (Etil Asetat 75 mg/KgBB N-Heksan 50 mg/KgBB
 Ket : Suspensi Na-CMC 1%	 Ket : Suspensi Glimepirid 1 mg/KgBB	 Ket : Alkohol 70%
 Ket : Nikotinamid	 Ket : Larutan Saline	 Ket : Na-CMC 1%

Proses Penelitian



Ket : Proses Aklimatisasi



Ket : Injeksi Secara I.P



Ket : Perlakuan Secara Oral Menggunakan Sonde



Ket : Uji FST (Kondisi Normal)



Ket : Uji FST (Kondisi Dikatakan Depresi)



Ket : Proses Penjemuran Herba Suruhan



Ket : Proses Penyaringan Maserat



Ket : Proses Fraksinasi



Ket : Proses Maserasi

Lampiran 12 Perhitungan Larutan Induksi dan Larutan Stok Terapi

$$\text{Rumus} = \frac{\text{Dosis Pemberian}}{\text{Jumlah Bobot Tikus}} \times \text{Bobot 1 Tikus}$$

$$\text{Volume Pemberian} = \frac{\text{Dosis untuk satu tikus}}{\text{Total Dosis}} \times 50 \text{ ml}$$

Perhitungan Ekstrak Fraksi Etil Asetat 50 mg/KgBB

1) Bobot 233 gram

$$\frac{233 \text{ mg}}{1165 \text{ mg}} \times 50 = 10 \text{ mg}$$

$$\text{Volume pemberian} = \frac{10 \text{ mg}}{1165 \text{ mg}} \times 50 \text{ mL} = 0,43 \text{ mL}$$

2) Bobot 212 gram

$$\frac{212 \text{ mg}}{1060 \text{ mg}} \times 50 \text{ mg} = 10 \text{ mg}$$

$$\text{Volume pemberian} = \frac{10 \text{ mg}}{275 \text{ mg}} \times 50 \text{ mL} = 1,81 \text{ mL}$$

3) Bobot 150 gram

$$\frac{150 \text{ mg}}{750 \text{ mg}} \times 50 \text{ mg} = 10 \text{ mg}$$

$$\text{Volume pemberian} = \frac{10 \text{ mg}}{275 \text{ mg}} \times 50 \text{ mL} = 1,81 \text{ mL}$$

4) Bobot 162 gram

$$\frac{162 \text{ mg}}{810 \text{ mg}} \times 50 \text{ mg} = 10 \text{ mg}$$

$$\text{Volume pemberian} = \frac{10 \text{ mg}}{275 \text{ mg}} \times 50 \text{ mL} = 1,81 \text{ mL}$$

5) Bobot 150 gram

$$\frac{150 \text{ mg}}{750 \text{ mg}} \times 50 \text{ mg} = 10 \text{ mg}$$

$$\text{Volume pemberian} = \frac{10 \text{ mg}}{275 \text{ mg}} \times 50 \text{ mL} = 1,81 \text{ mL}$$

Ekstrak Fraksi N-Heksan 100 mg/KgBB

1) Bobot 200 gram

$$\frac{200 \text{ mg}}{1000 \text{ mg}} \times 100 \text{ g} = 20 \text{ mg}$$

$$\text{Volume pemberian} = \frac{20 \text{ mg}}{275 \text{ mg}} \times 50 \text{ mL} = 3,6 \text{ mL}$$

2) Bobot 197 gram

$$\frac{197 \text{ mg}}{985 \text{ mg}} \times 100 \text{ g} = 20 \text{ mg}$$

$$\text{Volume pemberian} = \frac{20 \text{ mg}}{275 \text{ mg}} \times 50 \text{ mL} = 3,6 \text{ mL}$$

3) Bobot 182 gram

$$\frac{182 \text{ mg}}{910 \text{ mg}} \times 100 \text{ g} = 20 \text{ mg}$$

$$\text{Volume pemberian} = \frac{20 \text{ mg}}{275 \text{ mg}} \times 50 \text{ mL} = 3,6 \text{ mL}$$

4) Bobot 151 gram

$$\frac{151 \text{ mg}}{755 \text{ mg}} \times 100 \text{ g} = 20 \text{ mg}$$

$$\text{Volume pemberian} = \frac{20 \text{ mg}}{275 \text{ mg}} \times 50 \text{ mL} = 3,6 \text{ mL}$$

5) Bobot 150 gram

$$\frac{150 \text{ mg}}{750 \text{ mg}} \times 100 \text{ g} = 20 \text{ mg}$$

$$\text{Volume pemberian} = \frac{20 \text{ mg}}{275 \text{ mg}} \times 50 \text{ mL} = 3,6 \text{ mL}$$

Ekstrak Fraksi Kombinasi

Etil Asetat 75 mg/KgBB

1) Bobot 150 gram

$$\frac{150 \text{ mg}}{750 \text{ mg}} \times 75 \text{ mg} = 15 \text{ mg}$$

$$\text{Volume pemberian} = \frac{15 \text{ mg}}{275 \text{ mg}} \times 50 \text{ mL} = 2,7 \text{ mL}$$

2) Bobot 180 gram

$$\frac{180 \text{ mg}}{900 \text{ mg}} \times 75 \text{ mg} = 15 \text{ mg}$$

$$\text{Volume pemberian} = \frac{15 \text{ mg}}{275 \text{ mg}} \times 50 \text{ mL} = 2,7 \text{ mL}$$

3) Bobot 165 gram

$$\frac{165 \text{ mg}}{825 \text{ mg}} \times 75 \text{ mg} = 15 \text{ mg}$$

$$\text{Volume pemberian} = \frac{15 \text{ mg}}{275 \text{ mg}} \times 50 \text{ mL} = 2,7 \text{ mL}$$

4) Bobot 158 gram

$$\frac{158 \text{ mg}}{790 \text{ mg}} \times 75 \text{ mg} = 15 \text{ mg}$$

$$\text{Volume pemberian} = \frac{15 \text{ mg}}{275 \text{ mg}} \times 50 \text{ mL} = 2,7 \text{ mL}$$

5) Bobot 150 gram

$$\frac{150 \text{ mg}}{750 \text{ mg}} \times 150 \text{ mg} = 15 \text{ mg}$$

$$\text{Volume pemberian} = \frac{15 \text{ mg}}{275 \text{ mg}} \times 50 \text{ mL} = 2,7 \text{ mL}$$

Ekstrak Fraksi N-Heksan 50 mg/KgBB

1) Bobot 150 gram

$$\frac{150 \text{ mg}}{750 \text{ mg}} \times 50 \text{ mg} = 10 \text{ mg}$$

$$\text{Volume pemberian} = \frac{10 \text{ mg}}{275 \text{ mg}} \times 50 \text{ mL} = 1,81 \text{ mL}$$

2) Bobot 186 gram

$$\frac{180 \text{ mg}}{900 \text{ mg}} \times 50 \text{ mg} = 10 \text{ mg}$$

$$\text{Volume pemberian} = \frac{10 \text{ mg}}{275 \text{ mg}} \times 50 \text{ mL} = 1,81 \text{ mL}$$

3) Bobot 165 gram

$$\frac{165 \text{ mg}}{825 \text{ mg}} \times 50 \text{ mg} = 10 \text{ mg}$$

$$\text{Volume pemberian} = \frac{10 \text{ mg}}{275 \text{ mg}} \times 50 \text{ mL} = 1,81 \text{ mL}$$

4) Bobot 158 gram

$$\frac{158 \text{ mg}}{790 \text{ mg}} \times 50 \text{ mg} = 10 \text{ mg}$$

$$\text{Volume pemberian} = \frac{10 \text{ mg}}{275 \text{ mg}} \times 50 \text{ mL} = 1,81 \text{ mL}$$

5) Bobot 150 gram

$$\frac{150 \text{ mg}}{750 \text{ mg}} \times 50 \text{ mg} = 10 \text{ mg}$$

$$\text{Volume pemberian} = \frac{10 \text{ mg}}{275 \text{ mg}} \times 50 \text{ mL} = 1,81 \text{ mL}$$

Perhitungan pembuatan larutan stok glimepiride 1 mg/KgBB =

Ditimbang 20 tablet glimepirid = 3,37 gram

Bobot rata-rata 1 tablet = 0,33 gram

Dibuat larutan stok untuk 50 ml = 0,009 mg/ml x 50 ml

$$= 0,45 \text{ mg/50 ml}$$

Gerus 20 tablet kemudian diambil dan ditimbang sebanyak 0,14 g. dicukupkan dengan volume Na-CMC 1% hingga 50 ml

$$\frac{0,45 \text{ mg}}{1 \text{ mg}} \times 0,33 \text{ g} = 0,14 \text{ g}$$

$$\text{Pembuatan Larutan Stok} = \frac{\text{dosis} \times \text{BB max}}{\frac{1}{2} \times \text{vol max}}$$

$$= \frac{0,018 \frac{\text{mg}}{200} \text{ g bobot tikus } 250 \text{ g}}{2,5 \text{ ml}}$$

$$= 0,009 \text{ mg/ml}$$

$$\begin{aligned} \text{Dosis satu tikus} &= \frac{0,018 \frac{\text{mg}}{200} \text{g BBX250 g}}{0,009 \text{ mg/ml}} \\ &= 2,5 \text{ ml} \end{aligned}$$

Perhitungan Na-CMC 1% Perhitungan pembuatan Na-CMC 1% 2mL / 200g

$$\text{Rumus} = \frac{\text{Berat Badan tikus}}{200} \times 2$$

Bobot 175 gram

$$\frac{175}{200} \times 2 = 1,75$$

Perhitungan Streptozotocin

$$\text{Konversi } \frac{200}{1000} \times 55 \text{ mg} = 11 \text{ mg per tikus}$$

$$\text{Konsentrasi stok stz } \frac{11 \text{ mg/200gr}}{2 \text{ ml/200gr}} \frac{0,055}{0,01} = 5,5 \text{ mg per tikus}$$

$$\text{Stok untuk 5 tikus} = 5 \times 2 \text{ mL} = 10 \text{ mL}$$

$$\text{Vol. Total} = 5,5 \text{ mg} \times 10 \text{ mL}$$

$$= 55 \text{ mg} / 10 \text{ mL}$$

Vol. Pemberian 1 tikus

$$\frac{55}{5} = 11 \text{ mg}$$

$$\frac{11 \text{ mg}}{55 \text{ mg}} \times 10 \text{ mL} = 2 \text{ mL}$$

Perhitungan Nikotinamid

$$\text{Konversi } \frac{200}{1000} \times 110 \text{ mg} = 22 \text{ mg per tikus}$$

$$\text{Konsentrasi stok NA } \frac{22 \text{ mg}/200 \text{ gr}}{2 \text{ ml}/200 \text{ gr}} \frac{0,11}{0,01} = 11 \text{ mg per tikus}$$

$$\text{Stok untuk 5 tikus} = 5 \times 2 \text{ mL} = 10 \text{ mL}$$

$$\text{Vol. Total} = 11 \text{ mL} \times 10 \text{ mL}$$

$$= 110 \text{ mg} / 10 \text{ mL}$$

$$\text{Vol. Pemberian 1 tikus}$$

$$\frac{110}{5} = 22 \text{ mg}$$

$$\frac{22 \text{ mg}}{110} \times 10 = 2 \text{ mL}$$

Lampiran 13 Data Hasil KGD Puasa, 2 Jam Setelah Makan, dan Rata-rata *Immobility Time*, dan Berat Badan Tikus

Kelompok perlakuan	No	Kadar glukosa darah awal (mg/dL)	Kadar glukosa induksi	Kadar glukosa hari ke-12	Kadar glukosa hari ke-19
Kontrol negatif (Na-CMC 1%)	1.	104	229	154	172
	2.	81	203	600	600
	3.	89	280	203	251
	4.	81	290	233	264
	5.	129	238	198	293
Kontrol positif (Glimepirid 1 mg/KgBB)	1.	73	135	156	138
	2.	95	175	174	152
	3.	108	143	155	109
	4.	81	215	148	127
	5.	95	133	159	105
Ekstrak Fraksi Etil Asetat Dosis 50 mg/KgBB	1.	113	326	140	80
	2.	97	127	169	99
	3.	66	601	130	317
	4.	95	512	188	89
	5.	90	115	132	64
Ekstrak Fraksi N-Heksan Dosis 100 mg/KgBB	1.	77	353	358	358
	2.	82	220	121	80
	3.	69	480	326	326
	4.	82	115	104	65
	5.	115	353	108	101
Ekstrak Fraksi Kombinasi 125 mg/KgBB	1	52	426	370	386
	2	46	147	191	92
	3	59	285	335	539
	4	81	529	287	539
	5	148	231	216	601

Kelompok perlakuan	No	Kadar glukosa darah postprandial awal (mg/dL)	Kadar glukosa darah postprandial induksi	Kadar glukosa darah postprandial hari ke-12	Kadar glukosa darah postprandial hari ke-19
Kontrol negatif (Na-CMC 1%)	1.	108	196	230	272
	2.	96	476	600	600
	3.	87	278	243	289
	4.	98	231	281	306
	5.	125	214	269	317
Kontrol positif (Glimepirid 1 mg/KgBB)	1.	73	112	130	104
	2.	95	122	160	120
	3.	108	109	138	112
	4.	81	137	200	103
	5.	95	113	130	109
Ekstrak Fraksi Etil Asetat Dosis 50 mg/KgBB	1.	104	102	99	80
	2.	90	150	133	99
	3.	98	231	522	317
	4.	81	109	140	89
	5.	81	141	110	64
Ekstrak Fraksi N-Heksan Dosis 100 mg/KgBB	1.	92	171	467	400
	2.	87	514	117	70
	3.	99	118	430	268
	4.	87	139	117	63
	5.	79	127	182	97
Ekstrak Fraksi Kombinasi 125 mg/KgBB	1	96	601	364	339
	2	81	139	195	88
	3	100	280	364	533
	4	101	520	238	601
	5	138	228	601	399

Rata-rata Immobility Time					
Kelompok Perlakuan	No	T0	T5	T12	T19
Kontrol Negatif (Na CMC 1%)	1	234	180	192	174
	2	240	216	234	180
	3	241,2	270	204	162
	4	300	306	210	150
	5	192	204	186	150
SD		38,51	51,51	18,69	13,68
Rata-rata		241	235	205	163
Kontrol Positif (Glimepirid 1 mg/KgBB)	1	228	240	192	180
	2	228	246	198	180
	3	216	252	198	174
	4	264	234	186	168
	5	210	180	198	180
SD		20,96	28,96	5,37	5,37
Rata-rata		229	230	194	176
FEA.D 50 mg/KgBB	1	210	192	180	127,8
	2	198	186	174	127,8
	3	240	228	210	127,8
	4	300	270	204	127,8
	5	301	300	204	127,8
SD		48,75	49,37	16,21	0
Rata-rata		250	235	194	128
FN-H.D 100 mg/KgBB	1	216	234	180	168
	2	228	240	180	180
	3	234	246	186	174
	4	222	210	192	180
	5	240	228	180	150
SD		9,49	13,81	5,37	12,44
Rata-rata		228	232	184	170
F.K (EA 75 mg/KgBB dan N-H 50 mg/KgBB)	1	240	198	180	162
	2	258	240	198	138
	3	246	234	180	156
	4	234	228	210	156
	5	264	240	186	159
SD		10,25	17,49	13,01	9,39
Rata-rata		248	228	191	154

Berat Badan Tikus Selama Perlakuan					
Kelompok Perlakuan	No	H0	H5	H12	H19
Kontrol Negatif (Na-CMC 1%)	1	183	180	161	190
	2	130	150	150	162
	3	165	184	195	156
	4	168	156	184	170
	5	180	193	170	160
Kontrol Positif (Glimepirid 1 mg/KgBB)	1	142	141	137	123
	2	144	146	132	133
	3	150	145	138	157
	4	196	187	166	170
	5	175	177	183	187
FEA.D 50 mg/KgBB	1	225	233	251	263
	2	204	212	198	197
	3	155	150	172	158
	4	168	162	195	202
	5	147	149	157	158
FN-H.D 100 mg/KgBB	1	218	200	210	198
	2	208	197	198	207
	3	181	182	172	167
	4	167	151	210	219
	5	151	145	155	152
FK.(EA 75 mg/KgBB dan N-H 50 mg/KgBB)	1	177	145	145	138
	2	159	233	234	244
	3	155	165	132	112
	4	148	158	144	106
	5	143	140	141	123

Lampiran 14 Data SPSS

Tests of Normality

	Kelompok Perlakuan	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Kadar Glukosa Darah Puasa	Kontrol Negatif (Na-CMC 1%)	.201	3	.	.994	3	.858
	Kontrol Positif (Glimepirid 1 mg/KgBB)	.307	3	.	.903	3	.396
	Ekstrak Fraksi Etil Asetat 50 mg/KgBB	.350	3	.	.829	3	.186
	Ekstrak Fraksi N-Heksan 100 mg/KgBB	.335	3	.	.858	3	.261
	Ekstrak Fraksi Kombinasi (Etil Asetat:N-Heksan) 125 mg/KgBB	.274	3	.	.944	3	.543
Kadar Glukosa Darah 2 Jam Setelah Makan	Kontrol Negatif (Na-CMC 1%)	.212	3	.	.990	3	.811
	Kontrol Positif (Glimepirid 1 mg/KgBB)	.306	3	.	.904	3	.399
	Ekstrak Fraksi Etil Asetat 50 mg/KgBB	.347	3	.	.835	3	.200
	Ekstrak Fraksi N-Heksan 100 mg/KgBB	.213	3	.	.990	3	.807
	Ekstrak Fraksi Kombinasi (Etil Asetat:N-Heksan) 125 mg/KgBB	.376	3	.	.773	3	.051

a. Lilliefors Significance Correction

Tests of Homogeneity of Variances

		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
Kadar Glukosa Darah Puasa	Based on Mean	3.305	4	10	.057
	Based on Median	.424	4	10	.788
	Based on Median and with adjusted df	.424	4	4.639	.787
	Based on trimmed mean	2.872	4	10	.080
Kadar Glukosa Darah 2 Jam Setelah Makan	Based on Mean	.449	4	10	.771
	Based on Median	.256	4	10	.900
	Based on Median and with adjusted df	.256	4	9.367	.899
	Based on trimmed mean	.435	4	10	.781

ANOVA

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Kadar Glukosa Darah Puasa	Between Groups	75124.480	4	18781.120	3.803	.039
	Within Groups	49382.480	10	4938.248		
	Total	124506.960	14			
Kadar Glukosa Darah 2 Jam Setelah Makan	Between Groups	122983.211	4	30745.803	29.862	<.001
	Within Groups	10295.947	10	1029.595		
	Total	133279.157	14			

Multiple Comparisons

Tukey HSD

Dependent Variable	(I) Kelompok Perlakuan	(J) Kelompok Perlakuan	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Kadar Glukosa Darah Puasa	Kontrol Negatif (Na-CMC 1%)	Kontrol Positif (Glimepirid 1 mg/KgBB)	146.13333	57.37739	.155	-42.7004	334.9670
		Ekstrak Fraksi Etil Asetat 50 mg/KgBB	74.60000	57.37739	.697	-114.2337	263.4337
		Ekstrak Fraksi N-Heksan 100 mg/KgBB	49.33333	57.37739	.905	-139.5004	238.1670
		Ekstrak Fraksi Kombinasi (Etil Asetat:N-Heksan) 125 mg/KgBB	-64.40000	57.37739	.792	-253.2337	124.4337
	Kontrol Positif (Glimepirid 1 mg/KgBB)	Kontrol Negatif (Na-CMC 1%)	-146.13333	57.37739	.155	-334.9670	42.7004
		Ekstrak Fraksi Etil Asetat 50 mg/KgBB	-71.53333	57.37739	.727	-260.3670	117.3004
		Ekstrak Fraksi N-Heksan 100 mg/KgBB	-96.80000	57.37739	.482	-285.6337	92.0337
		Ekstrak Fraksi Kombinasi (Etil Asetat:N-Heksan) 125 mg/KgBB	-210.53333 [*]	57.37739	.028	-399.3670	-21.6996
	Ekstrak Fraksi Etil Asetat 50 mg/KgBB	Kontrol Negatif (Na-CMC 1%)	-74.60000	57.37739	.697	-263.4337	114.2337
		Kontrol Positif (Glimepirid 1 mg/KgBB)	71.53333	57.37739	.727	-117.3004	260.3670
		Ekstrak Fraksi N-Heksan 100 mg/KgBB	-25.26667	57.37739	.991	-214.1004	163.5670
		Ekstrak Fraksi Kombinasi (Etil Asetat:N-Heksan) 125 mg/KgBB	-139.00000	57.37739	.186	-327.8337	49.8337
	Ekstrak Fraksi N-Heksan 100 mg/KgBB	Kontrol Negatif (Na-CMC 1%)	-49.33333	57.37739	.905	-238.1670	139.5004
		Kontrol Positif (Glimepirid 1 mg/KgBB)	96.80000	57.37739	.482	-92.0337	285.6337
		Ekstrak Fraksi Etil Asetat 50 mg/KgBB	25.26667	57.37739	.991	-163.5670	214.1004
		Ekstrak Fraksi Kombinasi (Etil Asetat:N-Heksan) 125 mg/KgBB	-113.73333	57.37739	.339	-302.5670	75.1004
	Ekstrak Fraksi Kombinasi (Etil Asetat:N-Heksan) 125 mg/KgBB	Kontrol Negatif (Na-CMC 1%)	64.40000	57.37739	.792	-124.4337	253.2337
		Kontrol Positif (Glimepirid 1 mg/KgBB)	210.53333 [*]	57.37739	.028	21.6996	399.3670
		Ekstrak Fraksi Etil Asetat 50 mg/KgBB	139.00000	57.37739	.186	-49.8337	327.8337
		Ekstrak Fraksi N-Heksan 100 mg/KgBB	113.73333	57.37739	.339	-75.1004	302.5670
Kadar Glukosa Darah 2 Jam Setelah Makan	Kontrol Negatif (Na-CMC 1%)	Kontrol Positif (Glimepirid 1 mg/KgBB)	193.60000 [*]	26.19917	<.001	107.3764	279.8236
		Ekstrak Fraksi Etil Asetat 50 mg/KgBB	153.40000 [*]	26.19917	.001	67.1764	239.6236
		Ekstrak Fraksi N-Heksan 100 mg/KgBB	101.46667 [*]	26.19917	.020	15.2431	187.6903
		Ekstrak Fraksi Kombinasi (Etil Asetat:N-Heksan) 125 mg/KgBB	-45.86667	26.19917	.449	-132.0903	40.3569
	Kontrol Positif (Glimepirid 1 mg/KgBB)	Kontrol Negatif (Na-CMC 1%)	-193.60000 [*]	26.19917	<.001	-279.8236	-107.3764
		Ekstrak Fraksi Etil Asetat 50 mg/KgBB	-40.20000	26.19917	.565	-126.4236	46.0236
		Ekstrak Fraksi N-Heksan 100 mg/KgBB	-92.13333 [*]	26.19917	.035	-178.3569	-5.9097
		Ekstrak Fraksi Kombinasi (Etil Asetat:N-Heksan) 125 mg/KgBB	-239.46667 [*]	26.19917	<.001	-325.6903	-153.2431
	Ekstrak Fraksi Etil Asetat 50 mg/KgBB	Kontrol Negatif (Na-CMC 1%)	-153.40000 [*]	26.19917	.001	-239.6236	-67.1764
		Kontrol Positif (Glimepirid 1 mg/KgBB)	40.20000	26.19917	.565	-46.0236	126.4236
		Ekstrak Fraksi N-Heksan 100 mg/KgBB	-51.93333	26.19917	.339	-138.1569	34.2903
		Ekstrak Fraksi Kombinasi (Etil Asetat:N-Heksan) 125 mg/KgBB	-199.26667 [*]	26.19917	<.001	-285.4903	-113.0431
	Ekstrak Fraksi N-Heksan 100 mg/KgBB	Kontrol Negatif (Na-CMC 1%)	-101.46667 [*]	26.19917	.020	-187.6903	-15.2431
		Kontrol Positif (Glimepirid 1 mg/KgBB)	92.13333 [*]	26.19917	.035	5.9097	178.3569
		Ekstrak Fraksi Etil Asetat 50 mg/KgBB	51.93333	26.19917	.339	-34.2903	138.1569
		Ekstrak Fraksi Kombinasi (Etil Asetat:N-Heksan) 125 mg/KgBB	-147.33333 [*]	26.19917	.002	-233.5569	-61.1097
	Ekstrak Fraksi Kombinasi (Etil Asetat:N-Heksan) 125 mg/KgBB	Kontrol Negatif (Na-CMC 1%)	45.86667	26.19917	.449	-40.3569	132.0903
		Kontrol Positif (Glimepirid 1 mg/KgBB)	239.46667 [*]	26.19917	<.001	153.2431	325.6903
		Ekstrak Fraksi Etil Asetat 50 mg/KgBB	199.26667 [*]	26.19917	<.001	113.0431	285.4903
		Ekstrak Fraksi N-Heksan 100 mg/KgBB	147.33333 [*]	26.19917	.002	61.1097	233.5569

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