



**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK BUAH BELIMBING  
WULUH (*Averrhoa blimbi L.*) TERHADAP PENURUNAN  
KADAR GLUKOSA DARAH TIKUS WISTAR YANG  
DIINDUKSI ALOKSAN**

**LAPORAN HASIL  
KARYA TULIS ILMIAH**

**Diajukan sebagai syarat untuk mengikuti ujian proposal Karya Tulis Ilmiah  
mahasiswa Program Strata-1 Kedokteran Umum**

**STEFANI CANDRA  
G2A008181**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS DIPONEGORO  
TAHUN 2012**

**LEMBAR PENGESAHAN LAPORAN HASIL KTI**

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK BUAH BELIMBING  
WULUH (*Averrhoa blimbi L.*) TERHADAP PENURUNAN  
KADAR GLUKOSA DARAH TIKUS WISTAR YANG  
DIINDUKSI ALOKSAN**

Disusun oleh

**STEFANI CANDRA  
G2A008181**

Telah disetujui

Semarang, 20 Juli 2012

**Pembimbing**

**dr. Y.L. Aryoko Widodo S, M.Si.Med  
NIP. 19671011199702101**

**Ketua Penguji**

**Penguji**

**dr. Santoso, M.Si.Med  
NIP.198302132008121001**

**dr. Kusmiyati DK, M.Kes  
NIP. 195311091983012001**

## **PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN**

Yang bertanda tangan ini,

Nama : Stefani Candra

NIM : G2A008181

Alamat : Jl. R. Suprpto 137 Purwodadi-Grobogan 58111

Mahasiswa : Program Pendidikan Sarjana Kedokteran Fakultas kedokteran UNDIP Semarang.

Dengan ini menyatakan bahwa,

- (a) Karya tulis ilmiah saya ini adalah asli dan belum pernah dipublikasi atau diajukan untuk mendapatkan gelar akademik di Universitas Diponegoro maupun di perguruan tinggi lain.
- (b) Karya tulis ini adalah murni gagasan, rumusan dan penelitian saya sendiri, tanpa bantuan orang lain, kecuali pembimbing dan pihak lain sepengetahuan pembimbing
- (c) Dalam karya tulis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan disebutkan nama pengarang dan judul buku aslinya serta dicantumkan dalam daftar pustaka.

Semarang, 20 Juli 2012

Yang membuat pernyataan,

Stefani Candra

## **KATA PENGANTAR**

Puji syukur saya panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa, karena atas berkat dan rahmat-Nya saya dapat menyelesaikan tugas Karya Tulis Ilmiah ini. Penulisan Karya Tulis Ilmiah ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. Saya menyadari sangatlah sulit bagi saya untuk menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak sejak penyusunan proposal sampai dengan terselesaikannya laporan hasil Karya Tulis Ilmiah ini. Bersama ini saya menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya serta penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. Rektor Universitas Diponegoro Semarang yang telah memberi kesempatan kepada saya untuk menimba ilmu di Universitas Diponegoro
2. Dekan Fakultas Kedokteran UNDIP yang telah memberikan sarana dan prasarana kepada saya sehingga saya dapat menyelesaikan tugas ini dengan baik lancar
3. Dr. Y.L. Aryoko Widodo S, M.Si.Med selaku dosen pembimbing yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran untuk membimbing saya dalam penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini.
4. Orang tua beserta keluarga saya yang senantiasa memberikan dukungan moral maupun material
5. Para sahabat yang selalu member dukungan dalam menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah Ini
6. Serta pihak lain yang tidak mungkin saya sebutkan satu-persatu atas bantuannya secara langsung maupun tidak langsung sehingga Karya Tulis ini dapat terselesaikan dengan baik

Akhir kata, saya berharap Tuhan Yang Maha Esa berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga Karya Tulis Ilmiah ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

Semarang, 20 Juli 2012

Penulis

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN .....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN.....	iii
KATA PENGANTAR .....	iv
DAFTAR ISI.....	v
DAFTAR TABEL.....	viii
DAFTAR SINGKATAN .....	ix
ABSTRAK .....	x
ABSTRACT .....	xi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Permasalahan Penelitian.....	4
1.3 Tujuan Penelitian .....	4
1.4 Manfaat Penelitian .....	5
1.5 Keaslian Penelitian.....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	9
2.1 Glukosa Darah.....	9
2.1.1 Peran Insulin.....	9
2.1.2 Peran Glukagon.....	11
2.1.3 Peran Hormon Lainnya .....	11
2.2 Diabetes Melitus.....	12
2.2.1 Epidemiologi Diabetes Melitus.....	13
2.2.2 Terapi Diabetes Melitus .....	14
2.2.2.1 Terapi Insulin .....	14
2.2.2.2 Golongan Sulfonilurea .....	15
2.2.2.3 Golongan Meglitinid .....	16
2.2.2.4 Golongan Biguanid .....	17
2.2.2.5 Golongan Tiazolidinedion.....	17
2.2.2.6 Penghambat Enzim $\alpha$ -Glikosidase.....	18

2.2.2.7 Pengobatan Dengan Obat Tradisional.....	19
2.3 Belimbing Wuluh.....	19
2.3.1 Fungsi Flavonoid.....	21
2.3.2 Fungsi Saponin.....	22
2.3.3 Ekstraksi.....	23
2.4 Uji Diabetes.....	24
2.4.1 Aloksan.....	24
2.4.2 Pengaruh Aloksan terhadap Kerusakan Sel Beta Pankreas.....	25
2.4.3 Uji Diabetes Aloksan.....	26
2.5 Pengaruh Buah Belimbing Wuluh Pada Penurunan Kadar Glukosa Darah..	26
<b>BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, DAN HIPOTESIS...</b>	<b>28</b>
3.1 Kerangka Teori.....	28
3.2 Kerangka Konsep.....	29
3.3 Hipotesis.....	29
<b>BAB IV METODE PENELITIAN.....</b>	<b>31</b>
4.1 Ruang Lingkup Penelitian.....	31
4.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	31
4.3 Rancangan Penelitian.....	31
4.4 Populasi dan Sampel.....	31
4.5 Variabel Penelitian.....	33
4.6 Definisi Operasional.....	33
4.7 Cara Pengumpulan Data.....	34
4.8 Alur Penelitian.....	38
4.9 Analisis Data.....	39
4.10 Etika Penelitian.....	40
<b>BAB V HASIL PENELITIAN.....</b>	<b>41</b>
<b>BAB VI PEMBAHASAN.....</b>	<b>46</b>
<b>BAB VII SIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>50</b>
7.1 Simpulan.....	50
7.2 Saran.....	50

DAFTAR PUSTAKA .....	52
LAMPIRAN .....	55

## DAFTAR TABEL

Tabel 1 Keaslian Penelitian .....	6
Tabel 2 Komposisi Vitamin Dalam 100gram .....	21
Tabel 3 Komposisi Mineral Dalam 100gram .....	21
Tabel 4 Hasil Pengukuran Kadar Glukosa Darah .....	41
Tabel 5 Hasil Analisis Data Dengan Uji Berpasangan .....	42
Tabel 6 Hasil Analisis Data Dengan Uji Tidak Berpasangan .....	43
Tabel 7 Hasil Analisis Data Dengan Uji Tidak Berpasangan Lanjutan .....	44

## DAFTAR SINGKATAN

ACTH	: <i>Adrenocorticotropic Hormon</i>
ADA	: <i>American Diabetes Association</i>
AMP	: <i>Adenosine Monophosphate</i>
ATP	: <i>Adenosine Triphosphate</i>
cAMP	: <i>Cyclic Adenosine Monophosphate</i>
CMV	: <i>Cyto Megalo Virus</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
GLUT2	: <i>Glucose Transporter 2</i>
HbA1c	: <i>Hemoglobin A1c</i>
HDL	: <i>High Density Lipoprotein</i>
HLA	: <i>Human Leukocyte Antigen</i>
HNF- $\alpha$	: <i>Hepatic Nuclear Factor - <math>\alpha</math></i>
IDDM	: <i>Insulin Dependent Diabetes Melitus</i>
LDL	: <i>Low Density Lipoprotein</i>
NIDDM	: <i>Non Insulin Dependent Diabetes Melitus</i>
pH	: <i>Power of Hydrogen</i>
TTGO	: <i>Tes Toleransi Glukosa Oral</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

## ABSTRAK

**Latar Belakang** Penderita Diabetes Melitus yang jumlahnya semakin bertambah, membutuhkan obat yang mudah didapatkan serta ekonomis. Salah satu obat tradisional yang sesuai dengan kriteria tersebut adalah belimbing wuluh (*Averrhoa blimbi L.*).

**Tujuan Penelitian** Menganalisis pengaruh pemberian ekstrak buah belimbing wuluh (*Averrhoa blimbi L.*) terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan.

**Metode** Jenis penelitian adalah eksperimental dan rancangan penelitian adalah *pre dan post test randomized controlled group design*. Hewan coba tikus wistar jantan sebanyak 25ekor yang dibagi menjadi 5 kelompok yaitu aquadest (kontrol negatif), metformin dosis 18mg/tikus (kontrol positif), dan ekstrak buah belimbing wuluh dosis 0,25;0,75;1,25 gram/kgBB. Seluruh kelompok diinduksi aloksan terlebih dahulu sampai dengan kadar glukosa darahnya mencapai  $\geq 126$  mg/dL (*pretest*). Setelah 14 hari diberikan perlakuan dilakukan puasa selama 8 jam kemudian diukur kadar glukosa darahnya (*post test 1*) dan 14 hari berikutnya diukur kembali kadar glukosa darahnya (*post test 2*) kemudian dilihat penurunan kadar glukosa darahnya.

**Hasil** Seluruh kelompok perlakuan memiliki penurunan kadar glukosa darah yang bermakna antara *pre test*, *post test 1*, dan *post test 2* dengan nilai  $p < 0,05$ . Pada semua kelompok dosis ekstrak buah belimbing wuluh memiliki kemampuan yang lebih baik daripada aquadest namun masih kurang efektif penurunannya bila dibandingkan dengan metformin. Dosis yang paling efektif menurunkan kadar glukosa darah dalam penelitian kali ini adalah 0,75 gram/kgBB.

**Kesimpulan** Ekstrak buah belimbing wuluh memiliki kemampuan untuk menurunkan kadar glukosa darah, namun efektifitas penurunan kadar glukosa darahnya masih berada dibawah metformin.

**Kata Kunci:** Ekstrak, buah, belimbing wuluh (*Averrhoa blimbi L.*), kadar glukosa darah, aloksan

## ABSTRACT

**Background.** People with Diabetes Melitus are ever increasing in its prevalence , affordable and readily available drugs are in great demand. The kind of drug that suitable for this is the traditional ones. One of them is Averrhoa blimbi L.

**Aim** To analyze the effects of Averrhoa blimbi L. fruit extract administration on the reduction of blood glucose level in aloksan-induced Wistar mice (*Rattus norvegicus*).

**Methods** This research utilized the pre and post test randomized controlled group design. The samples were 25 male wistar mice divided into 5 treatment groups; aquadest (negative control), 18 mg/rat of metformin (positive control), and 3 groups given Averrhoa blimbi L. extract of 0.25, 0.75, 1.25 g/kg of bodyweight, respectively. All treatment groups were subjected to aloksan induction to reach a glucose level of approximately 126 mg/dL (pretest), prior to treatments. After 14 days, an 8-hour fasting regime was applied and the glucose level was then measured (posttest 1), and within the next 14 days, the glucose level was measured again (posttest 2). Then, reductions of glucose levels were compared.

**Results** All treatment groups (pretest, posttest 1, and posttest 2) show significant reduction in blood glucose level, as indicated by  $p < 0.05$  for each group.. All groups treated with Averrhoa blimbi L. fruit extract show that it is better off than aquadest, but still less effective than metformin. The most effective dose of Averrhoa blimbi L. extract to lower blood glucose level is 0.75 gram/kg of bodyweight.

**Conclusion** Averrhoa blimbi L. fruit extract does possess the ability to lower glucose level in the blood, even though the effectiveness is still less than the use of metformin.

**Keywords** Extract, Averrhoa blimbi L., glucose level, aloksan

# **BAB 1**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang Masalah**

Glukosa merupakan salah satu sumber energi utama yang diperlukan oleh tubuh manusia. Komponen glukosa didapatkan dari makanan sehari-hari yang berupa lemak, protein, dan terutama karbohidrat.<sup>1</sup> Glukosa mengalami berbagai proses metabolisme di dalam tubuh manusia dengan bantuan berbagai hormon, yaitu salah satunya adalah insulin.<sup>2</sup> Kadar glukosa yang terkandung di dalam tubuh manusia, disebut sebagai kadar glukosa darah. Kadar glukosa normal menggambarkan keseimbangan antara masuknya glukosa dari usus ke dalam darah dan berpindahkannya glukosa dari darah ke jaringan tubuh.<sup>3</sup> Tubuh manusia secara alamiah akan mengatur kadar glukosa darah, karena merupakan bagian dari proses homeostasis. Kadar glukosa darah yang berada di atas nilai normal merupakan salah satu indikator terjadinya Diabetes Melitus.

Diabetes Melitus dikalangan masyarakat awam sering dikenal sebagai kencing manis. Diabetes Melitus adalah suatu kelompok penyakit metabolik yang memiliki karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin ataupun keduanya.<sup>4</sup> Bersifat kronis ditandai dengan terjadinya gangguan dalam metabolisme karbohidrat, protein, dan lemak yang diikuti dengan komplikasi mikrovaskular.<sup>3</sup> Angka prevalensi terjadinya Diabetes Melitus

semakin mengalami peningkatan dan tersebar merata dari penduduk dengan tingkat ekonomi rendah sampai dengan tingkat ekonomi tinggi. WHO mencatat bahwa pada tahun 2006 sekitar 150 juta orang berusia diatas 20 tahun mengidap Diabetes Melitus, dan jumlah ini akan bertambah menjadi 300 juta orang pada tahun 2025.<sup>4</sup> Di Indonesia sendiri tercatat 2,5 juta orang terkena Diabetes Melitus.<sup>5</sup> Perlu dikaji lebih lanjut mengenai Diabetes Melitus, gejala, faktor resiko, pencegahan serta terapi yang tepat untuk penderitanya untuk mengurangi angka prevalensi Diabetes Melitus yang terus mengalami peningkatan .

Gejala klasik yang ditimbulkan oleh Diabetes Melitus antara lain poliuria yaitu sering buang air kecil, polidipsia yaitu sering merasa haus, dan polifagia yaitu sering merasa lapar.<sup>3</sup> Seseorang dikatakan menderita Diabetes Melitus apabila terdapat gejala klasik Diabetes Melitus disertai kadar gula darah puasa  $\geq 126$  mg/dl dan sewaktu tes  $\geq 200$  mg/dl.<sup>6</sup> Faktor penyebab terjadinya Diabetes Melitus sangat beragam antara lain faktor genetik, pola makan yang salah, pola hidup yang tidak sehat, virus, bakteri, dan masih banyak penyebab lainnya. Secara klinik, Diabetes dibagi menjadi 2 yaitu Diabetes Melitus tipe 1 dan tipe 2, namun menurut klasifikasi ADA 2009 Diabetes Melitus dibagi menjadi 4, yaitu Diabetes Melitus tipe 1, tipe 2, Gestasional, dan tipe lainnya.<sup>7</sup>

Penderita Diabetes Melitus memerlukan pengobatan sepanjang hidup penderitanya, maka diperlukan terapi yang mudah didapatkan serta ekonomis. Oleh sebab itu semakin banyak dikembangkan terapi dengan menggunakan tanaman obat tradisional untuk mengobati Diabetes Melitus. Indonesia merupakan negara yang memiliki keanekaragaman hayati yang tentunya juga kaya akan

tanaman obat tradisional. Terdapat sekitar 30.000 jenis tanaman obat tradisional, namun kurang dimanfaatkan secara optimal, karena hanya sekitar 1.200 tanaman yang diteliti sebagai tanaman obat tradisional.<sup>8</sup> Selain itu obat-obatan tradisional belum diakui dalam praktek-praktek pengobatan modern karena masih sedikit yang mengalami uji preklinik dan uji klinik. Hal ini sangat disayangkan, karena sebenarnya potensi tanaman obat tradisional Indonesia sangatlah besar. Selain itu tanaman obat tradisional juga memiliki kelebihan yaitu mudah didapatkan dan ekonomis sehingga sangat memudahkan masyarakat untuk mendapatkannya.

Di dalam penelitian kali ini, digunakan tanaman obat tradisional yang sudah sangat dikenal yaitu belimbing wuluh (*Averrhoa blimbi L.*). Peneliti memilih tanaman obat tradisional jenis ini karena tanaman ini mudah didapatkan, banyak orang yang mengenal tanaman ini, namun masih sedikit penelitian lebih lanjut mengenai khasiatnya. Kandungan kimia yang terdapat pada daun, bunga, dan batang belimbing wuluh antara lain saponin, flavonoida, daunnya mengandung tannin, dan batangnya mengandung alkaloida dan polifenol.<sup>9</sup> Pada penelitian sebelumnya disebutkan bahwa terdapat berbagai khasiat dari belimbing wuluh ini antara lain untuk bunganya berkhasiat sebagai obat batuk, buahnya berkhasiat sebagai obat encok, obat penurun panas dan obat gondok.<sup>9,10</sup> Penelitian terakhir telah membuktikan bahwa daun dari belimbing wuluh dapat menurunkan kadar glukosa darah.<sup>11,12</sup> Atas dasar acuan penelitian tersebut, peneliti ingin membuktikan apakah ekstrak dari buah belimbing wuluh tersebut juga dapat menurunkan kadar glukosa darah. Peneliti menggunakan tikus wistar sebagai

hewan percobaan dan melakukan induksi aloksan terhadap tikus wistar tersebut untuk menciptakan kondisi hiperglikemi.

## 1.2 Permasalahan Penelitian

Berdasarkan latar belakang masalah di atas, maka dapat dirumuskan masalah pada penelitian ini, yaitu :

1. Apakah pemberian ekstrak buah belimbing wuluh ( *Averrhoa blimbi L.* ) dapat menurunkan kadar glukosa darah tikus wistar ( *Rattus norvegicus* ) yang diinduksi aloksan?
2. Apakah terdapat perbedaan efektivitas antara ekstrak buah belimbing wuluh ( *Averrhoa blimbi L.* ) dengan metformin dalam menurunkan kadar glukosa darah tikus wistar ( *Rattus norvegicus* ) yang diinduksi aloksan?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis pengaruh pemberian ekstrak buah belimbing wuluh ( *Averrhoa blimbi L.* ) terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus wistar ( *Rattus norvegicus* ) yang diinduksi aloksan.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis pengaruh pemberian ekstrak buah belimbing wuluh ( *Averrhoa blimbi L.* ) dengan dosis 0,25 gram/kgBB

terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus wistar ( *Rattus norvegicus* ) yang diinduksi aloksan.

2. Menganalisis pengaruh pemberian ekstrak buah belimbing wuluh ( *Averrhoa blimbi L.* ) dengan dosis 0,75 gram/kgBB terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus wistar ( *Rattus norvegicus* ) yang diinduksi aloksan.

3. Menganalisis pengaruh pemberian ekstrak buah belimbing wuluh ( *Averrhoa blimbi L.* ) dengan dosis 1,25 gram/kgBB terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus wistar ( *Rattus norvegicus* ) yang diinduksi aloksan.

4. Menganalisis apakah terdapat perbedaan efektifitas antara ekstrak buah belimbing wuluh ( *Averrhoa blimbi L.*) dengan metformin dalam menurunkan kadar glukosa darah tikus wistar ( *Rattus norvegicus* ) yang diinduksi aloksan.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

1.4.1 Memberikan informasi kepada masyarakat mengenai khasiat dari belimbing wuluh untuk menurunkan kadar glukosa darah

1.4.2 Meneliti lebih lanjut mengenai manfaat belimbing wuluh sebagai obat, untuk memperkaya ilmu pengobatan tradisional, farmakologi, farmasi, dan kimia

1.4.3 Hasil dari penelitian kali ini dapat digunakan sebagai acuan untuk penelitian berikutnya

## 1.5 Keaslian Penelitian

Tabel 1. Keaslian Penelitian

No	Peneliti dan Judul Penelitian	Metodologi Penelitian	Hasil
1	Pushparaj, Peter Natesan. <i>Evaluation of the anti-diabetic properties of Averrhoa blimbi in animal with experimental diabetes.</i> 2004 <sup>11</sup>	Variabel Bebas: Ekstrak Ethnol Daun Belimbing Wuluh ( <i>Averrhoa Blimbi L.</i> ) Variabel Terikat: Kadar Glukosa Darah Subyek: 25 ekor Tikus <i>Sprague-Dawley</i> Jantan	Pemberian ekstrak daun belimbing wuluh dengan dosis 125 mg/ kg BB berkhasiat dapat menyebabkan hipoglikemi, hipotrigliseridemia, anti-atherogenic dan proteksi sel- $\beta$ pankreas pada tikus wistar yang diinduksi dengan streptozotocin

Tabel 1. Keaslian Penelitian (Lanjutan)

No	Peneliti dan Judul Penelitian	Metodologi Penelitian	Hasil
2	Kusumadewi, Galuh Candra. Uji Efek Penurunan Kadar Darah Etanol Belimbing Wuluh (Averrhoa blimbi L.) Pada Kelinci Jantan Yang Dibebani Glukosa. 2008 <sup>12</sup>	Variabel bebas: Ekstrak Etanol Daun Belimbing Wuluh (Averrhoa blimbi L.) dengan dosis 0,069; 0,206; 0,618 g/kgBB Variabel Terikat: Kadar glukosa darah yang ditetapkan secara enzimatik menggunakan reagen GOD PAP ( <i>Glucose Oxidase Phenol Aminoantipiryn Peroxidase</i> ) Subyek: 25 ekor kelinci jantan	ekstrak etanol dosis 0,206 g/kgBB dan dosis 0,618 g/kgBB mampu menurunkan kadar glukosa darah dengan PKGD (Penurunan Kadar Glukosa Darah) berturut-turut (24,71 ± 2,52) % dan (36,65 ± 2,99)%.

Penelitian kali ini berbeda dengan penelitian sebelumnya karena variabel bebasnya menggunakan ekstrak buah belimbing wuluh dengan alkohol 96% sebagai pelarutnya, sedangkan dua penelitian diatas menggunakan ekstrak daun belimbing wuluh dengan etanol sebagai pelarutnya. Hewan coba yang digunakan

adalah tikus wistar jantan berumur 3 bulan dengan berat badan berkisar 150-200gram, sedangkan dua penelitian diatas menggunakan kelinci jantan dan tikus *Sprague-Dawley*. Pada penelitian kali ini, seluruh hewan coba terlebih dahulu diinduksi dengan aloksan sebelum diberikan perlakuan sesuai dengan kelompok masing-masing. Untuk dosis ekstrak buah belimbing wuluh yang digunakan adalah 0,25 ; 0,75; dan 1,25 gram/kgBB.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Glukosa Darah**

Glukosa darah berasal dari makanan, glukoneogenesis, dan glikogenolisis. Karbohidrat yang berasal dari makanan akan mengalami pemecahan menjadi glukosa, galaktosa, dan fruktosa.<sup>13</sup> Yang berasal dari glukoneogenesis terdiri dari 2 kelompok: (1) kelompok yang terlibat langsung menjadi glukosa, termasuk sebagian besar asam amino dan propionat (2) kelompok yang merupakan produk metabolisme glukosa di jaringan.<sup>2</sup> Oleh karena itu, hasil dari glikolisis di otot rangka dan eritrosit yang berupa laktat akan diangkut ke hati dan ginjal lalu diubah lagi menjadi glukosa melalui sirkulasi untuk oksidasi melalui siklus asam laktat atau siklus Cori.<sup>13</sup> Sedangkan yang melalui proses glikogenolisis berasal dari glikogen hati.<sup>2</sup> Pengaturan glukosa darah melibatkan hepar, pankreas, adenohipofisis, adrenal, jaringan ekstrahepatik, dan beberapa hormon. Selain itu, fungsi tiroid, kerja fisik, faktor imunologi dan genetik juga dapat berpengaruh dalam pengaturan kadar glukosa darah.<sup>14</sup>

##### **2.1.1 Peran Insulin**

Insulin juga berperan aktif didalam pengaturan kadar glukosa darah. Hormon insulin dihasilkan oleh sel  $\beta$  pancreas yang permeabel terhadap glukosa, sebagai respon atas adanya hiperglikemia.<sup>2,15</sup> Terjadinya peningkatan glukosa darah akan menyebabkan peningkatan aliran metabolik melalui glikolisis, siklus

asam sitrat, dan pembentukan ATP.<sup>13</sup> Peningkatan dari ATP akan menghambat kanal  $K^+$  yang peka ATP, sehingga menyebabkan depolarisasi membran sel yang meningkatkan influks  $Ca^{2+}$  melalui kanal  $Ca^{2+}$  peka voltase, dan merangsang eksositosis insulin sehingga kadar insulin setara dengan kadar glukosa darah.<sup>13,15</sup> Zat-zat lain yang berperan dalam pengeluaran insulin dari pankreas antara lain adalah asam amino, asam lemak, badan keton, glukagon, sekretin, dan obat sulfonilurea tolbutamid dan gliburid.<sup>15</sup>

Insulin juga akan meningkatkan penyerapan jangka panjang karena bekerja pada enzim-enzim yang mengendalikan glikolisis, glikogenesis, dan glukoneogenesis.<sup>12</sup> Untuk proses glikolisis, enzim yang dipengaruhi oleh insulin adalah glukokinase, fosfofruktokinase, dan piruvatkinase. Untuk proses glikogenesis, insulin merangsang glikogen sintase yang diperlukan untuk sintesis glikogen. Sedangkan didalam proses glukoneogenesis, beberapa enzim justru dihambat oleh insulin diantaranya adalah glukosa-6-fosfatase, fruktosa-difosfatase, fosfoenolpiruvatkinase, dan piruvatkarboksilase sehingga pada defisiensi insulin proses glukoneogenesis menjadi semakin aktif.<sup>14</sup>

Insulin juga mempengaruhi metabolisme lemak, antara lain dengan mengaktifkan enzim piruvatdehidrogenase.<sup>15</sup> Peningkatan oksidasi piruvat dan perubahan menjadi lemak, piruvat menjadi kurang tersedia untuk glukoneogenesis. Dalam jaringan lemak, insulin menghambat pembebasan asam lemak. Sehingga pada pasien Diabetes Melitus, terjadi peningkatan asam lemak bebas di dalam darah dan dengan peningkatan asam lemak ini, maka sensitivitas terhadap insulin juga akan berkurang.<sup>14,16</sup> Insulin juga akan memudahkan

transport asam amino melalui membran sel juga memudahkan penggabungan asam amino menjadi protein, sehingga di dalam keadaan defisiensi insulin akan terjadi katabolisme protein.<sup>6,14</sup>

### **2.1.2 Peran Glukagon**

Glukagon dengan insulin memiliki efek yang berlawanan. Glukagon dihasilkan oleh sel  $\alpha$  pankreas dan dirangsang oleh kondisi hipoglikemi yang dialami oleh tubuh.<sup>2</sup> Di hepar, glukagon akan meningkatkan glikogenolisis dengan mengaktifkan fosforilase.<sup>13</sup> Glukagon juga meningkatkan glukoneogenesis dari asam amino dan laktat. Sehingga glikogenolisis dan glukoneogenesis di hati akan mengakibatkan terjadinya hiperglikemi.<sup>2,15</sup>

### **2.1.3 Peran Hormon Lainnya**

Beberapa hormon lainnya juga berperan didalam pengaturan kadar glukosa darah. Antara lain adalah hormon pertumbuhan, ACTH, serta hormon “diabetogenik” lainnya.<sup>2</sup> Glukokortikoid dihasilkan oleh korteks adrenal dan dihasilkan oleh jaringan adiposa tanpa diregulasi, bekerja meningkatkan glukoneogenesis melalui peningkatan katabolisme asam amino di hati akibat induksi pada aminotransferase dan enzim-enzim kunci pada aminotransferase.<sup>13</sup> Selain itu glukokortikoid juga menghambat pemakaian glukosa di jaringan ekstrahepatik, sehingga glukokortikoid merupakan antagonis dari insulin.<sup>14</sup> Epinefrin dihasilkan oleh medula adrenal akibat rangsangan stres sehingga menyebabkan glikogenolisis di hati dan otot karena stimulasi fosforilase melalui

pembentukan cAMP. Pada otot, glikogenolisis akan menyebabkan peningkatan glikosis sedangkan pada hepar akan menyebabkan pembebasan glukosa ke dalam aliran darah.<sup>2,13</sup>

## **2.2 Diabetes Melitus**

Diabetes Melitus dikalangan masyarakat awam sering dikenal sebagai kencing manis. Diabetes Melitus adalah suatu kelompok penyakit metabolik yang memiliki karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin ataupun keduanya.<sup>3,4</sup> Kelainan metabolik yang terjadi karena Diabetes Melitus sifatnya adalah kronis dan merupakan kumpulan dari problema anatomi dan kimiawi akibat dari sejumlah faktor dimana didapatkan defisiensi insulin absolut dan relatif dan gangguan fungsi insulin.<sup>6</sup> Faktor herediter menentukan faktor resiko seseorang dapat terkena Diabetes Melitus atau tidak melalui peningkatan kerentanan sel beta pankreas terhadap penghancuran virus atau mempermudah antibodi autoimun didalam penghancuran sel-sel beta pankreas, jadi juga mengarah kepada penghancuran sel beta pankreas.<sup>16</sup> Obesitas juga memiliki pengaruh besar terhadap perkembangan Diabetes Melitus.<sup>4,5</sup> Hal ini dikarenakan obesitas dapat menurunkan jumlah reseptor insulin di dalam sel target insulin di seluruh tubuh, jadi membuat jumlah insulin yang tersedia kurang efektif dalam meningkatkan efek metabolik insulin yang biasa.<sup>2,6</sup>

### 2.2.1 Epidemiologi Diabetes Melitus

Dari tinjauan statistik disebutkan bahwa Diabetes Melitus angkanya semakin hari, semakin menunjukkan kenaikan. Jumlah ini tentunya akan terus meningkat di masa yang akan datang, sehingga Diabetes merupakan salah satu ancaman kesehatan manusia di abad 21. WHO membuat perkiraan bahwa pada tahun 2006 jumlah pengidap Diabetes Melitus di atas usia 20 tahun berjumlah 150 juta orang dan dalam kurun waktu 25 tahun kemudian, pada tahun 2025, jumlah itu akan membengkak menjadi 300 juta orang.<sup>6,7</sup>

Di Indonesia, kekerapan Diabetes Melitus berkisar antara 1,4-1,6% kecuali di Pekajangan yaitu 2,3% dan di Manado 6%.<sup>7</sup> Di Pekajangan angkanya agak tinggi dikarenakan banyak perkawinan antar kerabat, sedangkan di Manado diakibatkan karena studinya dilakukan pada populasi yang datang dengan sukarela. Pada penelitian tahun 2001 dan 2005 di daerah Depok, prevalensi Diabetes Melitus tipe 2 sebesar 14,7%.<sup>7</sup> Sedangkan di Makasar pada tahun 2005 mencapai 12,5%.<sup>5</sup> Pada tahun 2006, Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia bekerja sama dengan Bidang Penelitian dan Pengembangan Departemen Kesehatan melakukan survei dan melaporkan prevalensi Diabetes Melitus di lima wilayah DKI Jakarta sebesar 12,1% dengan yang terdeteksi adalah 3,8% dan yang tidak terdeteksi adalah 11,2%. Angka ini menunjukkan bahwa Diabetes Melitus yang tidak terdeteksi sangatlah tinggi. Dengan melihat kekerapan angka Diabetes Melitus yang akan meningkat drastis pada 1 atau 2 dekade kedepan, maka WHO memperkirakan bahwa Indonesia di tahun 2025 akan menempati peringkat ke 5 sedunia dengan jumlah pengidap

sebesar 12,4 juta orang.<sup>3,7</sup> Dari data dan angka yang sudah banyak diteliti maka diperkirakan bahwa dalam jangka waktu 30 tahun penduduk Indonesia akan naik sebesar 40% dengan peningkatan jumlah pasien yang jauh lebih besar yaitu 86-138% yang disebabkan oleh karena:<sup>5,7</sup>

- faktor demografi: 1. jumlah penduduk meningkat, 2. penduduk usia lanjut bertambah, 3. urbanisasi semakin tidak terkendali
- gaya hidup yang kebarat-baratan: 1. penghasilan perkapita tinggi, 2. restoran siap saji, 3. teknologi canggih menimbulkan sedentary life, kurang gerak badan
- berkurangnya penyakit infeksi dan kurang gizi
- meningkatnya pelayanan kesehatan hingga umur pasien Diabetes Melitus menjadi lebih panjang.

## **2.2.2 Terapi Diabetes Melitus**

### **2.2.2.1 Terapi Insulin**

Terapi dengan menggunakan insulin, masih menjadi obat utama untuk Diabetes Melitus tipe 1 dan beberapa Diabetes Melitus tipe 2.<sup>14</sup> Suntikan insulin dapat dilakukan dengan berbagai cara antara lain melalui intravena, intramuskuler, dan untuk penggunaan jangka panjang dapat dilakukan melalui subkutan.<sup>17</sup> Insulin subkutan diberikan kepada penderita Diabetes Melitus tipe 1 dan Diabetes Melitus tipe 2 yang tidak dapat diatasi hanya dengan diet dan obat oral, pasien Diabetes Melitus pasca pankreatomi, ataupun Diabetes Melitus disertai kehamilan, dan pasien Diabetes Melitus dengan komplikasi lainnya.<sup>14,17</sup>

Tujuan pemberian insulin adalah untuk memperbaiki berbagai aspek metabolik pada penderita. Keadaan yang mendekati normoglisemia dicapai dengan multipel dosis insulin atau dengan *infusion pump therapy* dengan mencapai glukosa darah puasa berkisar antara 90-120 mg/dl, glukosa darah 2 jam postprandial kurang dari 150 mg/dl, dan HbA1c kurang dari 7% (atau 6,5%).<sup>18</sup> Sediaan insulin umumnya didapatkan dari babi atau sapi dengan cara rekombinan DNA akan diperoleh insulin yang analog dengan insulin manusia.<sup>14</sup> Pemberian insulin juga menimbulkan beberapa efek samping antara lain hipoglikemi yang sangat sering terjadi, reaksi alergi dan resistensi pada penggunaan insulin rekombinan murni, lipotrofi pada jaringan lemak subkutan di tempat suntikan karena variant respon imun dan lipohipertrofi pada lemak subkutan karena efek lipogenik insulin yang kadarnya tinggi pada daerah tempat suntikan, efek samping lainnya antara lain kembung, edema, dan visus terganggu.<sup>14,18</sup>

#### **2.2.2.2 Golongan Sulfonilurea**

-Generasi 1: Tolbutamid, Asetoheksimid, dan Klopropamid<sup>14</sup>

-Generasi 2: Gliburid (Glibenklamid), Glipizid, Gliklazid, dan Glimepirid<sup>14</sup>

-Mekanisme kerja: Merangsang sekresi insulin dari sel-sel  $\beta$  pankreas melalui interaksi dengan ATP-sensitive K channel pada membran sel  $\beta$  yang menimbulkan depolarisasi membran sehingga membuka kanal Ca. Dengan terbukanya kanal Ca maka ion  $\text{Ca}^{2+}$  akan masuk ke sel-sel  $\beta$  pankreas, merangsang granula yang berisi insulin dan akan terjadi sekresi insulin dengan

jumlah ekuivalen dengan peptida-C. Penggunaan jangka panjang dapat terjadi hipoglikemi<sup>14,17,18</sup>

-Farmakokinetik: Absorpsi melalui saluran cerna cukup efektif, namun makanan dan keadaan hiperglikemia dapat mengurangi absorpsi.<sup>14</sup> Karena masa paruhnya pendek, sebaiknya diminum 30 menit sebelum makan. Di dalam plasma sekitar 90-99% akan terikat oleh protein plasma terutama albumin dan ikatan yang terbesar adalah gliburid dan yang paling kecil adalah klopropamid.<sup>17</sup> Karena semua sediaan dimetabolisme di hepar dan diekskresi di ginjal, sediaan ini tidak boleh diberikan pada pasien gangguan fungsi hepar atau ginjal yang berat.<sup>14,17,18</sup>

-Efek Samping: Insiden efek samping generasi 1 lebih rendah 4% dibandingkan dengan generasi 2. Hipoglikemi banyak terjadi pada pasien usia lanjut dengan gangguan hepar atau ginjal terutama dengan masa kerja panjang, pasien tidak mendapat dosis yang tepat, dan yang tidak makan dengan cukup. Efek samping lainnya adalah mual, muntah, diare, gejala hematologik, gejala susunan saraf pusat, mata dan sebagainya.<sup>14</sup>

### **2.2.2.3 Golongan Meglitinid**

-Bentuk Sediaan: Repaglinid dan Nateglinid<sup>14</sup>

-Mekanisme Kerja: sama dengan sulfonilurea namun struktur kimianya sangat berbeda

-Farmakokinetik: dengan pemberian oral absorpsinya cepat dan mencapai puncak dalam waktu 1 jam. Masa paruhnya 1 jam, karenanya harus diberikan beberapa

kali dalam sehari sebelum makan. Metabolisme utamanya di hepar dan metabolitnya tidak aktif. Sekitar 10% dimetabolisme di ginjal.<sup>14,17</sup>

-Efek samping: hipoglikemi, dan gangguan saluran cerna<sup>17,18</sup>

#### **2.2.2.4 Golongan Biguanid**

-Bentuk Sediaan: Fenformin, Buformin, dan Metformin<sup>14</sup>

-Mekanisme Kerja: Metformin menurunkan produksi glukosa di hepar dan meningkatkan sensitivitas jaringan otot dan adiposa terhadap insulin. Efek ini terjadi karena adanya aktivasi kinase di sel (AMP-activated protein). Biguanid tidak merangsang maupun menghambat perubahan glukosa menjadi lemak sehingga pada pasien Diabetes Melitus yang gemuk, biguanid dapat membantu penurunan berat badan.<sup>14,17</sup>

-Farmakokinetik: Metformin oral akan diabsorpsi di intestinal, dalam darah tidak terikat protein plasma, ekskresi melalui urin dalam keadaan utuh. Masa paruh sekitar 2 jam.<sup>14</sup>

#### **2.2.2.5 Golongan Tiazolidinedion**

-Bentuk Sediaan: Pioglitazon dan Rosiglitazon<sup>14,17</sup>

-Mekanisme kerja: Obat pada golongan ini meningkatkan disposal glukosa pada sel dan mengurangi produksi glukosa di hati.<sup>18</sup> Ada pendapat lain yang menyatakan bahwa kerja dari sediaan ini adalah untuk aktivasi hormon adiposit dan adipokin, yang nampaknya adalah adiponektin. Senyawa ini tersebut dapat meningkatkan sensitivitas insulin melalui peningkatan AMP kinase yang

merangsang transport glukosa ke sel dan meningkatkan oksidasi asam lemak.<sup>17</sup> Sehingga agar obat tersebut bekerja diperlukan adanya insulin. Selain itu untuk sediaan obat ini jenis glitazon dapat menurunkan produksi glukosa hepar, menurunkan asam lemak bebas di plasma dan remodelling jaringan adipose.<sup>14,18</sup>

Untuk sediaan jenis pioglitazon dan rosiglitazon dapat menurunkan HbA1C sekitar 1-1,5%. dan juga berkecenderungan menaikkan HDL serta berefek secara variatif pada LDL.<sup>17</sup>

-Farmakokinetik: Absorpsi peroral tidak dipengaruhi adanya makanan, berlangsung sekitar 2 jam. Ekskresinya melalui ginjal, namun dapat diberikan pada keadaan insufisiensi renal.<sup>14</sup>

#### **2.2.2.6 Penghambat Enzim $\alpha$ -Glikosidase**

-Mekanisme Kerja: Obat golongan ini dapat memperlambat absorpsi polisakarida, dekstrin, dan disakarida di intestin. Sehingga dapat mencegah peningkatan glukosa plasma pada orang normal maupun pada pasien Diabetes Melitus. Karena tidak mempengaruhi insulin maka tidak akan menimbulkan hipoglikemi. Biasanya digunakan untuk penderita Diabetes Melitus usia lanjut dengan monoterapi atau yang kadar glukosa darah postprandialnya tinggi.<sup>17,18</sup>

-Farmakokinetik: Absorpsinya cepat, sehingga paling efektif diberikan bersamaan dengan makanan berserat yang mengandung polisakarida namun sedikit glukosa dan sukrosa. Bila diberikan bersamaan dengan sulfonilurea dapat menyebabkan terjadinya hipoglikemi.<sup>17</sup>

### 2.2.2.7 Pengobatan Dengan Obat Tradisional

Di masyarakat luas, telah berkembang pula berbagai pengobatan Diabetes Melitus dengan menggunakan tanaman obat tradisional. Namun penggunaan tanaman obat tradisional ini masih menjadi pro dan kontra di kalangan dunia medis. Untuk menggunakan tanaman obat tradisional dalam pengobatan Diabetes Melitus, sebaiknya mendapatkan rekomendasi dari dokter. Konsep yang biasanya dijadikan pedoman untuk pengobatan Diabetes Melitus adalah kemampuan dari tanaman obat tersebut untuk menurunkan kadar glukosa darah secara tidak langsung dan perbaikan fungsi pankreas.<sup>3,19</sup>

Untuk konsep penurunan kadar glukosa darah secara tidak langsung adalah dengan peningkatan efektivitas kerja lever, peningkatan aktivitas fisik, peningkatan efektivitas kerja insulin dan pengurangan input karbohidrat ke dalam tubuh.<sup>3,20</sup> Untuk perbaikan fungsi pankreas secara bertahap, dilakukan dengan menggunakan tanaman obat yang mempunyai daya konstruktif serta yang memiliki kemampuan memperlancar peredaran darah dan kecukupan vitamin.<sup>3</sup>

### 2.3 Belimbing Wuluh

-Klasifikasi:<sup>9</sup>

Divisi	: <i>Spermatophyta</i>
Sub Divisi	: <i>Angiospermae</i>
Kelas	: <i>Dicotyledone</i>
Bangsa	: <i>Geraniales</i>
Suku	: <i>Oxalidaceae</i>

Marga : *Averrhoa*

Jenis : *Averrhoa blimbi L.*

-Nama umum/ Nama Dagang: Belimbing Wuluh <sup>10</sup>

-Deskripsi:<sup>9,10</sup>

Habitus : Pohon, tingginya 5- 10 meter

Batang : Tegak, bercabang-cabang, permukaan kasar, banyak tonjolan, hijau kotor

Daun : Majemuk, menyirip, anak daun 25-45 helai, bulat telur, ujung meruncing, pangkal membulat, panjang 7-10cm, lebar 1-3cm, bertangkai pendek, pertulangan menyirip, hijau muda, hijau.

Bunga : Majemuk, bentuk malai, pada tonjolan batang dan cabang, menggantung, panjang 5-20cm, kelopak  $\pm$  6cm, merah, daun mahkota bergandengan, bentuk lanset, ungu.

Buah : Buni, bulat, panjang 406cm, hijau kekuningan.

Biji : Lanset atau segitiga, masih muda hijau setelah tua kekuningan kehijauan

Akar : Tunggang, coklat kehitaman

-Kandungan kimia:

Ekstrak buah *Averrhoa blimbi L.* mengandung flavonoida dan triterpene saponin .Daun, buah, dan batang *Averrhoa blimbi L.* mengandung saponin dan flavonoid, di samping itu daunnya juga mengandung tanin dan batangnya mengandung alkalosida dan polifenol. <sup>9</sup>

Tabel 2. Komposisi Vitamin dalam 100gram<sup>11</sup>

Riboflavin	0.026mg
Vitamin B1	0.010mg
Niasin	0.302mg
Asam askorbat	15.6mg
Karoten	0.035mg
Vitamin A	0.036mg

Tabel 3. Komposisi Mineral dalam 100gram<sup>11</sup>

Fosfor	11,1mg
Kalsium	3,4mg
Besi	1mg

-Khasiat:

Bunga *Averrhoa blimbi L.* berkhasiat sebagai obat batuk, buahnya berkhasiat sebagai obat sariawan, dan daunnya berkhasiat sebagai obat encok, obat penurun panas dan obat gondok.<sup>9</sup>

### 2.3.1 Fungsi Flavonoid

Flavonoid merupakan agen antidiabetes yang potensial karena flavonoid menggunakan beberapa kerja yang bersifat *insulinomimetic* dan antihyperglykemik yang memiliki efek untuk memperbaiki kondisi penderita diabetes melitus. Flavonoid merupakan senyawa seperti fenol yang dimiliki oleh banyak tanaman

sebagai inhibitor glukosidase. Glukosidase inhibitor merupakan agen potensial untuk terapi Diabetes Melitus karena glukosidase mempengaruhi proses biologis secara relevan.<sup>22</sup> Enzim glukosidase berlokasi di *brush border* di dalam usus halus dan dibutuhkan untuk pemecahan karbohidrat sebelum diserap sebagai monosakarida. Inhibitor alfa-glukosidase menunda absorpsi dari karbohidrat yang didapatkan dari makanan, sehingga mengurangi kadar glukosa dalam darah setelah makan.<sup>21,23</sup> Dari hal ini, jelas bahwa flavonoid dapat bertindak melalui beberapa jaringan untuk meregulasi homeostasis serum glukosa.<sup>23</sup>

### **2.3.2 Fungsi Saponin**

Saponin merupakan senyawa kimia yang banyak terdapat pada tanaman.<sup>24</sup> Strukturnya terdiri dari aglycone (triterpene atau steroid) dan gugus glukosa. Saponin memiliki banyak fungsi biologi dan farmakologi diantaranya sebagai hemolisa, kardiotonik, hipoglikemik, hipokolesterolemik, modulator imun, hepatoproteksi, antioksidan, dan antikardiogenik.<sup>24,25</sup> Saponin dimetabolisme di dalam tubuh oleh mikroflora yang berada di usus halus dan metabolitnya akan diabsorpsi lewat gastrointestinal kemudian bekerja secara sistemik. Saponin berfungsi sebagai antihiperglikemik adalah triterpene saponin dengan mekanismenya yaitu untuk mencegah pengosongan lambung dan mencegah peningkatan uptake glukosa pada *brush border* membran di intestinal. Selain itu saponin juga bekerja untuk mencegah penyerapan glukosa dengan cara mencegah transport glukosa menuju *brush border intestinal* di usus halus yang merupakan tempat penyerapan glukosa.<sup>25</sup>

### 2.3.3 Ekstraksi

Pembuatan sediaan ekstrak dimaksudkan agar zat yang berkhasiat yang terdapat di simplisia terdapat dalam bentuk yang mempunyai kadar yang tinggi dan hal ini memudahkan zat berkhasiat diatur dosisnya.<sup>26</sup> Proses ekstraksi terdiri dari dua fase yaitu fase pencucian dan fase ekstraksi. Sedangkan Metode dasar penyarian yang dapat digunakan antara lain:

- 1.Maserasi: Dilakukan dengan cara merendam bubuk simplisia ke dalam cairan yang digunakan sebagai penyari selama beberapa hari di dalam suhu kamar dan harus dihindarkan dari sinar matahari.
- 2.Perklorasi: Dilakukan dengan cara mengalirkan penyari melalui serbuk simplisia yang telah dibasahi
- 3.Soxhletasi: Dilakukan secara berkesinambungan. Pertama-tama cairan penyari dipanaskan sampai dengan menguap, kemudian uap penyari tersebut akan terkonodensasi menjadi molekul-molekul air oleh pendingin balik dan turun lalu menyari simplisia yang ada di dalam klongsong dan selanjutnya masuk ke dalam labu alas bulat setelah melewati pipa sifon.
- 4.Destilasi Uap: Banyak digunakan untuk ekstraksi terhadap minyak-minyak esensial dari sampel tanaman. Metode destilasi uap ini, diperuntukkan untuk menyari simplisia yang mengandung minyak menguap atau mengandung komponen kimia yang mempunyai titik didih tinggi pada tekanan udara normal.

Pemilihan terhadap metode tersebut disesuaikan dengan kepentingan dalam memperoleh sari yang baik.<sup>27</sup>

## 2.4 Uji Diabetes

Keadaan diabetes pada hewan percobaan dapat dilakukan dengan cara pankreatektomi maupun dengan cara kimiawi. Zat kimia yang digunakan untuk induksi dapat menciptakan kondisi diabetes dengan gejala terjadinya hiperglikemi. Zat yang biasa digunakan adalah aloksan, karena hanya butuh waktu sekitar 5-7 hari untuk membuat hewan percobaan menjadi hiperglikemi secara permanen.<sup>28</sup>

Hewan percobaan yang dapat digunakan antara lain mencit, tikus, kelinci atau anjing. Untuk pemberian antidiabetik dilakukan secara kuratif. Penentuan kadar glukosa dapat dilakukan secara kualitatif pada urin, dan secara kuantitatif pada kadar glukosa darah. Penentuan dapat dilakukan dengan cara kolorimetri atau spektrofotometri pada panjang gelombang tertentu.<sup>28</sup> Untuk uji efek antidiabetes dapat dilakukan dengan cara metode uji glukosa dan metode uji diabetes aloksan.<sup>18</sup>

### 2.4.1 Aloksan

Aloksan merupakan suatu substrat yang strukturnya adalah derivat pirimidin sederhana.<sup>29,30</sup> Asal nama aloksan diperoleh dari penggabungan kata allantoin dan oksalurea (asam oksalurik).<sup>31</sup> Aloksan diperkenalkan sebagai hidrasi aloksan pada larutan encer. Aloksan yang murni diperoleh dari oksidasi asam urat oleh asam nitrat.<sup>31</sup> Aloksan merupakan senyawa hidrofilik dan senyawa kimia tidak stabil. Waktu paruh aloksan pada pH 7,4 dan suhu 37o C adalah 1,5 menit<sup>32</sup> Aloksan digunakan untuk menginduksi hewan coba agar terjadi hiperglikemik . Agar didapatkan tikus yang hiperglikemik maka diinjeksikan aloksan sebanyak

120 - 150 mg/kgBB.<sup>32</sup> Aloksan dapat diberikan secara intravena, intraperitoneal, atau subkutan pada binatang percobaan.<sup>33</sup>

#### **2.4.2 Pengaruh Aloksan terhadap Kerusakan Sel Beta Pankreas**

Aloksan dapat menyebabkan Diabetes Melitus tergantung insulin pada binatang tersebut (aloksan diabetes) dengan karakteristik mirip dengan Diabetes Melitus tipe 1 pada manusia. Aloksan bersifat toksik selektif terhadap sel beta pancreas yang memproduksi insulin karena terakumulasinya aloksan secara khusus melalui transporter glukosa yaitu GLUT2.<sup>31,33</sup> Mekanisme aksi dalam menimbulkan kerusakan selektif sel beta pankreas belum diketahui dengan jelas. Efek diabetogeniknya bersifat antagonis terhadap glutathion yang bereaksi dengan gugus SH. Aloksan bereaksi dengan merusak substansi esensial di dalam sel beta pankreas sehingga menyebabkan berkurangnya granula – granula pembawa insulin di dalam sel beta pankreas.<sup>31,34</sup>

Aloksan meningkatkan pelepasan insulin dan protein dari sel beta pankreas tetapi tidak berpengaruh pada sekresi glucagon. Efek ini spesifik untuk sel beta pankreas sehingga aloksan dengan konsentrasi tinggi tidak berpengaruh terhadap jaringan lain. Aloksan mungkin mendesak efek diabetogenik oleh kerusakan membran sel beta dengan meningkatkan permeabilitas. Penelitian terhadap mekanisme kerja aloksan secara invitro menunjukkan bahwa aloksan menginduksi pengeluaran ion kalsium dari mitokondria yang mengakibatkan proses oksidasi sel terganggu. Keluarnya ion kalsium dari mitokondria mengakibatkan homeostasis yang merupakan awal dari matinya sel.<sup>34</sup>

### 2.4.3 Uji Diabetes Aloksan

Induksi ini dilakukan pada mencit yang diberikan aloksan monohidrat sebanyak 125 mg/ kgBB secara intravena melalui ekor mencit. Perkembangan terjadinya hiperglikemi harus diperiksa setiap hari. Untuk obat antidiabetik diberikan secara oral lalu kadar glukosa darahnya dibandingkan dengan mencit positif.<sup>6,18,28</sup>

Prosedurnya antara lain mencit dikelompokkan secara *random* lalu dipuasakan selama 16 – 18 jam. Sebelum diberikan aloksan, masing-masing mencit harus diambil sampel darah yang berasal dari vena orbitans mata dengan menggunakan pipet Pastuer sebanyak 0,5cc.vSetelah 2 jam pemberian, semua kelompok diambil kembali sampel darahnya melalui vena orbitans mata. Setelah semua perlakuan dilakukan, seluruh mencit diistirahatkan di dalam kandangnya dengan diberi makan dan minum libirium. Lalu diulangi lagi pengambilan sampel darah sampai dengan didapatkan kondisi hiperglikemi yaitu dengan kadar glukosa darah yang mencapai 200 mg/dl .<sup>28</sup>

### 2.5 Pengaruh Buah Belimbing Wuluh Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah

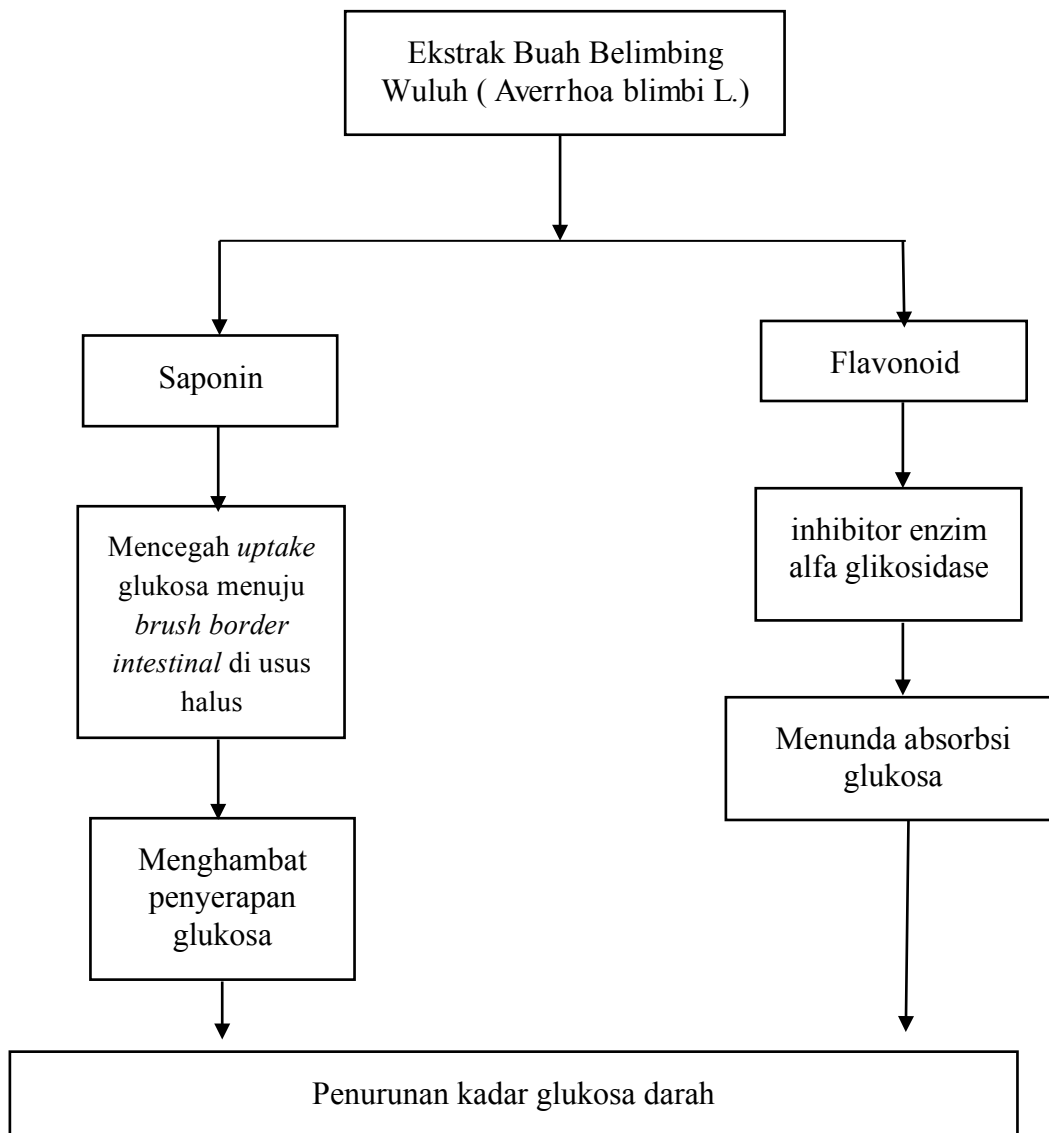
Belimbing wuluh tersusun dari berbagai senyawa kimia antara lain saponin dan flavonoid.<sup>9</sup> Selain itu juga tersusun dari berbagai vitamin dan mineral. Dalam hal ini senyawa di dalam belimbing wuluh yang diduga kuat menurunkan kadar glukosa darah adalah saponin dan flavonoid. Saponin berfungsi untuk mencegah penyerapan glukosa dengan cara mencegah transport glukosa menuju *brush border intestinal* di usus halus yang merupakan tempat penyerapan

glukosa.<sup>25</sup> Sedangkan flavonoid berfungsi untuk menghambat enzim alfa glikosidase sehingga menunda penyerapan glukosa.<sup>21,23</sup> Dari fungsi kedua zat tersebut yang erat kaitannya dengan penurunan kadar glukosa darah, maka diduga bahwa buah belimbing wuluh dapat menurunkan kadar glukosa darah. Terlebih pada penelitian sebelumnya oleh Peter Natesan Pushparaj dan Galuh Candra Kusumadewi telah terbukti daun belimbing wuluh memiliki khasiat untuk menurunkan kadar glukosa darah, sehingga diharapkan buahnya pun dapat terbukti menurunkan kadar glukosa darah.

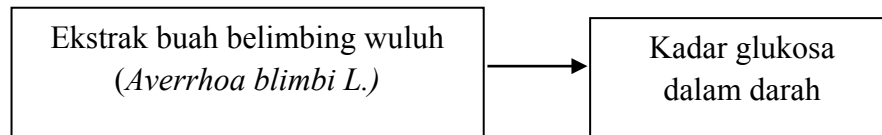
## BAB III

### KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, HIPOTESIS

#### 3.1 Kerangka Teori



### 3.2 Kerangka Konsep



### 3.3 Hipotesis

#### 3.3.1 Hipotesis Mayor

Ekstrak buah belimbing wuluh (*Averrhoa blimbi L.*) memiliki pengaruh dalam menurunkan kadar glukosa darah tikus wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan.

#### 3.3.2 Hipotesis Minor

1. Ekstrak buah belimbing wuluh (*Averrhoa blimbi L.*) dengan dosis 0,25 gram/kgBB memiliki pengaruh terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan.
2. Ekstrak buah belimbing wuluh (*Averrhoa blimbi L.*) dengan dosis 0,75 gram/kgBB memiliki pengaruh terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan.

3. Ekstrak buah belimbing wuluh ( *Averrhoa blimbi L.* ) dengan dosis 1,25 gram/kgBB memiliki pengaruh terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus wistar ( *Rattus norvegicus* ) yang diinduksi aloksan.
4. Tidak terdapat perbedaan efektivitas antara ekstrak buah belimbing wuluh ( *Averrhoa blimbi L.*) dengan metformin dalam menurunkan kadar glukosa darah tikus wistar ( *Rattus norvegicus* ) yang diinduksi aloksan.

## **BAB IV**

### **METODE PENELITIAN**

#### **4.1 Ruang Lingkup Penelitian**

Penelitian ini mencakup Ilmu Kimia, Farmakologi, dan Farmasi.

#### **4.2 Tempat dan Waktu Penelitian**

Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Semarang (UNNES) dalam rentang waktu Maret – April 2012.

#### **4.3 Jenis dan Rancangan Penelitian**

Penelitian ini menggunakan jenis penelitian eksperimental dan rancangan penelitian *pre and post test randomized controlled group design*.

#### **4.4 Populasi dan Sampel Penelitian**

##### **4.4.1 Populasi**

Populasi penelitian ini adalah tikus wistar jantan.

##### **4.4.2 Sampel**

Sampel penelitian ini meliputi tikus wistar jantan yang diinduksi aloksan.

##### **4.4.2.1 Kriteria inklusi**

1. Umur 3 bulan
2. Berat badan 150-200 gram
3. Kondisi sehat (aktif dan tidak cacat)

#### 4.4.2.2 Kriteria eksklusi

1. Tikus tidak bergerak secara aktif
2. Tikus mati selama masa penelitian berlangsung

#### 4.4.3 Cara sampling

Pada penelitian ini sampel diperoleh dengan metode *simple random sampling*.

#### 4.4.4 Besar sampel

Besar sampel dihitung dengan rumus *Federer*, dengan perhitungan sebagai berikut:

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

Keterangan:

n = besar sampel

t = jumlah perlakuan

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

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

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

$$(n-1) \geq 3,75$$

$$n \geq 4,75$$

Setiap kelompok perlakuan terdapat minimal 5 ekor tikus wistar jantan. Peneliti memilih untuk menggunakan 5 ekor tikus wistar jantan tiap kelompok dengan jumlah kelompok perlakuan sebanyak 5 kelompok sehingga jumlah seluruh sampel penelitian sebanyak 25 ekor.

## 4.5 Variabel Penelitian

### 4.5.1 Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah dosis pemberian ekstrak buah belimbing wuluh (*Averrhoa blimbi L.*)

### 4.5.2 Variabel Tergantung

Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah kadar glukosa darah tikus wistar jantan.

## 4.6 Definisi Operasional

No	Variabel	Definisi	Satuan	Skala
1.	Bebas	Ekstrak buah belimbing wuluh diberikan dengan dosis 0,25 gr/kgBB, 0,75 gr/kgBB, dan 1,25 gr/kgBB yang diberikan secara sonde. Penentuan dosis ekstrak buah belimbing wuluh berpedoman pada penelitian terdahulu.	Gr	Ordinal
2.	Tergantung	Kadar glukosa darah merupakan hasil pengukuran glukosa darah tikus wistar dengan menggunakan glukometer Easy Touch.	mg/dL	Rasio

## 4.7 Cara Pengumpulan Data

### 4.7.1 Bahan

1. Buah belimbing wuluh
2. Aquadest
3. Metformin

4. Aloksan
5. Alkohol 96%

#### **4.7.2 Alat**

1. Kandang tikus
2. Sonde lambung
3. Timbangan
4. *electromantel*
5. *oven*
6. *tabungerlenmeyer*
7. Pengaduk
8. Glukometer Easy Touch

#### **4.7.3 Jenis Data**

Data yang didapatkan dalam penelitian ini adalah data primer berupa pengukuran kadar glukosa darah tikus wistar yang telah diinduksi aloksan sebelum dan sesudah pemberian ekstrak buah belimbing wuluh.

#### **4.7.4 Cara Kerja**

1. Pembuatan ekstrak buah belimbing wuluh

Ekstrak buah belimbing wuluh dibuat dengan metode maserasi dengan pelarut alkohol 96% dan hasilnya berupa ekstrak serbuk. Ekstrak serbuk kemudian dilarutkan dengan aquabedes dan diberikan per oral kepada tikus

## 2. Langkah penelitian

### a. Langkah I :

Di dalam penelitian ini, menggunakan sampel sebanyak 25 ekor tikus wistar jantan dibagi menjadi 5 kelompok (yang didapatkan berdasarkan rumus *Federer*) diadaptasikan selama 1 minggu di laboratorium dan diberi pakan standar.

### b. Langkah II :

Tikus wistar yang telah dipuasakan selama 8 jam pada hari ke - 7 diukur kadar glukosa darahnya. Pengukuran ini merupakan pengukuran awal kadar glukosa darah.

### c. Langkah III :

Setelah pengukuran awal kadar glukosa darah, tikus wistar diinduksi aloksan dengan dosis 125 mg/kgBB secara intraperitoneal.

### d. Langkah IV :

Setelah aloksan diinduksikan, tikus harus diukur kadar glukosa darahnya setiap hari sampai dengan menunjukkan kadar glukosa darah hiperglikemi yaitu dengan kadar  $\geq 126$  mg/dL.

e. Langkah V :

Setelah mendapatkan kadar glukosa darah tikus yang mencapai hiperglikemi, tikus yang berjumlah 25 dibagi menjadi 5 kelompok dengan pembagian secara *random*.

f. Langkah VI :

Kemudian dilakukan pengukuran kadar glukosa darah tikus yang sebelumnya telah dipuaskan selama 8 jam. Pengukuran kadar glukosa darah disini adalah sebagai data *pre-test*.

g. Langkah VII :

Setelah dilakukan pengukuran kadar glukosa darah (*pre test*), 5 kelompok tikus wistar diberi perlakuan per oral selama 14 hari.

Kelompok I : aquadest

Kelompok II : ekstrak buah belimbing wuluh 0,25 gr/kgBB

Kelompok III : ekstrak buah belimbing wuluh 0,75 gr/kgBB

Kelompok IV : ekstrak buah belimbing wuluh 1,25 gr/kgBB

Kelompok V : metformin 18mg/tikus

e. Langkah VIII :

Setelah perlakuan dilakukan selama 14 hari, kemudian dilakukan pengukuran kadar glukosa darah tikus wistar yang sebelumnya telah dipuasakan selama 8 jam.

f. Langkah IX :

Mengulang langkah VII

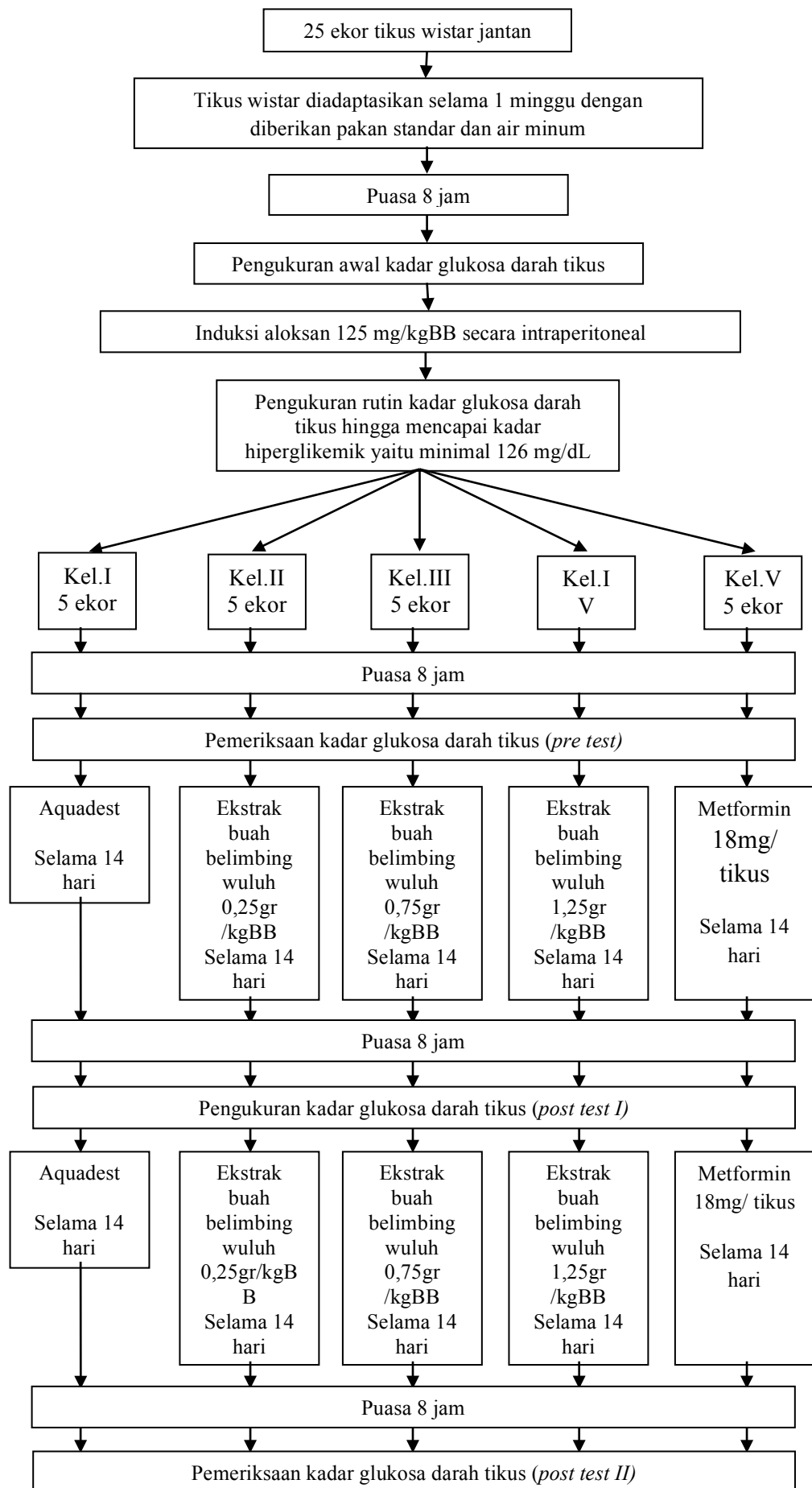
g. Langkah X :

Mengulang langkah VIII

h. Langkah XI :

Semua data kadar glukosa sebelum dan setelah perlakuan yang diperoleh, ditabulasi, dibuat rata-rata dan dianalisis.

#### 4.8 Alur Penelitian



#### 4.9 Pengolahan dan Analisis Data

Data diolah dengan menggunakan *SPSS for Windows Release 15.0*. Uji homogenitas Shapiro-Wilk digunakan untuk melihat normalitas distribusi data,. Distribusi data yang normal memiliki nilai  $p > 0,05$  sedangkan yang tidak normal memiliki nilai  $p < 0,05$ . Setelah mengetahui normalitas distribusi data, kemudian dilakukan 2 uji yaitu uji berpasangan dan uji tidak berpasangan. Uji berpasangan digunakan untuk melihat signifikansi dari masing-masing kelompok perlakuan pada pengukuran *pretest* dibandingkan dengan *post test 1*, *pretest* dibandingkan dengan *post test 2*, dan *post test 1* dibandingkan dengan *post test 2*. Uji berpasangan untuk distribusi data yang normal menggunakan uji *Paired T-Test* ,sedangkan distribusi data yang tidak normal dilakukan transformasi. Hasil transformasi data yang normal menggunakan uji *Paired T-Test*, sedangkan hasil transformasi data yang tidak normal menggunakan uji *Wilcoxon*.

Uji tidak berpasangan digunakan untuk mengetahui efektivitas ekstrak dibandingkan dengan metformin yang merupakan kontrol positif. Efektifitas didapatkan dengan cara melihat selisih penurunan kadar glukosa darah antara *pre test*, *post test 1*, dan *post test 2*. Untuk distribusi data normal menggunakan Uji *One Way Anova* kemudian dilanjutkan dengan Uji *Post Hoc*, sedangkan untuk distribusi data tidak normal digunakan uji *Kruskal-Wallis* yang dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney*.

#### **4.10 Etika Penelitian**

Telah didapatkan *Ethical Clearance* dari Komis Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. Tikus wistar dipelihara di Laboratorium Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Semarang (F-MIPA UNNES). Seluruh biaya yang berkaitan dengan penelitian ditanggung oleh peneliti.

**BAB V**  
**HASIL PENELITIAN**

Hasil Penelitian yang didapatkan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak buah belimbing wuluh terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus wistar yang diinduksi aloksan, antara lain:

- Kadar glukosa darah tikus wistar setelah diinduksi aloksan dan mencapai angka  $\geq 126$  mg/dL (*pre test*)
- Kadar glukosa darah tikus wistar setelah diberikan perlakuan sesuai dengan masing-masing kelompok perlakuan selama 14 hari pertama (*post test 1*)
- Kadar glukosa darah tikus wistar setelah diberikan perlakuan sesuai dengan masing-masing kelompok perlakuan selama 14 hari kedua (*post test 2*)

Hasil tersebut disajikan didalam bentuk tabel sebagai berikut:

Tabel 4. Rerata Hasil Pengukuran Kadar Glukosa Darah

Variabel	Pre Test	Post Test 1	Post Test 2
	Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD
0,25 g/kgbb	220,4 $\pm$ 50,55	186,6 $\pm$ 54,62	153,0 $\pm$ 44,93
0,75 g/kgbb	339,6 $\pm$ 119,66	272,2 $\pm$ 110,83	216,4 $\pm$ 95,19
1,25 g/kgbb	310,6 $\pm$ 109,99	204,8 $\pm$ 81,84	118,0 $\pm$ 60,17
Metformin	392,2 $\pm$ 45,67	269,2 $\pm$ 38,33	110,6 $\pm$ 12,58
Aquadest	232,6 $\pm$ 133,60	212,0 $\pm$ 139,19	198,0 $\pm$ 144,63

Dari tabel diatas dapat dilihat rerata pengukuran kadar glukosa darah kelima tikus wistar dari masing-masing kelompok perlakuan. Terlihat pula bahwa glukosa darah seluruh kelompok perlakuan mengalami penurunan bila dibandingkan antara *pre test*, *post test 1*, dan *post test 2*.

Tabel 5. Hasil Analisis Data dengan Uji Berpasangan

Variabel	Post 1	Post 2
0,25 g/kgbb <sup>#</sup>		
Pre	0,001*	0,000*
Post 1	-	0,004*
0,75 g/kgbb <sup>#</sup>		
Pre	0,010*	0,002*
Post 1	-	0,007*
1,25 g/kgbb <sup>#</sup>		
Pre	0,002*	0,002*
Post 1	-	0,003*
Metformin <sup>#</sup>		
Pre	0,000*	0,000*
Post 1	-	0,001*
Aquadest <sup>#</sup>		
Pre	0,035*	0,004*
Post 1	-	0,039*

\*P<0,05=Bermakna ; #= Uji *Paired T-Test*

Tabel 5 memperlihatkan hasil dari uji berpasangan. Dalam hal ini, uji berpasangan yang digunakan adalah uji *Paired T-Test* karena seluruh distribusi datanya normal. Dari uji berpasangan tersebut didapatkan perbandingan antara *pre*

*test* dengan *post test 1*, *pre test* dengan *post test 2*, dan *post test 1* dengan *post test 2* pada seluruh kelompok perlakuan adalah bermakna karena memiliki nilai  $p < 0,05$ . Sehingga dapat dikatakan bahwa seluruh kelompok perlakuan memiliki penurunan kadar glukosa darah yang bermakna antara *pre test*, *post test 1*, dan *post test 2*.

Tabel 6. Hasil Analisis Data dengan Uji Tidak Berpasangan

Variabel	Aquadest	0,25	0,75	1,25	Metformin	p
	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	
Post 1 – pre <sup>#</sup>	-20,6 ± 17,67	-33,8 ± 8,41	-67,4 ± 33,16	-105,8 ± 34,07	-123,0 ± 20,94	0,002*
Post 2 – Post 1 <sup>\$</sup>	-14,0 ± 10,37	-33,6 ± 12,28	-55,8 ± 24,11	-86,8 ± 28,78	-158,6 ± 35,82	0,042*
Post 2 – pre <sup>\$</sup>	-34,6 ± 13,24	-67,4 ± 7,83	-123,2 ± 39,03	-192,6 ± 62,19	-281,6 ± 40,75	0,001*

\* $P < 0,05$ =Bermakna; #= Uji *One Way Anova*; \$= Uji *Kruskal Wallis*

Besarnya penurunan kadar glukosa darah pada masing-masing kelompok perlakuan antara *post test 1* dengan *pre test*, *post test 2* dengan *pre test*, dan *post test 2* dengan *post test 1* dapat dilihat di tabel 7. Dapat dilihat bahwa metformin memiliki penurunan yang paling tinggi dibandingkan kelompok lainnya, sedangkan aquadest memiliki penurunan yang paling rendah dibandingkan dengan kelompok lainnya. Semua penurunan kadar glukosa darah pada masing-masing kelompok perlakuan dari hasil perbandingan antara *post test 1* dengan *pre test*, *post test 2* dengan *pre test*, dan *post test 2* dengan *post test 1* adalah bermakna karena nilai  $p < 0,05$ . Uji yang digunakan adalah *One Way Anova* dilanjutkan dengan Uji *Post Hoc* untuk distribusi data yang normal yaitu *post 1- pretest*,

sedangkan distribusi data yang tidak normal yaitu *post 2-post 1* dan *post 2-pretest* menggunakan Uji *Kruskal Wallis* yang dilanjutkan dengan Uji *Mann Whitney*.

Tabel 7. Hasil Analisis Data dengan Uji Tidak Berpasangan Lanjutan

Variabel	Aquadest	0,75	1,25	Metformin
Post 1 – Pre <sup>#</sup>				
0,25	0,910	0,229	0,001*	0,000*
0,75	0,046	-	0,134	0,014*
1,25	0,000*		-	0,798
Metformin	0,000*			-
Post 2 – Post 1 <sup>\$</sup>				
0,25	0,047*	0,173	0,028*	0,009*
0,75	0,009*	-	0,117	0,009*
1,25	0,009*		-	0,009*
Metformin	0,009*			-
Post 2 – Pre <sup>\$</sup>				
0,25	0,009*	0,028*	0,009*	0,009*
0,75	0,009*	-	0,076	0,009*
1,25	0,009*		-	0,016*
Metformin	0,009*			-

P<0,05=Bermakna ; #=Uji *Post-Hoc* ; \$= Uji *Mann Whitney*

Dari tabel 6 didapatkan bahwa metformin memiliki penurunan yang paling besar dan aquadest memiliki penurunan paling kecil. Penurunan kadar glukosa darah antara *post test 1* dengan *pre test*, *post test 2* dengan *pre test*, dan *post test 2* dengan *post test 1* dari tiap kelompok perlakuan harus saling dibandingkan untuk

melihat apakah pada masing-masing kelompok terdapat perbedaan yang bermakna atau tidak bila dibandingkan dengan kelompok lainnya, terutama bila dibandingkan dengan aquadest atau dengan metformin. Kelompok yang diberikan perlakuan belimbing wuluh dengan dosis 0,25 gram/kgBB, 0,75 gram/kgBB, dan 1,25 gram/kgBB memiliki kemampuan menurunkan kadar glukosa darah. Semua dosis ekstrak buah belimbing wuluh memiliki kemampuan menurunkan kadar glukosa darah lebih baik dari pada aquadest karena memiliki perbedaan yang bermakna di dalam penurunan kadar glukosa darah.

Pada dosis 0,75 gram/kgBB dengan dosis 1,25 gram/kgBB tidak memiliki perbedaan yang bermakna didalam penurunan kadar glukosa darah karena nilai  $p > 0,05$ . Dengan demikian maka dosis belimbing wuluh pada penelitian kali ini yang paling efektif adalah 0,75 gram/kgBB karena dengan dosis tersebut sudah mampu menurunkan kadar glukosa darah yang setara dengan dosis 1,25 gram/kgBB. Dosis 0,25 gram/kgBB ; 0,75 gram/kgBB dan 1,25 gram/kgBB masih berada dibawah metformin dalam hal kemampuan menurunkan kadar glukosa darah karena ketiga dosis tersebut memiliki perbedaan penurunan kadar glukosa darah yang bermakna bila dibandingkan dengan metformin.

## BAB VI

### PEMBAHASAN

Hasil yang didapatkan pada seluruh kelompok perlakuan setelah diinduksi aloksan adalah semua tikus wistar yang ada dapat mencapai kadar glukosa darah  $\geq 126\text{mg/dL}$  (*pre test*). Kemudian di semua kelompok perlakuan terjadi penurunan kadar glukosa darah setelah diberikan perlakuan selama 14 hari pertama (*post test 1*) dan 14 hari kedua (*post test 2*). Kelompok yang memiliki penurunan kadar glukosa darah terkecil adalah aquadest yang merupakan kontrol negatif, sedangkan kelompok yang memiliki penurunan kadar glukosa darah terbesar adalah metformin yang merupakan kontrol positif. Kelompok yang diberikan ekstrak buah belimbing wuluh dengan dosis 0,25gram/kgBB, 0,75 gram/kgBB , dan 1.25gram/kgBB juga terjadi penurunan kadar glukosa darah, tetapi masing-masing dosis memiliki kemampuan yang berbeda dalam menurunkan kadar glukosa darah.

Kelompok ekstrak buah belimbing wuluh dengan dosis 0,25 gram/kgBB memiliki perbedaan penurunan kadar glukosa darah yang lebih bermakna bila dibandingkan dengan aquadest, karena pada penurunan dari *pre test* ke *post test 1* tidak bermakna namun masih lebih baik daripada aquadest karena penurunan dari *pre test* ke *post test 2* dan *post test 1* ke *post test 2* memiliki penurunan yang bermakna. Dosis 0,25 gram/kgBB memiliki perbedaan penurunan kadar glukosa darah yang bermakna dibandingkan dengan dosis 0,75 gram/kgBB yang artinya memiliki kemampuan menurunkan kadar glukosa darah dibawah dosis 0,75

gram/kgBB. Apabila dibandingkan dengan dosis 1,25 gram/kgBB dan metformin dosis tersebut memiliki perbedaan penurunan kadar glukosa darah yang bermakna artinya kelompok dosis 0,25 gram/kgBB memiliki kemampuan yang jauh dibawah dosis 1,25 gram/kgBB dan metformin di dalam menurunkan kadar glukosa darah.

Kelompok ekstrak buah belimbing wuluh dengan dosis 0,75 gram/kgBB juga memiliki perbedaan penurunan kadar glukosa darah yang bermakna bila dibandingkan dengan aquadest yang artinya memiliki kemampuan yang lebih baik didalam menurunkan kadar glukosa darah. Bila dibandingkan dengan kelompok dosis 1,25 gram/kgBB memiliki perbedaan penurunan kadar glukosa darah yang tidak bermakna. Dapat dikatakan bahwa dosis 0,75gram/kgBB dengan dosis 1,25 gram/kgBB memiliki kemampuan yang setara di dalam menurunkan kadar glukosa darah. Kelompok dosis 0,75 gram/kgBB dibandingkan dengan metformin memiliki perbedaan penurunan kadar glukosa darah yang bermakna sehingga kemampuannya masih dibawah metformin di dalam menurunkan kadar glukosa darah.

Kelompok ekstrak buah belimbing wuluh dosis 1,25 gram/kgBB dibandingkan perbedaan penurunan kadar glukosa darahnya dengan aquadest memiliki perbedaan yang bermakna, sehingga kelompok dosis ini memang lebih baik kemampuannya untuk menurunkan kadar glukosa darah daripada aquadest. Jika dibandingkan dengan metformin memiliki perbedaan penurunan kadar glukosa darah yang bermakna, sehingga kemampuan kelompok dosis ini didalam menurunkan kadar glukosa darah masih berada dibawah metformin.

Untuk keseluruhan dosis ekstrak buah belimbing wuluh dalam penelitian kali ini, maka dapat dikatakan bahwa dosis 0,75 gram/kgBB adalah dosis yang paling efektif dibandingkan dengan dosis lainnya. Dengan dosis 0,75 gram/kgBB sudah mampu menghasilkan penurunan kadar glukosa darah yang setara dengan dosis 1,25gram/kgBB, sehingga dapat dikatakan bahwa dosis 0,75 gram/kgBB adalah yang paling efektif.

Ekstrak buah belimbing wuluh pada penelitian kali ini, dapat menurunkan kadar glukosa darah karena memiliki kandungan saponin dan flavonoid. Saponin yang berfungsi untuk mencegah terjadinya absorpsi glukosa menuju *brush border intestinal* di usus halus sehingga mengakibatkan penurunan kadar glukosa darah. Flavonoid berfungsi untuk menghambat enzim alfa glikosidase yang berfungsi untuk pemecahan karbohidrat. Penghambatan enzim alfa glikosidase ini menyebabkan penundaan penyerapan glukosa yang pada akhirnya juga akan menurunkan kadar glukosa darah.

Hal ini sesuai dengan hipotesis mayor yang telah disebutkan bahwa ekstrak buah belimbing wuluh (*Averrhoa blimbi L.*) memiliki pengaruh dalam menurunkan kadar glukosa darah tikus wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan, karena pada hasil penelitian kali ini terbukti bahwa ekstrak buah belimbing wuluh memiliki kemampuan untuk menurunkan kadar glukosa darah.

Pada hipotesis minor juga disebutkan bahwa Ekstrak buah belimbing wuluh (*Averrhoa blimbi L.*) dengan dosis 0,25 gram/kgBB;0,75 gram/kgBB;dan 1,25 gram/kgBB memiliki pengaruh terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan. Hipotesis tersebut

terbukti karena seluruh kelompok dosis ekstrak buah belimbing wuluh tersebut memiliki pengaruh terhadap penurunan kadar glukosa darah yang dapat dilihat pada tabel 6 dan tabel 7.

Pada Hipotesis minor yang berikutnya disebutkan bahwa tidak terdapat perbedaan efektivitas antara ekstrak buah belimbing wuluh (*Averrhoa blimbi L.*) dengan metformin dalam menurunkan kadar glukosa darah tikus wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan tidak terbukti karena metformin lebih baik. Dari keseluruhan kelompok dosis maka dosis 0,75 gram/kgBB adalah yang paling efektif, namun dosis tersebut masih memiliki perbedaan penurunan kadar glukosa darah yang bermakna bila dibandingkan dengan metformin. Demikian pula dengan dosis 0,25 gram/kgBB dan dosis 1,25 gram/kgBB yang memiliki perbedaan penurunan kadar glukosa darah yang bermakna bila dibandingkan dengan metformin. Dapat disimpulkan bahwa metformin adalah yang paling efektif untuk menurunkan kadar glukosa darah dibandingkan dengan kelompok perlakuan lainnya.

Jika dibandingkan dengan penelitian sebelumnya yang meneliti tentang efek ekstrak daun belimbing wuluh pada kelinci jantan oleh Galuh Candra Kusumadewi dan efek ekstrak daun belimbing wuluh pada tikus *Sprague-Dawley* jantan oleh Peter Natesan Pushparaj yang terbukti dapat menurunkan kadar glukosa darah, ternyata ekstrak buah belimbing wuluh pada tikus wistar jantan juga mampu menurunkan kadar glukosa darah namun efektifitasnya masih berada dibawah metformin. Dapat disimpulkan bahwa bagian daun dan buah belimbing wuluh merupakan sediaan yang potensial untuk menurunkan kadar glukosa darah.

## **BAB VII**

### **SIMPULAN DAN SARAN**

#### **7.1. Simpulan**

- Ekstrak buah belimbing wuluh ( *Averrhoa blimbi L.* ) dengan dosis 0,25 gram/kgBB dapat menurunkan kadar glukosa darah tikus wistar ( *Rattus norvegicus* ) yang diinduksi aloksan.
- Ekstrak buah belimbing wuluh ( *Averrhoa blimbi L.* ) dengan dosis 0,75 gram/kgBB dapat menurunkan kadar glukosa darah tikus wistar ( *Rattus norvegicus* ) yang diinduksi aloksan.
- Ekstrak buah belimbing wuluh ( *Averrhoa blimbi L.* ) dengan dosis 1,25 gram/kgBB dapat menurunkan kadar glukosa darah tikus wistar ( *Rattus norvegicus* ) yang diinduksi aloksan.
- Efektifitas ekstrak buah belimbing wuluh ( *Averrhoa blimbi L.*) berada dibawah metformin dalam menurunkan kadar glukosa darah tikus wistar ( *Rattus norvegicus* ) yang diinduksi aloksan.

#### **7.2 Saran**

- Peneliti berharap dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai ekstrak buah belimbing wuluh di dalam menurunkan kadar glukosa darah.

- Pada penelitian berikutnya sebaiknya menggunakan jenis ekstraksi dengan maserasi berulang supaya didapatkan zat-zat aktif yang sesuai untuk penurunan kadar glukosa darah
- Uji toksisitas juga diperlukan untuk menunjang penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Gula Darah. Wikipedia. [Internet]. 2011. [ cited 2011 Desember 10]. Available from: [http://id.wikipedia.org/wiki/Gula\\_darah](http://id.wikipedia.org/wiki/Gula_darah)
2. Guyton A. C., Hall J. E. *Buku Ajar Fisiologi Kediokteran*. Edisi 11. Penerjemah: Irawati Setawan. Jakarta: EGC; 2007.
3. Rizki Joko Sukmono. *Mengatasi Aneka Penyakit dengan Terapi Herbal*. Jakarta: Agromedia Pustaka; 2009.
4. Sidartawan Soegondo, Dyah Purnamasari. *Sindrom Metabolik*. Dalam: Sudoyo. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Edisi V. Jakarta Pusat: Interna Publishing; 2010.
5. Sustrani, Lanny, Syamsir Alam, Iwan Hadibroto. *Diabetes*. Jakarta: PT. Gramedia Pustaka Utama; 2006.
6. Sidartawan Soegondo. *Hidup Secara Mandiri dengan Diabetes Melitus Kencing Manis Sakit Gula..* Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2008
7. Slamet Suyono. *Diabetes Melitus di Indonesia*. Dalam: Sudoyo. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Edisi V. Jakarta Pusat: Interna Publishing; 2010.
8. Kertia, Nyoman, Heribertus Gunadi, Deshinta Putri Mulya. *Penggunaan Obat Herbal Dalam Praktek Klinis*. Yogyakarta: Tim Kedokteran Herbal Fakultas Kedokteran Universitas Gajah Mada.
9. Departemen Kesehatan RI. *Farmakope Indonesia*. Edisi 4. Jakarta: Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan; 1995.
10. Averrhoa blimbi. Wikipedia. [Internet]. 2008 [ cited 2011 Desember 10]. Available from: [http://en.wikipedia.org/wiki/Averrhoa\\_blimbi](http://en.wikipedia.org/wiki/Averrhoa_blimbi)
11. Pushparaj, Peter Natesan *issues of Evaluation Of The Anti-Diabetic Properties of Averrhoa blimbi in Animals With Experimental Diabetes Mellitus [dissertation]*. Singapore: National University of Singapore; 2004.
12. Kusumadewi, Galuh CandraUji *Efek Penurunan Kadar Glukosa Darah Ekstrak Etanol daun Belimbing Wuluh (Averrhoa blimbi L.) Pada Kelinci Jantan Yang Dibeberi Glukosa [skripsi]*. Surakarta: Universitas Muhammadiyah Surakarta; 2008.

13. Murray R. K., Granner D. K., Mayes P. A., Rodwell V. W. *Biokimia Harper*. Edisi 25. Penerjemah: Andi Hartoko. Jakarta: EGC; 2003
14. Suharti KSuherman. Insulin dan Antidiabetik Oral. Dalam: Gunawan, Sulistia Gan. *Farmakologi dan Terapi*. Edisi 5. Jakarta: Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2009
15. Asman Manaf. Insulin: Mekanisme Sekresi dan Aspek Metabolisme. Dalam: Sudoyo, dkk. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Edisi V. Jakarta Pusat: Interna Publishing; 2010.
16. Vicynthia Tjahjadi. *Mengenal, Mencegah, Mengatasi Silent Killer Diabetes*. Semarang: Pustaka Widayamara; 2010.
17. Karam, John H. Hormon Pankreas & Obat Antidiabetes. Dalam: Katzung, Bertram G. *Farmakologi Dasar dan Klinik 1*. Edisi 8. Jakarta: Salemba Empat; 2002.
18. Soegondo. *Penatalaksanaan Diabetes Mellitus Terpadu*. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2007.
19. Hery Soeryoko. *25 Tanaman Obat Ampuh Penakluk Diabetes Mellitus*. Yogyakarta: C.V ANDI OFFSET; 2011.
20. Joko Suryo. *Rahasia Herbal Penyembuhan Diabetes*. Yogyakarta: Penerbit B First; 2010.
21. Havsteen, Bent H. *The Biochemistry and Medical Significance of The Flavonoids*. Department of Biochemistry, University of Kiel, Olshausenstrasse 40, D-24098 Kiel, Germany. 2002.
22. Pereira, Danielle Fontana et al. Effects of flavonoids on  $\alpha$ -glucosidase activity: Potential targets for glucose homeostasis. 24 Januari 2011.
23. Hery Winarsi. *Isoflavon (Berbagai sumber, sifat, dan manfaatnya pada penyakit degeneratif)*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press; 2006.
24. Saponin. Wikipedia. [Internet]. 2011. [ cited 2011 Desember 10]. Available from: <http://en.wikipedia.org/wiki/Saponin>

25. Yoshikawa, Masayuki, Hisashi Matsuda. Traditional Medicines for Modern Times Antidiabetic Plants: Saponin. CRC Press; 2006.
26. M. Anief. Ilmu Meracik Obat. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press;1997.
27. H. C. Ansel. Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi. Edisi 4. Jakarta: UI Press;1989.
28. Kelompok kerja ilmiah Phyto Medica. Penapisan Farmakologi, Pengujian Fitokimia, dan Pengujian Klinik. Jakarta: Yayasan Pengembangan Obat Bahan Alam Phyto Medica. 1991.
29. Nugroho BA, Puwaningsih E. Pengaruh diet ekstrak rumput laut (*Eucheuma* sp.) terhadap kadar glukosa darah tikus putih (*Rattus norvegicus*) hiperglikemik. Media Medika Indonesia Vol.39 No. 3, 2004
30. Alloxan.Wikipedia.[Internet]. 2008 [cited 2011 Desember 10]. Available from: <http://en.wikipedia.org/wiki/Alloxan>
31. Watkins D, Cooperstein SJ, Lazarow A. Effect of alloxan on permeability of pancreatic islet tissue in vitro.207(2):436-440 [Internet]. 2011 [cited 2011 Desember 10]. Available from: American Journal of Physiology
32. Filipponi P, Gregorio F, Cristallini S, Ferrandina C, Nicoletti I, Santeusano F. Selective impairment of pancreatic A cell suppression by glucose during acute alloxan – induced insulinopenia: in vitro study on isolated perfused rat pancreas.119(1):408-15 [Internet]. 2011 [cited 2011 Desember 10]. Available from: NCBI
33. Szkudelski T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas 50(6):537-46 [Internet]. 2001[cited 2011 Desember 11]. Available from: NCBI
34. Suharmiati. Pengujian bioaktifitas anti diabetes melitus tumbuhan obat. Dalam: Cermin Dunia Kedokteran. No.40. Jakarta: Kalbe Farma; 2003

## LAMPIRAN

### *Lampiran 1*

#### PERHITUNGAN DOSIS

Perhitungan dosis metformin untuk tikus wistar didasarkan dosis terapi per oral yaitu 1 gram per hari untuk manusia. Faktor konversi manusia dengan berat badan 70 kg ke tikus wistar berat 0,2 kg adalah 0,018.

Dosis metformin =  $(0,018 \times 1 \text{ gram}) / 0,2 \text{ kgBB tikus wistar}$

$$= 0,018 \text{ gram} / 0,2 \text{ kgBB tikus wistar}$$

$$= 18 \text{ mg} / 0,2 \text{ kgBB tikus wistar}$$

$$= 9 \text{ mg} / \text{kgBB tikus wistar}$$

$$= 18 \text{ mg} / \text{tikus wistar}$$

*Lampiran 2*

**DOKUMENTASI PENELITIAN**



**Foto 1.** Simplisia Buah Belimbing Wuluh (*Averrhoa blimbi L.*)



**Foto 2.** Induksi Aloksan



**Foto 3.** Pemberian pakan tikus



**Foto 4.** Sonde ekstrak buah belimbing wuluh ( *Averrhoa blimbi* L.)



**Foto 5.** Pengambilan darah tikus untuk diukur kadar glukosa darah



**Foto 6.** Pengukuran kadar glukosa darah

## HASIL OUTPUT SPSS 15.0 FOR WINDOWS

### Case Summaries

Kelompok		pre	post.1	post.2
0,25 g/kgbb	N	5	5	5
	Mean	220.40	186.60	153.00
	Std. Deviation	50.550	54.620	44.928
0,75 g/kgbb	N	5	5	5
	Mean	339.60	272.20	216.40
	Std. Deviation	119.655	110.827	95.186
1,25 g/kgbb	N	5	5	5
	Mean	310.60	204.80	118.00
	Std. Deviation	109.999	81.839	60.171
metformin	N	5	5	5
	Mean	392.20	269.20	110.60
	Std. Deviation	45.669	38.330	12.582
kontrol	N	5	5	5
	Mean	232.60	212.00	198.00
	Std. Deviation	133.603	139.192	144.632
Total	N	25	25	25
	Mean	299.08	228.96	159.20
	Std. Deviation	111.973	91.743	88.384

### Tests of Normality

Kelompok	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk			
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.	
pre	0,25 g/kgbb	.257	5	.200*	.931	5	.606
	0,75 g/kgbb	.302	5	.154	.796	5	.075
	1,25 g/kgbb	.165	5	.200*	.971	5	.883
	metformin	.263	5	.200*	.872	5	.276
	kontrol	.281	5	.200*	.831	5	.142
post.1	0,25 g/kgbb	.296	5	.176	.855	5	.211
	0,75 g/kgbb	.206	5	.200*	.889	5	.351
	1,25 g/kgbb	.120	5	.200*	.997	5	.997
	metformin	.185	5	.200*	.947	5	.717
	kontrol	.254	5	.200*	.821	5	.119
post.2	0,25 g/kgbb	.309	5	.134	.891	5	.363
	0,75 g/kgbb	.190	5	.200*	.946	5	.709
	1,25 g/kgbb	.221	5	.200*	.911	5	.472
	metformin	.213	5	.200*	.899	5	.405
	kontrol	.278	5	.200*	.811	5	.100

\*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

0,25

## T-Test

### Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	pre	220.40	5	50.550	22.607
	post.1	186.60	5	54.620	24.427
Pair 2	post.1	186.60	5	54.620	24.427
	post.2	153.00	5	44.928	20.092
Pair 3	pre	220.40	5	50.550	22.607
	post.2	153.00	5	44.928	20.092

### Paired Samples Correlations

		N	Correlation	Sig.
Pair 1	pre & post.1	5	.990	.001
Pair 2	post.1 & post.2	5	.988	.001
Pair 3	pre & post.2	5	.993	.001

### Paired Samples Test

		Pair 1	Pair 2	Pair 3
		pre - post.1	post.1 - post.2	pre - post.2
Paired Differences	Mean	33.800	33.600	67.400
	Std. Deviation	8.408	12.280	7.829
	Std. Error Mean	3.760	5.492	3.501
	95% Confidence Interval of the Difference			
		Lower	18.352	57.678
		Upper	48.848	77.122
	t	8.989	6.118	19.249
	df	4	4	4
	Sig. (2-tailed)	.001	.004	.000

0,75

**T-Test**

**Paired Samples Statistics**

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	pre	339.60	5	119.655	53.511
	post.1	272.20	5	110.827	49.563
Pair 2	post.1	272.20	5	110.827	49.563
	post.2	216.40	5	95.186	42.568
Pair 3	pre	339.60	5	119.655	53.511
	post.2	216.40	5	95.186	42.568

**Paired Samples Correlations**

		N	Correlation	Sig.
Pair 1	pre & post.1	5	.961	.009
Pair 2	post.1 & post.2	5	.984	.002
Pair 3	pre & post.2	5	.959	.010

**Paired Samples Test**

		Pair 1	Pair 2	Pair 3
		pre - post.1	post.1 - post.2	pre - post.2
Paired Differences	Mean	67.400	55.800	123.200
	Std. Deviation	33.163	24.108	39.028
	Std. Error Mean	14.831	10.781	17.454
	95% Confidence Interval of the Difference	Lower 26.222 Upper 108.578	25.866 85.734	74.740 171.660
	t	4.545	5.176	7.059
	df	4	4	4
	Sig. (2-tailed)	.010	.007	.002

1,25

**T-Test**

**Paired Samples Statistics**

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	pre	310.60	5	109.999	49.193
	post.1	204.80	5	81.839	36.600
Pair 2	post.1	204.80	5	81.839	36.600
	post.2	118.00	5	60.171	26.909
Pair 3	pre	310.60	5	109.999	49.193
	post.2	118.00	5	60.171	26.909

**Paired Samples Correlations**

		N	Correlation	Sig.
Pair 1	pre & post.1	5	.980	.003
Pair 2	post.1 & post.2	5	.964	.008
Pair 3	pre & post.2	5	.895	.040

**Paired Samples Test**

		Pair 1	Pair 2	Pair 3
		pre - post.1	post.1 - post.2	pre - post.2
Paired Differences	Mean	105.800	86.800	192.600
	Std. Deviation	34.069	28.778	62.192
	Std. Error Mean	15.236	12.870	27.813
	95% Confidence Interval of the Difference			
		Lower	51.067	115.379
		Upper	122.533	269.821
	t	6.944	6.744	6.925
	df	4	4	4
	Sig. (2-tailed)	.002	.003	.002

## Metformin

### T-Test

**Paired Samples Statistics**

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	pre	392.20	5	45.669	20.424
	post.1	269.20	5	38.330	17.142
Pair 2	post.1	269.20	5	38.330	17.142
	post.2	110.60	5	12.582	5.627
Pair 3	pre	392.20	5	45.669	20.424
	post.2	110.60	5	12.582	5.627

**Paired Samples Correlations**

		N	Correlation	Sig.
Pair 1	pre & post.1	5	.890	.043
Pair 2	post.1 & post.2	5	.357	.555
Pair 3	pre & post.2	5	.508	.382

**Paired Samples Test**

		Pair 1	Pair 2	Pair 3
		pre - post.1	post.1 - post.2	pre - post.2
Paired Differences	Mean	123.000	158.600	281.600
	Std. Deviation	20.940	35.823	40.747
	Std. Error Mean	9.365	16.021	18.223
95% Confidence Interval of the Difference	Lower	96.999	114.120	231.006
	Upper	149.001	203.080	332.194
t		13.134	9.900	15.453
df		4	4	4
Sig. (2-tailed)		.000	.001	.000

**Kontrol**

**T-Test**

**Paired Samples Statistics**

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	pre	232.60	5	133.603	59.749
	post.1	212.00	5	139.192	62.249
Pair 2	post.1	212.00	5	139.192	62.249
	post.2	198.00	5	144.632	64.682
Pair 3	pre	232.60	5	133.603	59.749
	post.2	198.00	5	144.632	64.682

**Paired Samples Correlations**

		N	Correlation	Sig.
Pair 1	pre & post.1	5	.995	.000
Pair 2	post.1 & post.2	5	.998	.000
Pair 3	pre & post.2	5	.999	.000

**Paired Samples Test**

		Pair 1	Pair 2	Pair 3
		pre - post.1	post.1 - post.2	pre - post.2
Paired Differences	Mean	20.600	14.000	34.600
	Std. Deviation	14.673	10.368	13.240
	Std. Error Mean	6.562	4.637	5.921
	95% Confidence Interval of the Difference	Lower Upper	Lower Upper	Lower Upper
		2.381 38.819	1.126 26.874	18.160 51.040
t		3.139	3.019	5.843
df		4	4	4
Sig. (2-tailed)		.035	.039	.004

### Case Summaries

Kelompok		delta (post 1 - pre)	delta (post 2 - post 1)	delta (post 2 - pre)
0,25 g/kgbb	N	5	5	5
	Mean	-33.80	-33.60	-67.40
	Std. Deviation	8.408	12.280	7.829
0,75 g/kgbb	N	5	5	5
	Mean	-67.40	-55.80	-123.20
	Std. Deviation	33.163	24.108	39.028
1,25 g/kgbb	N	5	5	5
	Mean	-105.80	-86.80	-192.60
	Std. Deviation	34.069	28.778	62.192
metformin	N	5	5	5
	Mean	-123.00	-158.60	-281.60
	Std. Deviation	20.940	35.823	40.747
kontrol	N	5	5	5
	Mean	-20.60	-14.00	-34.60
	Std. Deviation	14.673	10.368	13.240
Total	N	25	25	25
	Mean	-70.12	-69.76	-139.88
	Std. Deviation	46.179	56.190	97.157

## Explore

### Kelompok

#### Tests of Normality

Kelompok	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk			
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.	
delta (post 1 - pre)	0,25 g/kgbb	.116	5	.200*	.997	5	.998
	0,75 g/kgbb	.233	5	.200*	.860	5	.227
	1,25 g/kgbb	.256	5	.200*	.941	5	.673
	metformin	.218	5	.200*	.934	5	.623
	kontrol	.321	5	.101	.809	5	.096
delta (post 2 - post 1)	0,25 g/kgbb	.248	5	.200*	.864	5	.245
	0,75 g/kgbb	.280	5	.200*	.907	5	.449
	1,25 g/kgbb	.289	5	.199	.877	5	.294
	metformin	.256	5	.200*	.846	5	.182
	kontrol	.233	5	.200*	.896	5	.389
delta (post 2 - pre)	0,25 g/kgbb	.193	5	.200*	.953	5	.756
	0,75 g/kgbb	.177	5	.200*	.948	5	.722
	1,25 g/kgbb	.222	5	.200*	.927	5	.575
	metformin	.231	5	.200*	.965	5	.841
	kontrol	.252	5	.200*	.949	5	.731

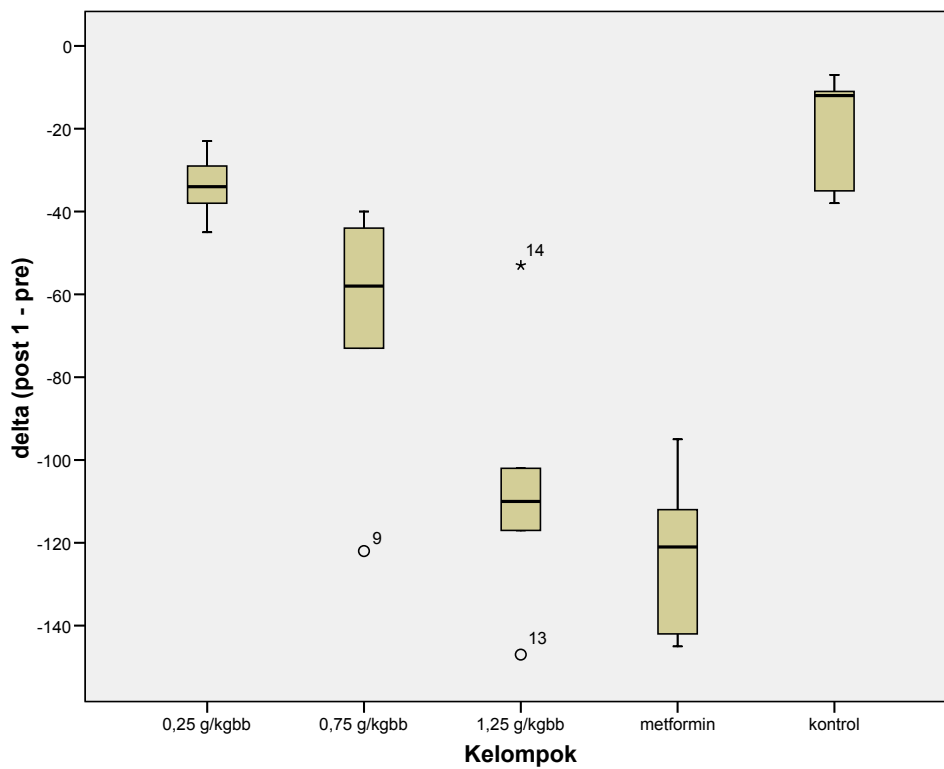
\*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

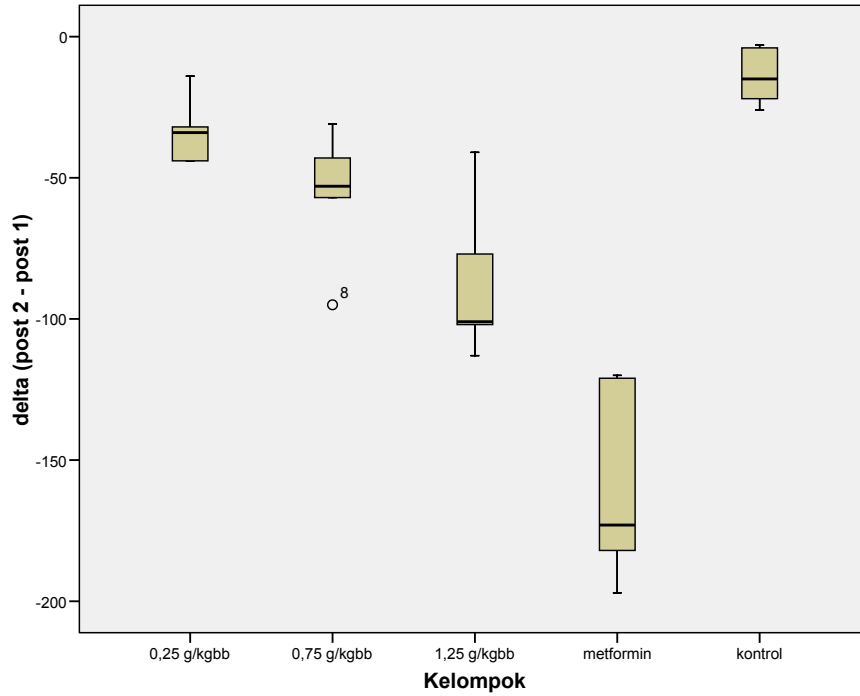
**Test of Homogeneity of Variance**

		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
delta (post 1 - pre)	Based on Mean	1.300	4	20	.304
	Based on Median	.806	4	20	.536
	Based on Median and with adjusted df	.806	4	11.931	.545
	Based on trimmed mean	1.231	4	20	.329
delta (post 2 - post 1)	Based on Mean	3.339	4	20	.030
	Based on Median	1.051	4	20	.406
	Based on Median and with adjusted df	1.051	4	12.284	.421
	Based on trimmed mean	3.221	4	20	.034
delta (post 2 - pre)	Based on Mean	3.186	4	20	.035
	Based on Median	1.554	4	20	.225
	Based on Median and with adjusted df	1.554	4	8.977	.267
	Based on trimmed mean	3.056	4	20	.041

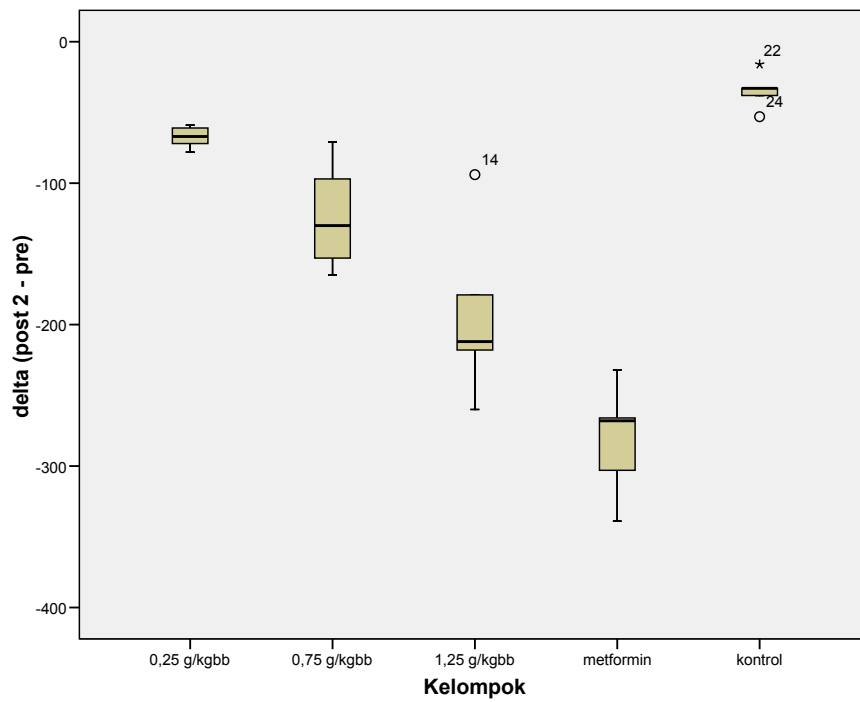
**delta (post 1 - pre)**



### delta (post 2 - post 1)



### delta (post 2 - pre)



## Oneway

### ANOVA

delta (post 1 - pre)

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	39240.640	4	9810.160	16.432	.000
Within Groups	11940.000	20	597.000		
Total	51180.640	24			

## Post Hoc Tests

### Multiple Comparisons

Dependent Variable: delta (post 1 - pre)

Tukey HSD

(I) Kelompok	(J) Kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
0,25 g/kgbb	0,75 g/kgbb	33.600	15.453	.229	-12.64	79.84
	1,25 g/kgbb	72.000*	15.453	.001	25.76	118.24
	metformin	89.200*	15.453	.000	42.96	135.44
	kontrol	-13.200	15.453	.910	-59.44	33.04
0,75 g/kgbb	0,25 g/kgbb	-33.600	15.453	.229	-79.84	12.64
	1,25 g/kgbb	38.400	15.453	.134	-7.84	84.64
	metformin	55.600*	15.453	.014	9.36	101.84
	kontrol	-46.800*	15.453	.046	-93.04	-.56
1,25 g/kgbb	0,25 g/kgbb	-72.000*	15.453	.001	-118.24	-25.76
	0,75 g/kgbb	-38.400	15.453	.134	-84.64	7.84
	metformin	17.200	15.453	.798	-29.04	63.44
	kontrol	-85.200*	15.453	.000	-131.44	-38.96
metformin	0,25 g/kgbb	-89.200*	15.453	.000	-135.44	-42.96
	0,75 g/kgbb	-55.600*	15.453	.014	-101.84	-9.36
	1,25 g/kgbb	-17.200	15.453	.798	-63.44	29.04
	kontrol	-102.400*	15.453	.000	-148.64	-56.16
kontrol	0,25 g/kgbb	13.200	15.453	.910	-33.04	59.44
	0,75 g/kgbb	46.800*	15.453	.046	.56	93.04
	1,25 g/kgbb	85.200*	15.453	.000	38.96	131.44
	metformin	102.400*	15.453	.000	56.16	148.64

\*. The mean difference is significant at the .05 level.

## Homogeneous Subsets

delta (post 1 - pre)

Tukey HSD<sup>a</sup>

Kelompok	N	Subset for alpha = .05			
		1	2	3	4
metformin	5	-123.00			
1,25 g/kgbb	5	-105.80	-105.80		
0,75 g/kgbb	5		-67.40	-67.40	
0,25 g/kgbb	5			-33.80	-33.80
kontrol	5				-20.60
Sig.		.798	.134	.229	.910

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 5.000.

## NPar Tests

### Kruskal-Wallis Test

Ranks

	Kelompok	N	Mean Rank
delta (post 2 - post 1)	0,25 g/kgbb	5	17.00
	0,75 g/kgbb	5	13.20
	1,25 g/kgbb	5	9.40
	metformin	5	3.00
	kontrol	5	22.40
	Total	25	
delta (post 2 - pre)	0,25 g/kgbb	5	17.60
	0,75 g/kgbb	5	12.60
	1,25 g/kgbb	5	8.60
	metformin	5	3.20
	kontrol	5	23.00
	Total	25	

**Test Statistics<sup>a,b</sup>**

	delta (post 2 - post 1)	delta (post 2 - pre)
Chi-Square	20.072	21.859
df	4	4
Asymp. Sig.	.000	.000

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Kelompok

**NPar Tests**

**Mann-Whitney Test**

**Ranks**

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
delta (post 2 - post 1)	0,25 g/kgbb	5	6.80	34.00
	0,75 g/kgbb	5	4.20	21.00
	Total	10		
delta (post 2 - pre)	0,25 g/kgbb	5	7.60	38.00
	0,75 g/kgbb	5	3.40	17.00
	Total	10		

**Test Statistics<sup>b</sup>**

	delta (post 2 - post 1)	delta (post 2 - pre)
Mann-Whitney U	6.000	2.000
Wilcoxon W	21.000	17.000
Z	-1.362	-2.193
Asymp. Sig. (2-tailed)	.173	.028
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.222 <sup>a</sup>	.032 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Kelompok

## NPar Tests

### Mann-Whitney Test

#### Ranks

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
delta (post 2 - post 1)	0,25 g/kgbb	5	7.60	38.00
	1,25 g/kgbb	5	3.40	17.00
	Total	10		
delta (post 2 - pre)	0,25 g/kgbb	5	8.00	40.00
	1,25 g/kgbb	5	3.00	15.00
	Total	10		

#### Test Statistics<sup>b</sup>

	delta (post 2 - post 1)	delta (post 2 - pre)
Mann-Whitney U	2.000	.000
Wilcoxon W	17.000	15.000
Z	-2.200	-2.611
Asymp. Sig. (2-tailed)	.028	.009
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.032 <sup>a</sup>	.008 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Kelompok

## NPar Tests

### Mann-Whitney Test

#### Ranks

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
delta (post 2 - post 1)	0,25 g/kgbb	5	8.00	40.00
	metformin	5	3.00	15.00
	Total	10		
delta (post 2 - pre)	0,25 g/kgbb	5	8.00	40.00
	metformin	5	3.00	15.00
	Total	10		

### Test Statistics<sup>b</sup>

	delta (post 2 - post 1)	delta (post 2 - pre)
Mann-Whitney U	.000	.000
Wilcoxon W	15.000	15.000
Z	-2.619	-2.611
Asymp. Sig. (2-tailed)	.009	.009
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.008 <sup>a</sup>	.008 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Kelompok

## NPar Tests

### Mann-Whitney Test

#### Ranks

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
delta (post 2 - post 1)	0,25 g/kgbb	5	3.60	18.00
	kontrol	5	7.40	37.00
	Total	10		
delta (post 2 - pre)	0,25 g/kgbb	5	3.00	15.00
	kontrol	5	8.00	40.00
	Total	10		

### Test Statistics<sup>b</sup>

	delta (post 2 - post 1)	delta (post 2 - pre)
Mann-Whitney U	3.000	.000
Wilcoxon W	18.000	15.000
Z	-1.991	-2.619
Asymp. Sig. (2-tailed)	.047	.009
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.056 <sup>a</sup>	.008 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Kelompok

## NPar Tests

### Mann-Whitney Test

#### Ranks

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
delta (post 2 - post 1)	0,75 g/kgbb	5	7.00	35.00
	1,25 g/kgbb	5	4.00	20.00
	Total	10		
delta (post 2 - pre)	0,75 g/kgbb	5	7.20	36.00
	1,25 g/kgbb	5	3.80	19.00
	Total	10		

#### Test Statistics<sup>b</sup>

	delta (post 2 - post 1)	delta (post 2 - pre)
Mann-Whitney U	5.000	4.000
Wilcoxon W	20.000	19.000
Z	-1.567	-1.776
Asymp. Sig. (2-tailed)	.117	.076
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.151 <sup>a</sup>	.095 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Kelompok

## NPar Tests

### Mann-Whitney Test

#### Ranks

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
delta (post 2 - post 1)	0,75 g/kgbb	5	8.00	40.00
	metformin	5	3.00	15.00
	Total	10		
delta (post 2 - pre)	0,75 g/kgbb	5	8.00	40.00
	metformin	5	3.00	15.00
	Total	10		

### Test Statistics<sup>b</sup>

	delta (post 2 - post 1)	delta (post 2 - pre)
Mann-Whitney U	.000	.000
Wilcoxon W	15.000	15.000
Z	-2.611	-2.611
Asymp. Sig. (2-tailed)	.009	.009
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.008 <sup>a</sup>	.008 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Kelompok

## NPar Tests

### Mann-Whitney Test

#### Ranks

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
delta (post 2 - post 1)	0,75 g/kgbb	5	3.00	15.00
	kontrol	5	8.00	40.00
	Total	10		
delta (post 2 - pre)	0,75 g/kgbb	5	3.00	15.00
	kontrol	5	8.00	40.00
	Total	10		

### Test Statistics<sup>b</sup>

	delta (post 2 - post 1)	delta (post 2 - pre)
Mann-Whitney U	.000	.000
Wilcoxon W	15.000	15.000
Z	-2.611	-2.619
Asymp. Sig. (2-tailed)	.009	.009
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.008 <sup>a</sup>	.008 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Kelompok

## NPar Tests

### Mann-Whitney Test

#### Ranks

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
delta (post 2 - post 1)	1,25 g/kgbb	5	8.00	40.00
	metformin	5	3.00	15.00
	Total	10		
delta (post 2 - pre)	1,25 g/kgbb	5	7.80	39.00
	metformin	5	3.20	16.00
	Total	10		

#### Test Statistics<sup>b</sup>

	delta (post 2 - post 1)	delta (post 2 - pre)
Mann-Whitney U	.000	1.000
Wilcoxon W	15.000	16.000
Z	-2.611	-2.402
Asymp. Sig. (2-tailed)	.009	.016
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.008 <sup>a</sup>	.016 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Kelompok

## NPar Tests

### Mann-Whitney Test

#### Ranks

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
delta (post 2 - post 1)	1,25 g/kgbb	5	3.00	15.00
	kontrol	5	8.00	40.00
	Total	10		
delta (post 2 - pre)	1,25 g/kgbb	5	3.00	15.00
	kontrol	5	8.00	40.00
	Total	10		

### Test Statistics<sup>b</sup>

	delta (post 2 - post 1)	delta (post 2 - pre)
Mann-Whitney U	.000	.000
Wilcoxon W	15.000	15.000
Z	-2.611	-2.619
Asymp. Sig. (2-tailed)	.009	.009
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.008 <sup>a</sup>	.008 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Kelompok

## NPar Tests

### Mann-Whitney Test

#### Ranks

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
delta (post 2 - post 1)	metformin	5	3.00	15.00
	kontrol	5	8.00	40.00
	Total	10		
delta (post 2 - pre)	metformin	5	3.00	15.00
	kontrol	5	8.00	40.00
	Total	10		

### Test Statistics<sup>b</sup>

	delta (post 2 - post 1)	delta (post 2 - pre)
Mann-Whitney U	.000	.000
Wilcoxon W	15.000	15.000
Z	-2.611	-2.619
Asymp. Sig. (2-tailed)	.009	.009
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.008 <sup>a</sup>	.008 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Kelompok

