

**PENGARUH KOMBINASI EKSTRAK BUAH PARE DAN EKSTRAK BIJI
MAHONI TERHADAP DERAJAT RESISTENSI INSULIN**
**Studi Eksperimental Tikus Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*) yang
diinduksi Streptozotocin**

Skripsi

Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan
Mencapai Gelar Sarjana Kedokteran



Oleh :

Alim Wida Titra Kusuma

30101900013

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG
2023

HALAMAN PERSETUJUAN
PENGARUH KOMBINASI EKSTRAK BUAH PARE DAN EKSTRAK BIJI
MAHONI TERHADAP DERAJAT RESISTENSI INSULIN
(Studi Eksperimental pada Tikus Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*)
yang diinduksi Streptozotocin)

Yang dipersiapkan dan disusun oleh :

Alim Wida Titra Kusuma

30101900013

Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji

Pada tanggal 8 Februari 2023

dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Pembimbing I


Anggota Tim Penguji


dr. Mohamad Riza, M.Si.


dr. Conita Yuniarifa, M.Biomed

Pembimbing II


Suparmi, S.Si., M.Si., Ph.D (ERT)


dr. R. Vito Mahendra Ekasaputra
M.Si.Med. SpB Subsp. BD (K)

Semarang, 8 Februari 2023

Fakultas kedokteran Universitas Islam Sultan Agung

Dekan,



Dr. dr. Setyo Trisnadi, S.H., Sp.KF

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan dibawah ini,

Nama : Alim Wida Titra Kusuma

NIM : 30101900013

Dengan ini menyatakan bahwa karya ilmiah berjudul :

**PENGARUH KOMBINASI EKSTRAK BUAH PARE DAN EKSTRAK BIJI
MAHONI TERHADAP DERAJAT RESISTENSI INSULIN**

Studi Eksperimental pada Tikus Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*) yang
diinduksi Streptozotocin

Adalah benar hasil karya saya dan penuh kesadaran bahwa saya tidak melakukan tindakan plagiasi atau mengambil alih seluruh atau sebagian besar karya tulis orang tanpa menyebutkan sumbernya. Jika saya terbukti melakukan tindakan plagiasi, saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan peraturan yang berlaku.

Semarang, 8 Februari 2023

Yang bertandatangan,

Alim Wida Titra Kusuma

PRAKATA

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Alhamdulillahirrabbi lalamin, puji syukur kehadiran Allah SWT atas semua anugerah dan rahmatNya sehingga penulis dapat menyelesaikan Skripsi dengan judul **“PENGARUH KOMBINASI EKSTRAK BUAH PARE DAN EKSTRAK BIJI MAHONI TERHADAP DERAJAT RESISTENSI INSULIN** Studi Eksperimental pada Tikus Jantan Galur Wistar yang diinduksi Streptozotocin” ini dapat terselesaikan.

Skripsi ini disusun sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Kedokteran (S.Ked) di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang. Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan banyak terima kasih kepada:

1. Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, Sp. KF., SH., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
2. dr. Mohamad Riza, M.Si dan Suparmi, S.Si, M.Si, Ph.D (ERT), selaku dosen pembimbing I dan II yang telah dengan sabar meluangkan waktu dan pikiran untuk mengarahkan dan membimbing penulis hingga terselesaikannya skripsi ini.
3. dr. Conita Yuniarifa, M.Biomed dan dr. R. Vito Mahendra Ekasaputra M.Si.Med, Sp B Subsp. BD (K), selaku dosen penguji I dan II yang telah dengan sabar meluangkan waktu dan pikiran untuk mengarahkan dan membimbing penulis hingga terselesaikannya skripsi ini.

4. Kepala IBL Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung serta staff jajarannya yang telah membantu dan menyediakan tempat untuk penelitian ini dari awal hingga akhir.
5. Kepala dan staff Laboratorium Kimia, Laboratorium Patologi Klinik, Laboratorium Biologi, dan staff Penanganan Hewan Coba Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung yang telah membantu dalam penelitian ini.
6. Kedua orang tua yang saya sayangi dan cintai Papa Prpto Darsono, S.E, dan Mama Lailin Triasmini yang telah memberikan kasih sayang, fasilitas, dukungan dan doa yang tiada henti selama penyusunan skripsi ini.
7. Serta pihak yang tidak bisa saya sebutkan satu per satu yang telah membantu dalam penyelesaian skripsi ini baik secara langsung maupun tidak langsung.

Sebagai akhir kata dari penulis, penulis hanya bisa berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb.

Semarang, 8 Februari 2023

Alim Wida Titra Kusuma

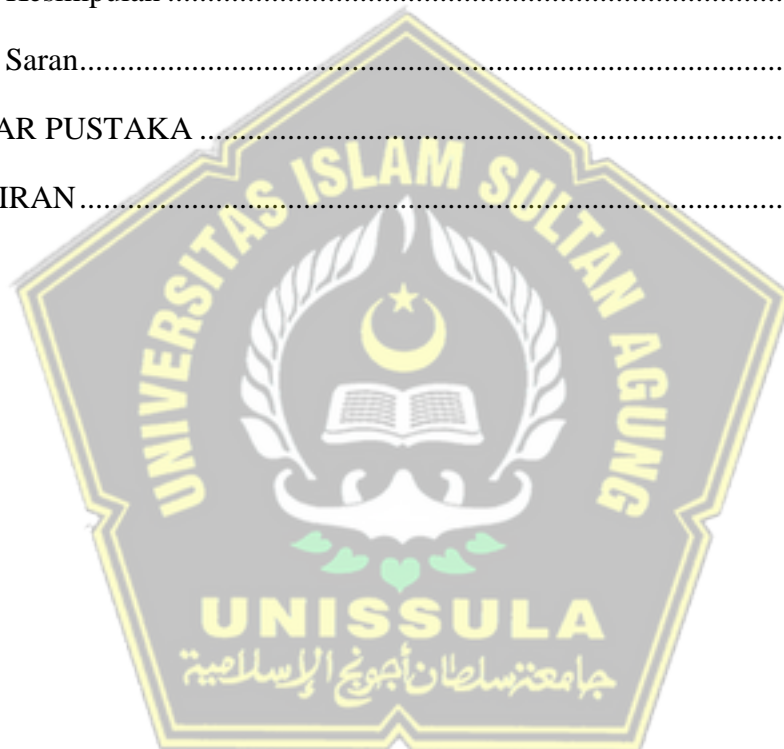
DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
PRAKATA.....	iv
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR SINGKATAN.....	x
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR PERSAMAAN.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
INTISARI.....	xv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	3
1.3. Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1. Tujuan Umum.....	4
1.3.2. Tujuan Khusus.....	4
1.4. Manfaat Penelitian.....	5
1.4.1. Manfaat Teoritis.....	5
1.4.2. Manfaat Praktis.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1. Resistensi Insulin.....	6
2.1.1. Definisi Resistensi Insulin.....	6
2.1.2. Faktor Penyebab Resistensi Insulin.....	6

2.1.3. Pemeriksaan Derajat Resistensi Insulin	7
2.2. Pare (<i>Momordica charantia</i>).....	7
2.2.1. Definisi.....	7
2.2.2. Taksonomi.....	8
2.2.3. Habitat.....	8
2.2.4. Morfologi	8
2.2.5. Kandungan Buah Pare.....	9
2.3. Mahoni (<i>Swietenia mahagoni</i>).....	10
2.3.1. Definisi.....	10
2.3.2. Taksonomi.....	10
2.3.3. Habitat.....	10
2.3.4. Morfologi	11
2.3.5. Kandungan Biji Mahoni.....	11
2.4. Diabetes Melitus.....	12
2.4.1. Definisi.....	12
2.4.2. Patogenesis.....	12
2.4.3. Diagnosis.....	16
2.4.4. Penatalaksanaan	16
2.4.5. Komplikasi	19
2.5. Streptozotocin	19
2.6. Hubungan Kombinasi Ekstrak Pare dan Ekstrak Biji Mahoni terhadap Derajat Resistensi Insulin	20
2.7. Kerangka Teori.....	22
2.8. Kerangka Konsep.....	23
2.9. Hipotesis.....	23

BAB III METODE PENELITIAN.....	24
3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian	24
3.2. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	24
3.2.1. Variabel.....	24
3.2.2. Definisi Operasional.....	24
3.3. Populasi dan Sampel	26
3.4. Instrumen dan Bahan Penelitian.....	27
3.4.1. Instrumen Penelitian.....	27
3.4.2. Bahan Penelitian.....	28
3.5. Cara Penelitian	28
3.5.1. Pemeliharaan Hewan Uji	28
3.5.2. Induksi Streptozotocin	29
3.5.3. Ekstraksi Pare.....	29
3.5.4. Ekstraksi Biji Mahoni	29
3.5.5. Pembuatan Kombinasi Ekstrak Buah Pare dan Biji Mahoni	30
3.5.6. Pembuatan Suspensi Glibenklamid.....	30
3.5.7. Cara Perhitungan Dosis.....	31
3.5.8. Pemberian Perlakuan.....	32
3.5.9. Pengambilan Sampel Darah dan Pembuatan Serum Darah	33
3.5.10. Pemeriksaan Kadar Glukosa Darah Puasa	34
3.5.11. Pemeriksaan Kadar Insulin Puasa	34
3.5.12. Cara Perhitungan Derajat Resistensi Insulin.....	35
3.6. Alur Penelitian	36
3.7. Tempat dan Waktu Penelitian	37
3.7.1. Tempat Penelitian.....	37

3.7.2. Waktu Penelitian	37
3.8. Analisa Hasil	37
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	38
4.1. Hasil Penelitian	38
4.2. Pembahasan.....	40
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	45
5.1. Kesimpulan	45
5.2. Saran.....	47
DAFTAR PUSTAKA	48
LAMPIRAN	51



DAFTAR SINGKATAN

AMPK	: <i>Adenosine Monophosphate-activated Protein Kinase</i>
ANOVA	: <i>Analysis of Variance</i>
ATP	: <i>Adenosine Triphosphate</i>
cAMP	: <i>cyclic Adenosine Monophosphate</i>
DM	: <i>Diabetes Melitus</i>
ELISA	: <i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i>
FFA	: <i>Free fatty acid</i>
HOMA-IR	: <i>Homeostatic Model Assessment Insuline Resistance</i>
IBL	: <i>Integrated Biomedical Laboratory</i>
IGF-1	: <i>Insulin Growth Factor-1</i>
IRS 1-4	: <i>Insulin Receptor Substrat 1-4</i>
GDS	: <i>Gula Darah Sewaktu</i>
GDP	: <i>Gula Darah Puasa</i>
GDPP	: <i>Gula Darah Post Prandial</i>
GLP-1	: <i>Glucagon Like Peptide-1</i>
GLUT	: <i>Glucose Transporter</i>
GOD-PAP	: <i>Glucose Oxidase Peroxidase Aminoantypirin</i>
HbA1C	: <i>Hemoglobin A1C</i>
KEMENKES	: <i>Kementerian Kesehatan</i>
Na-CMC	: <i>Natrium-Carboxymethyle</i>
PERKENI	: <i>Perhimpunan Endokrinologi Indonesia</i>
SGLT-1	: <i>Sodium Glucose Co-Transporter 1</i>
SGLT-2	: <i>Sodium Glucose Co-Transporter 2</i>
STZ	: <i>Streptozotocin</i>
SUR-1	: <i>Sulfonylurea receptor-1</i>
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1.	Buah Pare	9
Gambar 2.2.	Biji Mahoni	11
Gambar 2.3.	<i>The Egregious Eleven</i>	13
Gambar 2.4.	Kerangka Teori Penelitian.....	22
Gambar 2.5.	Kerangka Konsep Penelitian	23
Gambar 3.1.	Alur Penelitian	36
Gambar 4.1.	Rerata Derajat Resistensi Insulin Puasa Tikus.....	38



DAFTAR PERSAMAAN

Persamaan 1. Rumus HOMA-IR.....7
Persamaan 2. Rumus Federer26



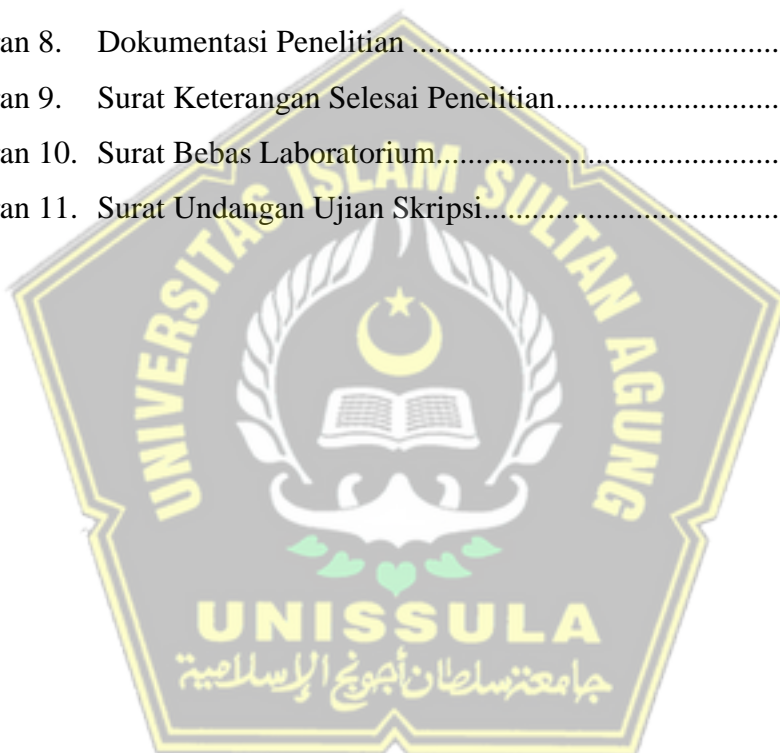
DAFTAR TABEL

Tabel 4.1.	Hasil Uji Normalitas dan Homogenitas	39
Tabel 4.2.	Hasil Uji <i>One Way</i> ANOVA	39
Tabel 4.3.	Hasil Uji <i>Post Hoc</i> LSD	40



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Data Kadar Glukosa Darah Puasa antar Kelompok.....	50
Lampiran 2.	Data Kadar Insulin Puasa antar Kelompok	52
Lampiran 3.	Data Rerata Derajat Resistensi Insulin antar Kelompok.....	53
Lampiran 4.	Hasil Uji <i>Shapiro Wilk</i> dan <i>Levene Test</i>	54
Lampiran 5.	Hasil Uji <i>One Way ANOVA</i> dan <i>Post Hoc LSD</i>	55
Lampiran 6.	Surat Ijin dan Persetujuan Penelitian	56
Lampiran 7.	Ethical Clearance	57
Lampiran 8.	Dokumentasi Penelitian	58
Lampiran 9.	Surat Keterangan Selesai Penelitian.....	63
Lampiran 10.	Surat Bebas Laboratorium.....	64
Lampiran 11.	Surat Undangan Ujian Skripsi.....	65



INTISARI

Derajat resistensi insulin ialah derajat sensitivitas jaringan terhadap insulin. Buah pare memiliki aktivitas hipoglikemik dan kandungan antioksidan biji mahoni berfungsi memperbaiki sel β pankreas, akan tetapi kombinasi ekstrak dari keduanya belum pernah diteliti. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh kombinasi ekstrak buah pare dan biji mahoni terhadap derajat resistensi insulin pada tikus jantan galur wistar yang diinduksi streptozotocin.

Penelitian eksperimental dilakukan selama 24 hari menggunakan rancangan *post test only control group design*. Sebanyak 30 ekor tikus dibagi 5 kelompok. Seluruh kelompok diinduksi streptozotocin kecuali kelompok KN. Dosis kombinasi kelompok P1 yaitu ekstrak pare 11,8 mg/200 g BB dan ekstrak biji mahoni 30 mg/200 g BB. Dosis kelompok P2 yaitu ekstrak pare 5,9 mg/200 g BB dan ekstrak biji mahoni 15 mg/200 g BB. Pada kelompok K(+) tikus diberikan glibenklamid 0.09 mg/200gramBB tikus. Pada hari ke 25 pengambilan sampel darah dari sinus orbitalis, pengukuran kadar GDP metode GOD-PAP, dan kadar insulin dengan ELISA. Derajat resistensi insulin dihitung berdasarkan rumus HOMA-IR.

Hasil uji *One Way ANOVA* menunjukkan kombinasi ekstrak buah pare dan biji mahoni berpengaruh terhadap derajat resistensi insulin ($p < 0,05$). Hasil uji *post hoc* LSD menunjukkan kombinasi ekstrak buah pare dan mahoni berbeda bermakna ($p > 0,05$).

Kesimpulan bahwa kombinasi ekstrak buah pare dan ekstrak biji mahoni berpengaruh menurunkan derajat resistensi insulin pada tikus jantan galur wistar yang diinduksi streptozotocin. Hasil penelitian ini diharapkan dapat dijadikan sebagai dasar alternatif pemanfaatan kedua tanaman tersebut sebagai antidiabetes.

Kata Kunci : pare, mahoni, resistensi insulin, kadar glukosa

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) disebut sebagai penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia akibat disfungsi sel β pankreas dan atau resistensi insulin (Fatimah, 2015). Resistensi insulin ditentukan dengan rumus HOMA-IR. Apabila nilai HOMA-IR $\geq 2,5$, maka diartikan resistensi insulin (Cho *et al.*, 2019). Pada kondisi kurangnya produksi insulin oleh sel β pankreas dan terjadinya resistensi insulin mengakibatkan *uptake* glukosa darah minimal, sehingga tubuh mengalami hiperglikemia (Kemenkes RI, 2020). Hiperglikemia yang berkepanjangan pada DM dapat menyebabkan berbagai macam penyakit komplikasi diantaranya gangguan vaskular dan neuropati diabetikum. Oleh sebab itu, terapi DM ditujukan untuk menurunkan kadar glukosa darah dan meningkatkan sensitivitas insulin salah satunya dengan obat antidiabetik oral seperti glibenklamid (Sadiku *et al.*, 2019; Perkeni, 2021).

Glibenklamid menstimulasi sekresi adiponektin yaitu mediator insulin pada jaringan perifer yang diperantarai reseptor PPAR γ dan meningkatkan sekresi insulin dengan depolarisasi sel β pankreas melalui *ATP-dependent potassium channel* dan mengaktivasi glikogen fosforilase, kemudian meningkatkan glikolisis di hepar yang mengakibatkan penurunan glukosa darah terjadi secara cepat, akan tetapi glibenklamid dilaporkan memiliki

beberapa efek samping (Aster, 2013; Gumantara dan Oktarlina, 2017; Sadiku *et al.*, 2019). Putra *et.al* (2017) melaporkan bahwa 15,79% konsumen glibenklamid mengalami hipoglikemi yang ditandai dengan keluhan berupa rasa lemas, pucat, berkeringat, dan berdebar. Hal ini mengakibatkan sebagian besar penderita DM memilih penggunaan obat tradisional karena relatif murah, praktis, dan sedikit menimbulkan efek negatif, sehingga dinilai aman (Emilda *et.al*, 2017). Adapun tanaman obat yang dapat digunakan sebagai antidiabetes adalah pare dan mahoni (Puspitasari dan Choerunisa 2021; Widiyasari *et.al*, 2021).

Pare (*Momordica charantia*) merupakan tanaman herbal yang mengandung flavonoid, senyawa polipeptida-p insulin yang memiliki komponen menyerupai sulfonilurea, karantin, dan alkaloid dalam pare dilaporkan dapat menurunkan kadar glukosa darah (Padang *et.al*, 2020; Puspitasari dan Choerunisa, 2021). Ekstrak pare dengan dosis 300 mg/kg BB tikus per oral selama 21 hari menyebabkan penurunan glukosa darah puasa sebesar 44,24% (Saifi *et.al*, 2014). Penelitian lain oleh (Adnyana *et.al*, 2017) melaporkan bahwa pemberian per oral ekstrak pare dosis 59 mg/kg BB selama 14 hari efektif menurunkan kadar glukosa darah sewaktu tikus. Penelitian ini membuktikan bahwa pemberian pare dengan dosis yang rendah mampu menurunkan sebesar 56% dari kadar glukosa darah sewaktu (Adnyana *et.al*, 2017).

Mahoni (*Swietenia mahagoni*) mengandung flavonoid yang dilaporkan berperan sebagai antioksidan untuk memperbaiki jaringan pankreas dan

menghambat proses inflamasi (Fauzia *et.al*, 2016). Aktivitas antioksidan biji mahoni bekerja dengan cara menangkap radikal bebas, sehingga infiltrasi sel mononuklear ke dalam jaringan pankreas pada proses fagositosis sel β pankreas berkurang. Pada kondisi ini menyebabkan menurunnya proses inflamasi, sehingga produksi TNF- α menurun dan terjadi perbaikan sel β pankreas (Fauzia *et.al*, 2016). Widiyanti *et.al* (2021) melaporkan bahwa ekstrak mahoni dosis 280 mg/kg BB terbukti efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah pada mencit putih yang diinduksi aloksan. Pramushinta (2019) telah meneliti pengaruh kombinasi ekstrak daun sambung nyawa (*Gynura procumbens*) dosis 150 mg/kg BB dan ekstrak biji mahoni (*Swietenia mahagoni*) dosis 150 mg/kg BB terhadap penurunann kadar glukosa darah.

Ekstrak buah pare dan biji mahoni efektif menurunkan kadar glukosa darah, sehingga berpotensi sebagai obat tradisional asli Indonesia untuk mengatasi DM, akan tetapi pengaruh kombinasi keduanya terhadap derajat resistensi insulin belum pernah diteliti. Berdasarkan uraian diatas, penelitian ini bertujuan menguji pengaruh pemberian kombinasi ekstrak buah pare dan ekstrak biji mahoni terhadap derajat resistensi insulin pada tikus yang diinduksi streptozotocin.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah terdapat pengaruh kombinasi ekstrak buah pare dan ekstrak biji mahoni terhadap derajat resistensi insulin pada tikus yang diinduksi streptozotocin?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh pemberian kombinasi ekstrak buah pare (*Momordica charantia*) dan ekstrak biji mahoni (*Swietenia mahagoni*) terhadap derajat resistensi insulin pada tikus yang diinduksi streptozotocin.

1.3.2. Tujuan Khusus

1.3.2.1. Mengetahui derajat resistensi insulin pada tikus normal yang diberikan pakan standar dan aquades *ad libitum*.

1.3.2.2. Mengetahui derajat resistensi insulin pada tikus DM yang diberikan pakan standar dan aquades *ad libitum*.

1.3.2.3. Mengetahui pengaruh kombinasi ekstrak buah pare (*Momordica charantia*) 11,8 mg/200 g BB tikus dan ekstrak biji mahoni (*Swietenia mahagoni*) 30 mg/200 g BB tikus terhadap derajat resistensi insulin pada tikus DM.

1.3.2.4. Mengetahui pengaruh kombinasi ekstrak buah pare (*Momordica charantia*) 5,9 mg/200 g BB tikus dan ekstrak biji mahoni (*Swietenia mahagoni*) 15 mg/200 g BB tikus terhadap derajat resistensi insulin pada tikus DM.

1.3.2.5. Mengetahui derajat resistensi insulin pada tikus DM yang diberikan glibenklamid.

1.3.2.6. Mengetahui perbedaan derajat resistensi insulin antar kelompok perlakuan.

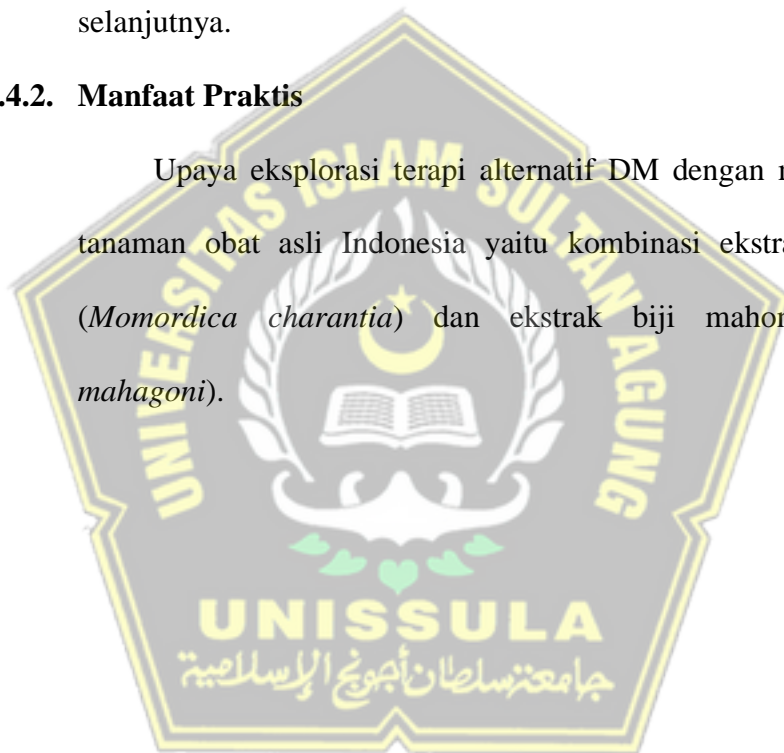
1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

Memberikan informasi ilmiah tentang efek hipoglikemik kombinasi ekstrak buah pare (*Momordica charantia*) dan ekstrak biji mahoni (*Swietenia mahagoni*) terhadap derajat resistensi insulin. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi kajian penelitian selanjutnya.

1.4.2. Manfaat Praktis

Upaya eksplorasi terapi alternatif DM dengan memanfaatkan tanaman obat asli Indonesia yaitu kombinasi ekstrak buah pare (*Momordica charantia*) dan ekstrak biji mahoni (*Swietenia mahagoni*).



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Resistensi Insulin

2.1.1. Definisi Resistensi Insulin

Resistensi insulin merupakan penurunan respon jaringan perifer terhadap insulin oleh jaringan target, oleh karena itu ambilan glukosa di otot, glikolisis, dan oksidasi lemak di hepar menurun (Aster, 2013).

2.1.2. Faktor Penyebab Resistensi Insulin

2.1.2.1. Peningkatan *Free Fatty Acids* (FFA)

Kadar trigliserida intrasel dapat mengalami peningkatan di jaringan otot dan hepar yang terjadi pada kondisi obesitas. Peningkatan FFA berpotensi menghambat persinyalan insulin (Aster, 2013).

2.1.2.2. Inflamasi

Lingkungan inflamasi yang permisif berakibat memicu resistensi insulin dan disfungsi sel β pankreas. FFA yang berlebih di dalam makrofag dan sel β dapat mengikat *inflammasome* yang merupakan suatu kompleks sitoplasmik multiprotein yang mengakibatkan sekresi interleukin IL-1 β . IL-1 β dilepaskan ke dalam sirkulasi dan menuju target utama aktivitas insulin untuk meningkatkan resistensi insulin (Aster, 2013).

2.1.2.3. Peran Adipokin

Adipokin merupakan sitokin proinflamasi yang disekresi oleh jaringan adiposit. Hal ini mengakibatkan jaringan adiposit dapat melepaskan sitokin proinflamasi lainnya ke dalam sirkulasi sebagai respon terhadap FFA berlebih yang memicu peningkatan resistensi insulin perifer (Aster, 2013).

2.1.3. Pemeriksaan Derajat Resistensi Insulin

Pemeriksaan derajat resistensi insulin dapat dilakukan menggunakan suatu metode perhitungan yaitu *Homeostatic Model Assessment-Insulin Resistance* (HOMA-IR) (Afandi dan Marpaung, 2019). HOMA-IR bertujuan untuk mengukur tingkat resistensi jaringan terhadap insulin dengan cara kalkulasi antara kadar insulin puasa dengan kadar glukosa darah puasa (GDP) melalui rumus HOMA-IR seperti contoh persamaan (2.1) (Cho *et al.*, 2019). Nilai normal HOMA-IR yaitu <2,5, sehingga apabila didapatkan nilai $\geq 2,5$ dapat diartikan terdapat resistensi insulin (Cho *et al.*, 2019).

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Insulin puasa} \times \text{Glukosa puasa}}{405} \quad (2.1)$$

2.2. Pare (*Momordica charantia*)

2.2.1. Definisi

Pare (*Momordica charantia*) diketahui bagian dari tanaman herbal yang tumbuh di daerah tropis baik secara liar maupun

dibudidayakan. Pare termasuk tanaman merambat yang dapat mencapai ketinggian 5 m. Pare memiliki buah berbentuk lonjong yang bermanfaat untuk kesehatan terutama signifikan dalam terapi diabetes melitus (Susanti *et.al*, 2021).

2.2.2. Taksonomi

Kingdom	: <i>Plantae</i>
Divisi	: <i>Spermatophyta</i>
Subdivisi	: <i>Angiospermae</i>
Kelas	: <i>Dicotyledonae</i>
Ordo	: <i>Cucurbitales</i>
Famili	: <i>Cucurbitaceae</i>
Genus	: <i>Momordica</i>
Spesies	: <i>Momordica charantia</i>

2.2.3. Habitat

Pare dapat bertahan hidup pada aneka jenis tanah dengan ketinggian 1.500 mdpl. Pare dapat tumbuh optimal dengan pH tanah berkisar 5-6 yang kaya akan unsur hara (Susanti *et.al*, 2021).

2.2.4. Morfologi

Pare (*Momordica charantia*) memiliki batang yang kusut, daun menggantung dengan permukaan kasar dengan jari bergerigi, dan memiliki buah berbentuk lonjong. Daun yang dimiliki berwarna hijau muda pada bagian atas dan hijau tua pada bagian bawah. Bunga pare terdiri dari dua jenis yaitu bunga jantan dan bunga betina yang

memiliki tangkai sepanjang 5-7 cm. Permukaan pada buah pare terdapat penonjolan kecil yang tidak beratur, bagian ujung meruncing tumpul (Gambar 2.1.) dan di dalamnya terdapat biji yang berwarna coklat kekuningan (Susanti *et.al*, 2021).



Gambar 2.1. Buah pare (*Momordica charantia*) (Foto: Dokumentasi Pribadi, 2022)

2.2.5. Kandungan Buah Pare (*Momordica charantia*)

Buah pare (*Momordica charantia*) mengandung mineral, vitamin, dan antioksidan (Bahagia *et.al*, 2018). Polifenol, flavonoid, saponin, dan vitamin C pada buah pare terbukti sebagai antioksidan. Senyawa polipeptida-p insulin, charantin, dan lektin dalam buah pare (*Momordica charantia*) terbukti dapat menurunkan kadar glukosa darah. Efek hipoglikemik pada buah pare terjadi melalui penghambatan glukoneogenesis di hepar, mengurangi stress oksidatif, *protector* bagi sel β pankreas, dan mampu meningkatkan sensitivitas insulin (Puspitasari dan Choerunisa, 2021).

2.3. Mahoni (*Swietenia mahagoni*)

2.3.1. Definisi

Mahoni ialah tanaman dari daerah tropis. Mahoni dibagi menjadi dua berdasarkan jenisnya yaitu mahoni daun lebar (*Swietenia macrophylla*) dan mahoni daun sempit (*Swietenia mahagoni*) (Ahmad *et al.*, 2019). Mahoni berdaun sempit (*Swietenia mahagoni*) digunakan sebagai tanaman obat di India, beberapa negara Afrika, dan Indonesia. Mahoni memiliki fungsi sebagai obat tradisional yang mampu menangani hipertensi, diabetes melitus, dan diare (Sukardiman dan Ervina, 2020).

2.3.2. Taksonomi

Klasifikasi mahoni (*Swietenia mahagoni*) berdasarkan taksonomi sebagai berikut (Ahmad *et al.*, 2019):

Kingdom : *Plantae*
 Divisi : *Magnoliophyta*
 Kelas : *Magnoliopsida*
 Ordo : *Sapindales*
 Famili : *Meliaceae*
 Genus : *Swietenia*
 Spesies : *Swietenia mahagoni* (L.) Jacq.

2.3.3. Habitat

Mahoni (*Swietenia mahagoni*) dapat tumbuh pada tanah yang gersang. Mahoni biasa dijumpai di kawasan hutan jati, tepi jalan, dan

pesisir pantai. Lokasi pembudidayaan yang tepat bagi mahoni yaitu tanah dengan jarak tinggi maksimum 1.500 mdpl dan suhu 11-36 °C (Ahmad *et al.*, 2019).

2.3.4. Morfologi

Mahoni dapat mencapai ketinggian hingga 40 m dengan diameter batang mencapai >100 cm. Panjang daun berkisar 10-30 cm serta memiliki bunga berukuran kecil pada tiap tangkai. Buah mahoni berbentuk seperti kapsul dengan panjang antara 8-20 cm serta pada bagian dalam terdapat biji yang berbentuk pipih, ujung tebal, dan berwarna kehitaman (Gambar 2.2.). Mahoni memiliki batang bulat, berkayu, terdapat banyak cabang, dan getah (Ahmad *et.al*, 2019).



Gambar 2.2. Biji mahoni (*Swietenia mahagoni*) (Foto: Dokumentasi Pribadi, 2022)

2.3.5. Kandungan Biji Mahoni

Mahoni dikenal sebagai bagian dari tanaman herbal yang mampu mengatasi kadar glukosa darah yang tinggi dan berperan dalam pemulihan jaringan pankreas sehingga terjadi peningkatan sekresi insulin. Bagian yang digunakan sebagai antidiabetes adalah

biji mahoni. Kandungan metabolit sekunder biji mahoni yaitu flavonoid, alkaloid, antraquinon, dan *cardiac glycosides*. Flavonoid bekerja dengan mengikat maupun menetralkan stress oksidatif sehingga terjadi perbaikan jaringan pankreas dan menghambat dari proses inflamasi (Fauzia *et.al*, 2016).

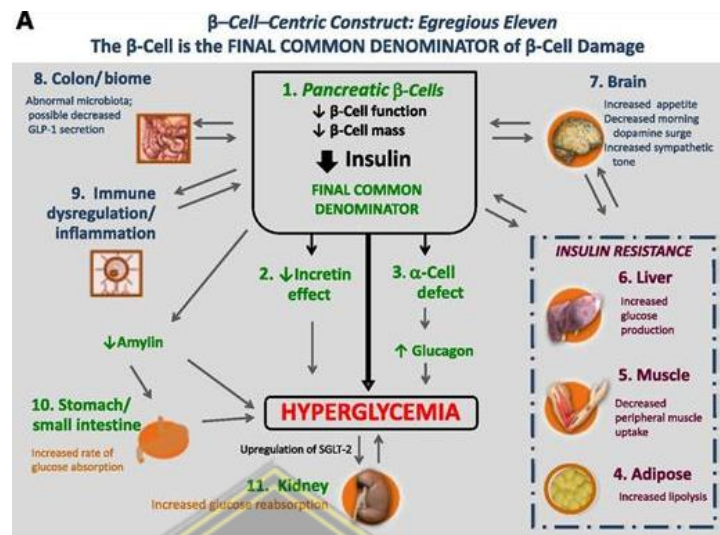
2.4. Diabetes Melitus

2.4.1. Definisi

DM dikenal sebagai penyakit yang dialami selama bertahun-tahun (kronis) berupa gangguan metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia (Kemenkes RI, 2020). Hiperglikemia yang terjadi pada DM disebabkan oleh resistensi perifer terhadap kerja insulin, defisiensi insulin relatif, maupun keduanya (Aster, 2013).

2.4.2. Patogenesis

Gangguan toleransi glukosa pada DM melibatkan peran jaringan lemak, gastrointestinal, sel α pankreas, ginjal, dan otak. Menurut Schwartz (2016) patogenesis DM dikenal sebagai *The Egriious Eleven* sebagaimana disajikan pada Gambar 2.3.



Gambar 2.3. *The Egregious Eleven* (Schwartz *et.al*, 2016)

Patogenesis hiperglikemia pada DM dapat disebabkan oleh sebelas hal, yaitu (Perkeni, 2021):

2.4.2.1. Penurunan Fungsi Sel β Pankreas

Sel β pankreas berfungsi sebagai produksi dan sekresi hormon insulin. Penurunan fungsi sel β pankreas dapat ditemukan pada saat diagnosis DM ditegakkan.

2.4.2.2. Disfungsi Sel α Pankreas

Sel α pankreas berfungsi menghasilkan glukagon.

Peningkatan glukagon dalam plasma terjadi pada saat puasa yang menyebabkan peningkatan kadar glukosa hepar.

2.4.2.3. Resistensi Sel Lemak terhadap Antilipolisis

Peningkatan *free fatty acid* (FFA) dan lipolisis dipicu oleh resistensi sel lemak terhadap antilipolisis dari insulin. Peningkatan FFA merangsang glukoneogenesis dan memicu

resistensi insulin pada otot dan hepar yang mengakibatkan glukosa darah tetap meningkat.

2.4.2.4. Gangguan Fosforilasi Tirosin pada Otot Rangka

Pada DM dapat ditemukan gangguan fosforilasi tirosin yang menghambat transport glukosa dalam sel otot, penurunan oksidasi glukosa, dan penurunan sintesis glikogen.

2.4.2.5. Aktivitas Glukoneogenesis di Hepar

Hiperglikemia dipicu oleh glukoneogenesis di hepar (*hepatic glucose production*). Glukoneogenesis dapat terjadi akibat resistensi insulin berat pada DM.

2.4.2.6. Resistensi Insulin pada Otak

Insulin berfungsi sebagai penekan nafsu makan. Pada DM kondisi resistensi insulin juga terjadi pada otak. Kekurangan asupan glukosa pada otak mengakibatkan otak mengirim sinyal peningkatan nafsu makan. Hal ini menimbulkan *uptake* glukosa berlebih, kemudian menjadi hiperglikemia.

2.4.2.7. Komposisi Mikrobiota

Perubahan komposisi mikrobiota dapat menimbulkan diabetes melitus pada sebagian besar yang mengalami obesitas. Prebiotik dan probiotik diketahui mampu untuk menangani hiperglikemia.

2.4.2.8. Defisiensi *Glucagon Like Peptide-1* (GLP-1) di Usus Halus

GLP-1 merupakan hormon inkretin yang disekresi di usus halus. GLP-1 berfungsi menstimulasi sekresi insulin terhadap asupan makanan. Pada DM dapat ditemukan adanya resistensi GLP-1, sehingga stimulasi sekresi insulin oleh pankreas berkurang.

2.4.2.9. Peningkatan Ekspresi Gen *Sodium Glucose Co-Transporter-2* (SGLT-2) pada Tubulus Proksimal di Ginjal

Ginjal memiliki peran dalam memfiltrasi dan reabsorpsi glukosa. Enzim yang berperan dalam reabsorpsi glukosa yaitu SGLT-2 pada tubulus proksimal dan SGLT-1 pada tubulus *ascenden* dan *descenden*. Pada DM terjadi peningkatan ekspresi gen SGLT-2 yang mengakibatkan ambilan balik glukosa berlebih.

2.4.2.10. Peningkatan Kecepatan Pengosongan Lambung

Peningkatan kadar GDPP pada DM disebabkan oleh penurunan hormon amilin yang mengakibatkan adanya percepatan dari pengosongan lambung serta peningkatan absorpsi glukosa di usus halus.

2.4.2.11. Sistem Imun

Inflamasi derajat rendah yang timbul dikarenakan induksi dari sitokin memiliki kaitan erat dengan patogenesis DM. Inflamasi sistemik derajat rendah memiliki peran untuk

menginduksi stress pada endoplasma akibat adanya peningkatan metabolisme insulin.

2.4.3. Diagnosis

Diabetes melitus (DM) ditegakkan melalui pemeriksaan glukosa darah secara enzimatik dengan plasma darah vena. DM ditegakkan apabila pada pasien usia ≥ 15 tahun bukan dalam kondisi hamil ditemukan kadar glukosa puasa ≤ 126 mg/dl atau kadar glukosa sewaktu < 200 mg/dl atau kadar HbA1C $\geq 6,5\%$ yang terstandarisasi oleh *glychohaemoglobin standardization program* (Kemenkes RI, 2020).

Diagnosis DM pada tikus jantan galur wistar berusia 2 bulan dengan berat berkisar 200 g ditentukan berdasarkan kadar GDP tikus yang dibagi menjadi 3 kondisi, yaitu (Saputra *et.al*, 2018):

2.4.3.1. Diabetik Ringan

Kadar GDP pada diabetik ringan yaitu 150-200 mg/dl.

2.4.3.2. Diabetik Sedang

Kadar GDP pada diabetik sedang yaitu 200-400 mg/dl.

2.4.3.3. Diabetik Berat

Kadar GDP pada diabetik berat yaitu > 400 mg/dl.

2.4.4. Penatalaksanaan

Penatalaksanaan DM berupa terapi non farmakologis dan farmakologis. Terapi non farmakologis yaitu pola hidup sehat yang

meliputi terapi nutrisi medis dan aktivitas fisik (Perkeni, 2021). Penatalaksanaan farmakologis dengan pemberian obat antidiabetes oral. Berikut golongan obat antidiabetes oral (Katzung *et.al*, 2012):

2.4.4.1. Sulfonilurea

Sulfonilurea dibagi menjadi dua yaitu sulfonilurea generasi pertama dan generasi kedua yang berfungsi meningkatkan sekresi insulin. Penggunaan sulfonilurea memiliki efek samping hipoglikemia. Golongan sulfonilurea meliputi tolbutamid, klorpropamid, tolazamide, dan gliburid. Contoh sulfonilurea yaitu glibenklamid.

2.4.4.2. Meglitinid

Meglitinid berperan memodulasi sekresi insulin pada sel β pankreas melalui pengaturan efluks kalium. Efek samping penggunaan meglitinid yaitu hipoglikemia.

2.4.4.3. Turunan D-Fenilalanin

Turunan D-fenilalanin bekerja merangsang pelepasan cepat insulin melalui saluran ATP. Turunan D-fenilalanin spesifik diberikan ketika mengalami hiperglikemia setelah makan.

2.4.4.4. Biguanid

Biguanid berperan dalam penurunan produksi glukosa endogen dengan mengurangi glukoneogenesis pada hepar. Penggunaan obat golongan biguanid dapat memberikan efek

samping berupa gejala pencernaan seperti anoreksia, mual, muntah, diare, dan kembung.

2.4.4.5. Tiazolidinedion

Golongan tiazolidinedion bekerja dengan mengurangi resistensi insulin. Meski demikian, efek samping penggunaan tiazolidinedion yaitu retensi cairan, anemia, dan edema.

2.4.4.6. Inhibitor α -Glukosidase

Inhibitor α -glukosidase berguna untuk mengurangi perubahan disakarida menjadi monoskarida, sehingga dapat mengurangi hiperglikemia setelah makan. Efek samping yang dapat ditimbulkan yaitu gangguan pencernaan.

2.4.4.7. Analog Amilin

Analog amilin berperan dalam pengikatan reseptor amilin, sehingga dapat memperlambat pengosongan lambung. Efek samping analog amilin yaitu mual, anoreksia, hipoglikemia, dan nyeri kepala.

2.4.4.8. Agonis Reseptor GLP-1 (*Glucagon Like Peptide-1*)

Agonis reseptor GLP-1 mampu meningkatkan stimulasi sekresi insulin. Penggunaan agonis reseptor GLP-1 berupa anoreksia, mual, dan pankreatitis.

2.4.5. Komplikasi

Komplikasi ditimbulkan dari DM yang tidak terkontrol dengan baik. Menurut Persatuan Kedokteran Endokrinologi Indonesia (PERKENI) menyebutkan bahwa terdapat dua jenis komplikasi pada DM, yaitu (Fatimah, 2015):

2.4.5.1. Komplikasi Akut

Hipoglikemia adalah kondisi ditemukannya kadar glukosa darah <50 mg/dl yang mengakibatkan pasokan glukosa pada otak berkurang sehingga otak mengalami penurunan fungsi bahkan dapat merusak sel-sel otak. Apabila kondisi kadar glukosa darah yang meningkat secara mendadak dapat memicu kemolakto asidosis, ketoasidosis diabetik, dan koma hiperosmoler non ketotik.

2.4.5.2. Komplikasi Kronik

Komplikasi makrovaskuler berupa penyakit jantung koroner, trombotik otak, gagal jantung kongestif, dan stroke. Komplikasi mikrovaskuler pada DM berupa nefropati, neuropati, dan retinopati diabetikum.

2.5. Streptozotocin (STZ)

STZ adalah radikal bebas yang merupakan salah satu dari senyawa untuk menginduksi diabetes. STZ disintesis oleh *Streptomyces achromogenes*. STZ menyebabkan kerusakan pada sel langerhans, sehingga sekresi insulin menurun. Pemberian STZ dilakukan secara intraperitoneal

atau intravena kemudian STZ melalui GLUT-2 masuk ke dalam sel β -pankreas selanjutnya menyebabkan alkilasi dari DNA. STZ dapat diberikan dengan 2 dosis yaitu dosis tinggi pada tikus berkisar 100-200 mg/kgBB tikus dan dosis rendah sebanyak 20-40 mg/kgBB (Stevani, 2016).

2.5. Hubungan Kombinasi Ekstrak Pare dan Ekstrak Biji Mahoni dengan Derajat Resistensi Insulin

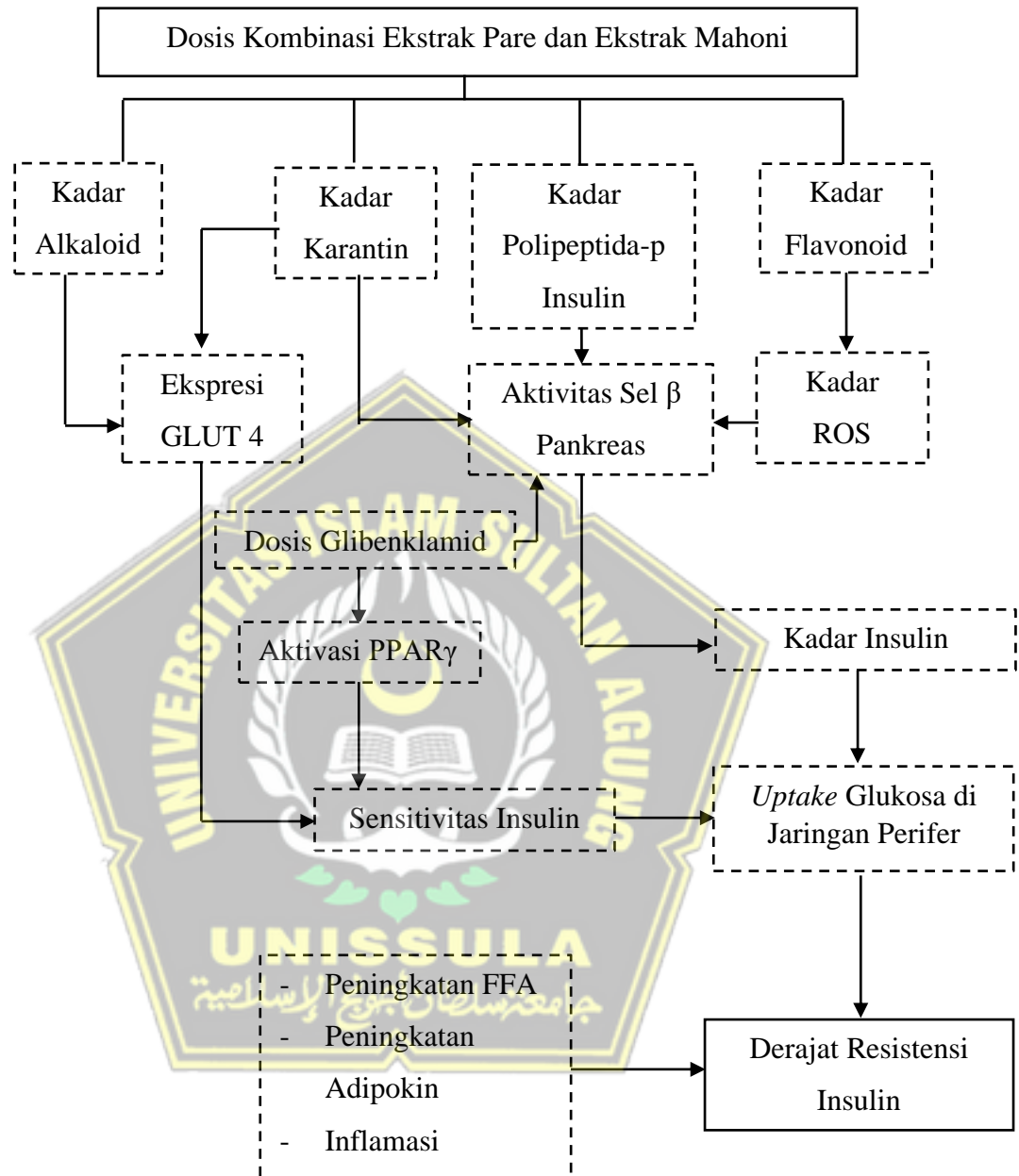
Kandungan karantin dan polipeptida-p insulin yang terdapat pada buah pare diketahui berguna sebagai agen hipoglikemik (Bahagia *et.al*, 2018). Penurunan kadar glukosa darah dapat terjadi melalui proses penghambatan glukoneogenesis di hepar, proteksi sel β -pankreas, peningkatan sensitivitas insulin, dan penurunan stress oksidatif yang timbul dari adanya peran senyawa karantin, peptida, dan alkaloid pada buah pare yang memiliki efek hipoglikemik. Karantin berperan meningkatkan sensitivitas insulin dengan membantu *uptake* glukosa pada otot melalui peningkatan ekspresi GLUT-4 dan IRS-1 di sel hepar, serta meningkatkan pembentukan glikogen melalui aktivasi enzim AMPK (*Adenosine Monophospate-activated Protein Kinase*). Polipeptida-p insulin merupakan protein yang dapat merangsang sel β pankreas untuk sekresi insulin (Kusuma dan Maesaroh, 2020; Puspitasari dan Choerunisa, 2021). Kandungan lain pada buah pare seperti alkaloid memiliki efek hipoglikemik. Alkaloid dapat menurunkan kadar glukosa darah melalui inhibisi absorpsi glukosa pada usus, menstimulasi glikogen, dan

meningkatkan translokasi GLUT-4 (Puspitasari dan Choerunisa, 2021). Alkaloid berperan juga dalam menstimulasi GHRH (*Growth Hormone Releasing Hormone*) pada hipotalamus yang mengakibatkan GH (*Growth Hormone*) di hipofisis mengalami peningkatan, kemudian menstimulasi hepar untuk sekresi IGF-1 (*Insulin-like Growth Factor-1*) yang berefek terhadap penurunan glukosa darah dan glukoneogenesis (Wulandari, 2016).

Biji mahoni diperkaya flavonoid yang memiliki efek antioksidan yang berperan penting dalam pemulihan sel yang mengalami kerusakan akibat radikal bebas melalui proses penurunan oksidator. Perbaikan oleh antioksidan terhadap jaringan pankreas menyebabkan peningkatan sekresi insulin, sehingga glukosa darah akan masuk sel. Flavonoid bekerja dengan menstimulasi *uptake* glukosa pada jaringan perifer (Fauzia *et.al*, 2016).

Mekanisme tersebut mampu menjelaskan hubungan antara pare dan biji mahoni terhadap penurunan kadar glukosa darah melalui perangsangan insulin, peningkatan glikogenesis, penghambatan glukoneogenesis, menurunkan resistensi insulin, dan perbaikan jaringan sel β -pankreas.

2.6. Kerangka Teori

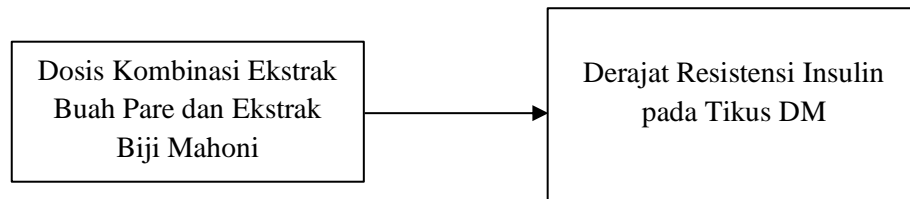


Keterangan :

- : Diteliti
 : Tidak diteliti

Gambar 2.4. Kerangka Teori Penelitian

2.7. Kerangka Konsep



Gambar 2.5. Kerangka Konsep Penelitian

2.8. Hipotesis

Terdapat pengaruh kombinasi ekstrak buah pare dan ekstrak biji mahoni terhadap derajat resistensi insulin pada tikus jantan galur wistar dengan DM.



BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Penelitian berupa eksperimental dengan desain *post test only control group design* yaitu pengamatan terhadap kelompok kontrol dan perlakuan setelah diberi suatu tindakan. Subjek uji yang digunakan adalah tikus jantan galur wistar dengan berat 180-220 g sebanyak 30 ekor yang dibagi secara acak menjadi 5 kelompok perlakuan.

3.2. Variabel dan Definisi Operasional

3.2.1. Variabel

3.2.1.1. Variabel Bebas

Variabel bebas yaitu kombinasi ekstrak buah pare (*Momordica charantia*) dan ekstrak biji mahoni (*Swietenia mahagoni*).

3.2.1.2. Variabel Terikat

Variabel terikat yaitu derajat resistensi insulin.

3.2.2. Definisi Operasional

3.2.2.1. Dosis Ekstrak Pare

Ekstrak pare merupakan ekstrak dari buah pare yang diekstraksi secara maserasi dengan pelarut etanol 70%. Dosis yang digunakan adalah 59 mg/kg BB sesuai dengan dosis efektif untuk menurunkan kadar glukosa darah (Adnyana *et al.*, 2017).

Satuan : mg/kg BB

Skala data : Rasio

3.2.2.2. Dosis Ekstrak Mahoni

Ekstrak mahoni merupakan ekstrak yang terbuat dari biji mahoni secara maserasi dengan pelarut etanol 70%.

Satuan: mg/kgBB

Skala data: Rasio

3.2.2.3. Dosis Kombinasi Ekstrak Pare dan Ekstrak Mahoni

Kombinasi ekstrak pare dan ekstrak mahoni terbuat dari ekstrak kental buah pare dan ekstrak kental biji mahoni, kemudian diletakkan dalam tabung dan ditambahkan aquadest. Selanjutnya dihomogenkan menggunakan *homogenizer*. Dosis kombinasi pertama yaitu ekstrak buah pare 11,8 mg/200 g BB dan biji mahoni 30 mg/200 g BB. Dosis kombinasi kedua yaitu ekstrak buah pare 5,9 mg/200 g BB dan biji mahoni 15 mg/200 g BB.

Satuan: mg/kgBB

Skala data: Rasio

3.2.2.4. Derajat Resistensi Insulin

Derajat resistensi insulin didapatkan dengan rumus HOMA-IR berdasarkan kalkulasi glukosa darah puasa dan insulin puasa.

Glukosa darah puasa diukur dengan metode GOD-PAP (*Glucose Oxidase Peroxidase Aminoantipirin*). Kadar glukosa darah diambil melalui sinus orbita tikus kemudian disentrifuge. Setelah terbentuk supernatan dapat dihitung nilai kadar glukosa darah puasa menggunakan spektrofotometer (Adriawan *et.al*, 2014).

Insulin puasa diukur menggunakan metode *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) kemudian dibaca pada panjang gelombang 450 nm (Kadita *et.al*, 2016).

Rumus yang digunakan dalam perhitungan derajat resistensi insulin yaitu rumus HOMA-IR.

Skala data: Rasio

3.3. Populasi dan Sampel

Populasi penelitian berupa tikus putih jantan galur wistar, kemudian pemeliharaan dilakukan di Laboratorium Fakultas Kedokteran UNISSULA. Pengambilan sampel hewan uji ditentukan dengan ketentuan rumus Federer (3.1) menurut Candrasari *et.al* (2012):

$$\text{Besar Sampel} = (n-1) (t-1) \geq 15 \quad (3.1)$$

t = jumlah kelompok

n = jumlah sampel

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

$$(5-1) (n-1) > 15$$

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

$$4n - 4 > 15$$

$$4n > 19$$

$$n > 4,74$$

Berdasarkan hasil perhitungan besar sampel menggunakan rumus Federer didapatkan 5 ekor tikus pada tiap kelompok, akan tetapi menghindari dari adanya *lost of follow up*, maka pada tiap kelompok ditambahkan 1 ekor, sehingga total keseluruhan tikus yang akan digunakan sebanyak 30 ekor.

Hewan yang digunakan harus memenuhi kriteria berikut :

1. Kriteria Inklusi
 - Usia 2-3 bulan
 - Berat badan 180-220 g
 - Sehat pada penampilan luar:
 - a. Aktif bergerak
 - b. Makan dan minum normal
2. Kriteria Eksklusi
 - Memiliki kelainan anatomis.
3. Kriteria *Drop Out*

Tikus sakit atau tikus mati pada saat penelitian berlangsung.

3.4. Instrumen dan Bahan Penelitian

3.4.1. Instrumen Penelitian

Instrumen yang digunakan yaitu oven, ayakan no 60, gunting, pisau, blender, botol kaca, corong gelas, batang pengaduk, erlenmeyer, timbangan analitik, kertas saring, kain flannel, *vacuum*

rotary evaporator, kandang tikus, spuit injeksi oral, mikropipet, cawan petri, tabung sentrifugasi, eppendorf, mikrohematokrit, vortex, microtip, rak tabung reaksi, spektrofotometer.

3.4.2. Bahan Penelitian

Hewan uji berupa tikus jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*) yang diperoleh dari Peternakan Tikus Putih RAT (*Rattus norvegicus*) dan ASF (*African Soft Fur*) *Blessed Mice Farm* Kelurahan Gabahan, Kecamatan Semarang Tengah, Semarang. Bahan yang digunakan adalah pakan standar tikus, streptozotocin, buah pare, biji mahoni, dan glibenklamid.

Reagen yang digunakan adalah reagen kit GOD-PAP untuk pemeriksaan kadar glukosa darah, *Rat Insuline* ELISA kit, Na CMC 0,5%, etanol 70%, 0,01M buffer sitrat, dan aquadest.

3.5. Cara Penelitian

3.5.1. Pemeliharaan Hewan Uji

Hewan uji coba penelitian sebelum dilakukan randomisasi akan diadaptasi selama 7 hari, sehingga tikus merasa nyaman dan meminimalisir terjadinya stress.

Randomisasi dilakukan pada hari ke 8 setelah tikus melewati masa adaptasi. Tikus dibagi menjadi 5 kelompok yaitu kelompok normal/KN, kontrol negatif/K(-), perlakuan 1/P1, perlakuan 2/P2, dan

kontrol positif/K(+) sebanyak 6 ekor tikus pada tiap kelompok. Pemberian pakan standar dan aquades *ad libitum*.

3.5.2. Induksi Streptozotocin

Induksi STZ dilakukan pada hari ke-8 dosis 40 mg/kg BB tikus yang dilarutkan dalam 0,01M buffer sitrat, kemudian diinjeksi secara intraperitoneal. Pada hari ke-11 dilakukan pemeriksaan glukosa darah sewaktu menggunakan strip glukosa untuk mengetahui kondisi diabetik pada tikus.

3.5.3. Ekstraksi Buah Pare

Ekstraksi buah pare menggunakan metode maserasi dengan kebutuhan buah pare sebanyak 3 kg, kemudian pare dicuci hingga bersih. Pare dipotong menjadi bagian kecil kurang lebih 1-2 cm, kemudian dikeringkan dengan oven. Pare diblender sampai menjadi serbuk. Pengayakan dilakukan untuk mendapatkan tekstur serbuk yang lebih halus. Serbuk buah pare ditimbang, selanjutnya direndam larutan etanol 70%. Rendaman didiamkan 3x24 jam dengan diaduk sesekali. Hasil maserat dilakukan evaporasi dengan *rotary evaporator*. Ekstrak kental buah pare siap digunakan.

3.5.4. Ekstraksi Biji Mahoni

Ekstraksi biji mahoni menggunakan metode maserasi dengan kebutuhan biji mahoni sebanyak 1 kg. Biji mahoni dipotong menjadi bagian kecil, kemudian dikeringkan dengan oven. Biji mahoni diblender sampai menjadi serbuk. Pengayakan dilakukan untuk

mendapatkan tekstur serbuk yang lebih halus. Serbuk biji mahoni ditimbang, selanjutnya direndam larutan etanol 70%. Rendaman didiamkan 3x24 jam dengan diaduk sesekali. Hasil maserat dilakukan evaporasi dengan *rotary evaporator*. Ekstrak kental biji mahoni siap digunakan.

3.5.5. Pembuatan Kombinasi Ekstrak Buah Pare dan Ekstrak Biji

Mahoni

Ekstrak kental buah pare dan biji mahoni disiapkan, kemudian ditimbang menggunakan timbangan analitik. Dosis ekstrak buah pare dan biji mahoni dicampur, selanjutnya dibuat suspensi.

Perhitungan kebutuhan kombinasi ekstrak buah pare dan biji mahoni pada kelompok perlakuan 1/P1 yaitu ekstrak buah pare = $11,8 \text{ mg}/200 \text{ g} \times 14 \text{ hari} \times 6 \text{ ekor} = 991,2 \text{ mg}$ atau 0,99 g dan ekstrak biji mahoni = $30 \text{ mg}/200 \text{ g} \times 14 \text{ hari} \times 6 \text{ ekor} = 2520 \text{ mg}$ atau 2,25 g.

Perhitungan kebutuhan kombinasi ekstrak buah pare dan biji mahoni pada kelompok perlakuan 2/P2 yaitu ekstrak buah pare = $5,9 \text{ mg}/200 \text{ g} \times 14 \text{ hari} \times 6 \text{ ekor} = 495,6 \text{ mg}$ atau 0,495 g dan ekstrak biji mahoni = $15 \text{ mg}/200 \text{ g} \times 14 \text{ hari} \times 6 \text{ ekor} = 1260 \text{ mg}$ atau 1,26 g

3.5.6. Pembuatan Suspensi Glibenklamid

Tablet glibenklamid diambil dengan dosis 5 mg. Glibenklamid digerus hingga menjadi serbuk, kemudia dimasukkan ke dalam erlenmeyer 100 ml. Serbuk suspensi ditambahkan 100 ml larutan Na CMC 0.5% dan dihomogen (Stevani, 2016).

3.5.7. Cara Perhitungan Dosis

3.5.7.1. Dosis Ekstrak Buah Pare

Dosis ekstrak buah pare yang digunakan mengacu pada penelitian sebelumnya yaitu 59 mg/kgBB (Puspitasari, 2021). Dosis untuk 200 gram tikus = $0,2 \text{ kg}/1 \text{ kg} \times 59 \text{ mg/kgBB} = 11,8 \text{ mg}/200 \text{ g BB}$ tikus.

3.5.7.2. Dosis Ekstrak Biji Mahoni

Dosis ekstrak biji mahoni yang digunakan mengacu pada penelitian sebelumnya yaitu 150 mg/kgBB (Pramushinta *et.al*, 2019). Dosis untuk 200 gram tikus = $0,2 \text{ kg}/1 \text{ kg} \times 150 \text{ mg/kgBB} = 30 \text{ mg}/200 \text{ g BB}$ tikus.

3.5.7.3. Dosis Kombinasi Ekstrak Buah Pare dan Ekstrak Biji Mahoni

Pada kelompok perlakuan 1/P1 digunakan dosis efektif kombinasi ekstrak buah pare 11,8 mg/200 g/hari BB tikus dan biji mahoni 30 mg/200 g BB tikus/hari, sedangkan kelompok perlakuan 2/P2 digunakan $\frac{1}{2}$ dari dosis efektif yaitu dosis kombinasi ekstrak buah pare 5,9 mg/200 g BB tikus/hari dan biji mahoni 15 mg/200 g BB tikus/hari.

3.5.7.4. Dosis Glibenklamid

Dosis glibenklamid orang dewasa adalah 5 mg. Dosis tersebut terlebih dahulu dikonversi ke dalam dosis untuk

tikus. Dosis glibenklamid untuk 200 g tikus = $5 \text{ mg} \times 0,018 = 0,09 \text{ mg}/200 \text{ g}$ BB tikus.

3.5.7.5. Dosis Streptozotocin

Dosis STZ pada penelitian ini menggunakan dosis 40 mg/kgBB. Dosis STZ dikonversi ke dalam dosis tikus dengan berat standar 200 g. Dosis STZ = $0,2 \text{ kg} \times 40 \text{ mg}/\text{kgBB} = 8 \text{ mg}/200 \text{ g}$ BB tikus.

3.5.8. Pemberian Perlakuan

3.5.8.1. Perlakuan Kelompok Normal/KN

Tikus diberi pakan standar dan aquadest *ad libitum* hingga akhir penelitian.

3.5.8.2. Perlakuan Kelompok Kontrol Negatif/K(-)

Tikus diberi pakan standar 5-10 g/hari serta aquades selama 7 hari, kemudian diinjeksi STZ 8 mg/200 g BB tikus secara intraperitoneal, kemudian ditunggu selama 3 hari.

Tikus hanya diberikan pakan standar dan aquadest *ad libitum* hingga akhir penelitian.

3.5.8.3. Perlakuan Kelompok P1

Tikus diberikan pakan standar 5-10 g/hari serta aquades selama 7 hari, kemudian diinjeksi STZ sebanyak 8 mg/kgBB tikus secara intraperitoneal, kemudian ditunggu selama 3 hari, setelah itu tikus diberikan suspensi kombinasi

ekstrak pare 11,8 mg/200 g BB dan ekstrak biji mahoni 30 mg/200 g BB menggunakan sonde oral sebanyak 1 ml, aquades, dan pakan standar selama 14 hari.

3.5.8.4. Perlakuan Kelompok P2

Tikus diberikan pakan standar 5-10 g/hari serta aquades selama 7 hari, kemudian diinjeksi STZ sebanyak 8 mg/kgBB tikus secara intraperitoneal, kemudian ditunggu selama 3 hari, setelah itu tikus diberikan suspensi kombinasi ekstrak pare 5,9 mg/200 g BB dan ekstrak biji mahoni 15 mg/200 g BB menggunakan sonde oral sebanyak 1 ml, aquades, dan pakan standar selama 14 hari.

3.5.8.5. Perlakuan Kelompok Kontrol Positif/K(+)

Tikus diberi pakan standar 5-10 gram/hari serta aquades peroral selama 7 hari, kemudian diinjeksi STZ 8 mg/200 g BB tikus secara intraperitoneal, kemudian ditunggu 3 hari. Tikus diberikan suspensi glibenklamid dosis 0,09 mg/kgBB tikus/hari menggunakan sonde oral sebanyak 1 ml, aquades, dan pakan standar selama 14 hari.

3.5.9. Pengambilan Sampel Darah dan Pembuatan Serum Darah Tikus

Pada hari ke-25 dilakukan pengambilan sampel darah tikus melalui vena sinus orbitalis menggunakan mikrohematokrit. Tikus telah dipuasakan selama 8 jam. Sebanyak 3 ml darah ditampung ke dalam tabung *sentrifuge*, kemudian didiamkan 30 menit, selanjutnya

disentrifuge dengan kecepatan 3000 rpm selama 10 menit. Serum diambil menggunakan mikropipet, kemudian ditampung pada *eppendorf* dan diberi label.

3.5.10. Pemeriksaan Kadar Glukosa Darah Puasa

Kadar glukosa darah pada penelitian ini diukur menggunakan metode spektrofotometer. Serum darah tikus diambil sebanyak 10 μL , kemudian masukkan ke dalam masing-masing kuvet. Pipet larutan standar sebanyak 10 μL disiapkan pada 1 kuvet, kemudian diamkan. Spektrofotometer diaktifkan dengan menekan tombol *on*. *Input* program diantaranya yaitu: pemeriksaan glukosa darah, wave length 546 nm, dan metode GOD-PAP kinetik. Reagen GOD-PAP ditambahkan sebanyak 1000 μL ke dalam serum darah tikus dan dihomogenkan. Serum dipindahkan ke dalam kuvet spektrofotometer, selanjutnya hasil dibaca absorbansi sampel dan standar terhadap blanko pada panjang gelombang 546 nm pada spektrofotometer.

3.5.11. Pemeriksaan Kadar Insulin Puasa

Serum darah tikus diambil sebanyak 10 μL serta ditambahkan *enzyme conjugate buffer* 1x sebanyak 100 μL . Larutan dibuang, kemudian ditambahkan 350 μL larutan pencuci. Pencucian dilakukan sebanyak 5 kali. Substrat TMB diberikan sebanyak 200 μL dan selama 15 menit dilakukan inkubasi pada suhu ruang. *Stopsolution* ditambahkan 50 μL , kemudian homogenkan selama 5 detik. Hasil

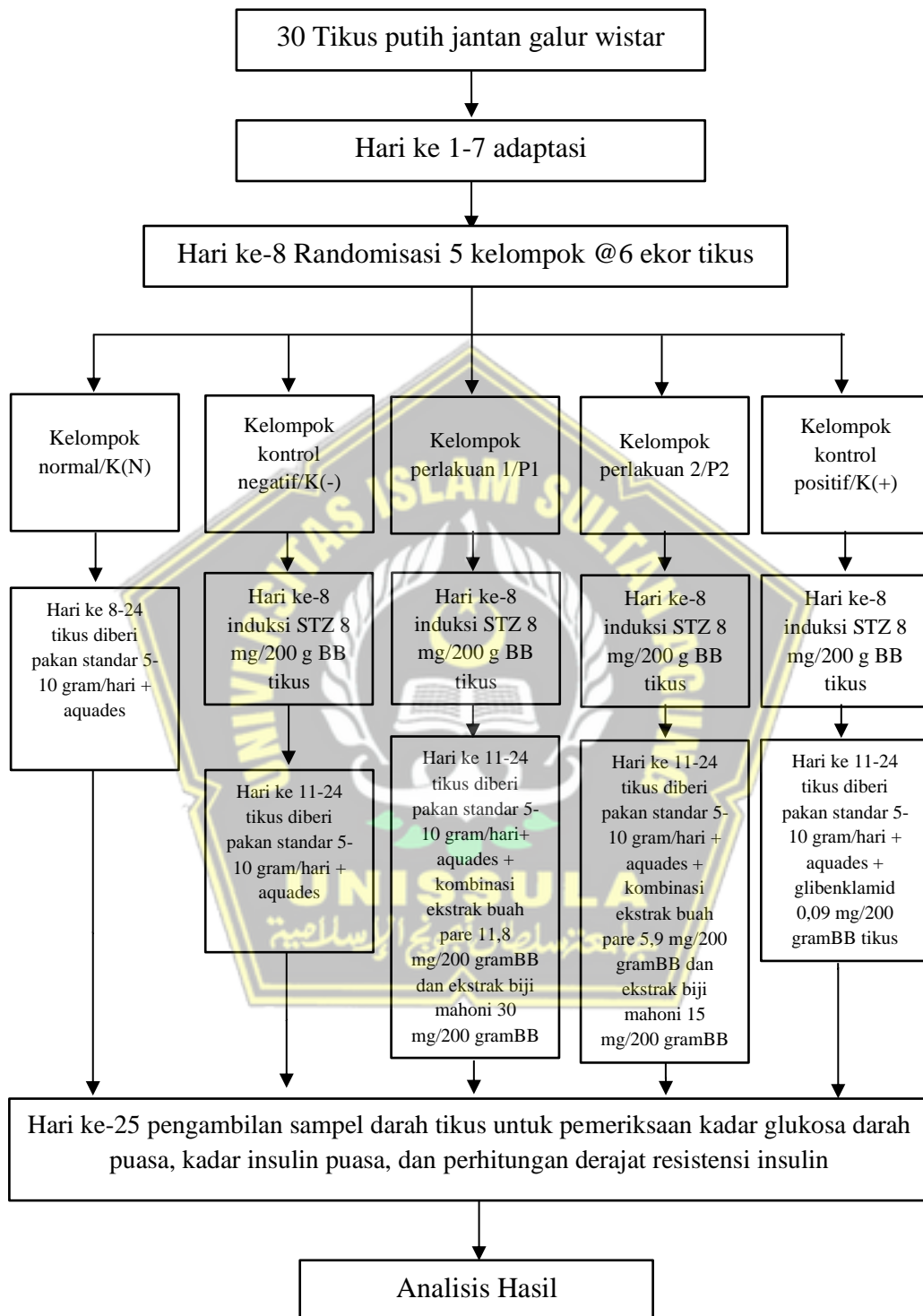
dibaca absorbansinya pada panjang gelombang 450 nm pada spektrofotometer.

3.5.12. Cara Perhitungan Derajat Resistensi Insulin

Derajat resistensi insulin ditentukan menggunakan perhitungan dengan rumus yang berdasarkan pada hasil data kadar glukosa darah puasa dan kadar insulin puasa. Masing-masing data glukosa darah puasa dan insulin puasa dimasukkan ke dalam perhitungan HOMA-IR. Hasil perhitungan kemudian dicatat sebagai hasil derajat resistensi insulin.



3.6. Alur Penelitian



Gambar 3.1. Alur Penelitian

3.7. Tempat dan Waktu Penelitian

3.7.1. Tempat Penelitian

Pembuatan ekstrak buah pare, ekstrak biji mahoni, pemeliharaan hewan coba, pengukuran kadar glukosa darah, dan pengukuran insulin puasa dilakukan di Laboratorium IBL (*Integrated Biomedical Laboratory*) Fakultas Kedokteran UNISSULA.

3.7.2. Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan pada bulan November 2022 hingga bulan Januari 2023.

3.8. Analisa Hasil

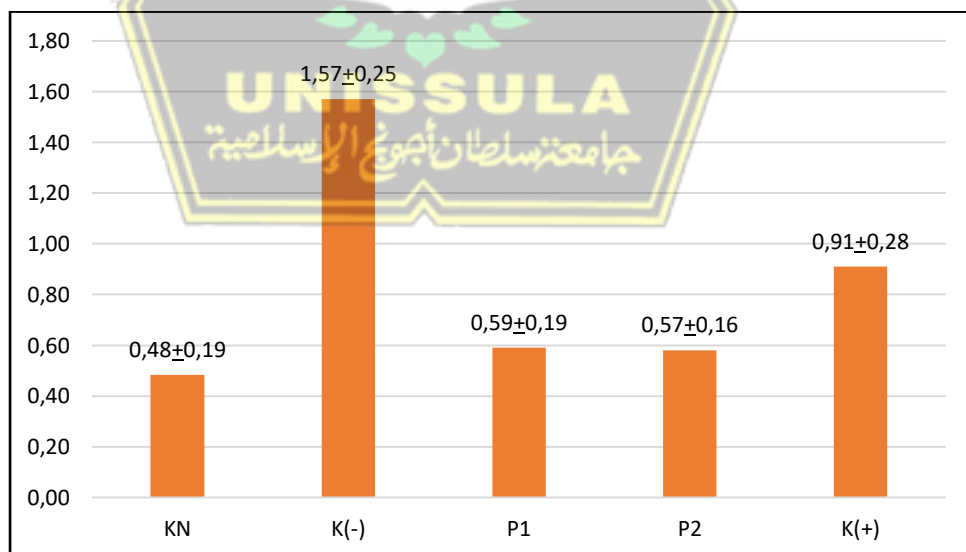
Data dianalisis menggunakan *software* IBM SPSS 26 dengan uji parametrik *One Way* ANOVA yang memiliki syarat berupa data terdistribusi normal, berskala numerik, homogen, dan subjek uji dilakukan randomisasi. Uji normalitas dengan uji *Shapiro Wilk* karena jumlah data sebanyak 25 (≤ 50). Homogenitas diuji dengan *Levene's Test*, selanjutnya dilakukan uji parametrik *One Way* ANOVA dengan *Post Hoc Test Equal Variances Assumed*.

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

Selama pelaksanaan penelitian didapatkan 5 tikus yang mengalami *drop out* disebabkan tikus mati selama penelitian, sehingga jumlah tikus yang dianalisis berjumlah 25 ekor. Hasil rerata derajat resistensi insulin pada tiap kelompok disajikan pada Gambar 4.1. Derajat resistensi insulin pada tikus yang diinduksi STZ pada kelompok kontrol negatif/(K-) lebih tinggi dibandingkan dengan derajat resistensi insulin pada kelompok kontrol normal (KN), kelompok perlakuan 1/P1. Kelompok perlakuan 2/P2, dan kelompok kontrol positif/K(+). Kombinasi pare dan mahoni memiliki rerata derajat resistensi insulin lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol positif/K(+).



Gambar 4.1. Rerata Derajat Resistensi Insulin Tikus

Hasil uji *Shapiro Wilk* menunjukkan bahwa data berdistribusi normal ($p>0,05$) disajikan pada Tabel 4.1. Hasil *Levene Test* menunjukkan bahwa data pada penelitian ini homogen ($p>0,05$) disajikan pada Tabel 4.1. Data yang berdistribusi normal dan homogen dilakukan uji parametrik menggunakan *One Way ANOVA* dengan *Post Hoc Test Equal Variances Assumed*.

Tabel 4. 1. Hasil uji normalitas dan homogenitas

Kelompok	Variabel		
	Derajat Resistensi Insulin	<i>Shapiro Wilk**</i>	<i>Levene Test**</i>
KN	0,48±0,19	0,372	P = 0,701
K(-)	1,57±0,25	0,593	
K(+)	0,91±0,28	0,787	
P1	0,59±0,19	0,200	
P2	0,57±0,16	0,582	

Keterangan : **Normal dan homogen ($p>0,05$); *Shapiro Wilk* dan *Levene Test*

Hasil *One Way ANOVA* disajikan dalam Tabel 4.2 didapatkan nilai $p=0,000$ ($p<0,05$), maka diartikan bahwa terdapat perbedaan bermakna.

Tabel 4. 2. Hasil Uji *One Way ANOVA*

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	3,969	4	0,992	19,796	0,000
Within Groups	1,002	20	0,050		
Total	4,972	24			

Selanjutnya, untuk mengetahui kelompok mana saja yang menunjukkan adanya perbedaan bermakna dilakukan uji *Post Hoc Test Equal Variances*

Assumed berupa uji *Least Significance Different* (LSD). Hasil uji LSD ditampilkan pada Tabel 4.3. Hasil derajat resistensi insulin menunjukkan bahwa kelompok K(-) didapatkan berbeda bermakna dengan kelompok KN, K(+), P1, dan P2 ($p=0,000$). Kelompok P1 dan P2 memiliki rerata derajat resistensi insulin yang berbeda bermakna dengan K(+).

Tabel 4.3. Hasil uji *post hoc* LSD

Kelompok	Rerata Derajat Resistensi Insulin					
	KN	K(-)	K(+)	P1	P2	
KN	0,48±0,19	-	*0,000	*0,007	0,455	0,514
K(-)	1,57±0,25	-	*0,000	*0,000	*0,000	*0,000
K(+)	0,91±0,28	-	-	*0,036	*0,029	-
P1	0,59±0,19	-	-	-	-	0,922
P2	0,57±0,16	-	-	-	-	-

Keterangan : * $P < 0,05$ dinyatakan berbeda bermakna/signifikan

4.2. Pembahasan

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh kombinasi ekstrak buah pare dan biji mahoni terhadap derajat resistensi insulin pada tikus DM. Derajat resistensi insulin merupakan kondisi penurunan sensitivitas jaringan terhadap insulin. Apabila nilai derajat resistensi insulin $\geq 2,5$, maka diartikan adanya kondisi resistensi insulin.

Kelompok KN didapatkan rerata derajat resistensi insulin pada tikus sehat yaitu (0,48±0,19). Rerata derajat resistensi insulin kelompok KN lebih rendah dibandingkan kelompok K(-), P1, P2, dan K(+). Pada kondisi fisiologis glukosa akan berikatan dengan GLUT-2. Glukosa yang berhasil masuk ke dalam sel β pankreas akan mengalami perubahan menjadi glukosa-

6-fosfat, kemudian menjadi asam piruvat, dan menghasilkan ATP yang selanjutnya mempengaruhi penutupan kalium *channel*. Kalium di dalam sel akan memicu terbukanya kalsium *channel*, sehingga kalsium dapat masuk ke dalam sel. Hal ini mengakibatkan stimulasi sekresi insulin, c-peptida, amilin, dan pro-insulin. Insulin berperan dalam meningkatkan *uptake* glukosa ke dalam jaringan melalui GLUT-4 (Aster, 2013; Rodwel *et.al*, 2015).

Kelompok KN didapatkan berbeda bermakna dengan kelompok P1 dan P2. Hal ini diartikan bahwa pemberian kombinasi ekstrak buah pare dan ekstrak biji mahoni pada kelompok P1 dan P2 memiliki rerata derajat resistensi insulin yang serupa dengan tikus normal. Pemberian kombinasi ekstrak buah pare dan biji mahoni berhasil mencapai standar derajat resistensi insulin.

Kelompok kontrol negatif/K(-) didapatkan rerata derajat insulin lebih tinggi dibandingkan kelompok KN, P1, P2, dan K(+) serta didapatkan berbeda bermakna terhadap seluruh kelompok. Hal ini diartikan bahwa induksi STZ menyebabkan kerusakan pada sel langerhans, sehingga sekresi insulin menurun (Stevani, 2016). STZ melalui GLUT-2 masuk ke dalam sel β pankreas. Hal ini dapat menimbulkan penurunan ekspresi GLUT-2 yang mengakibatkan menurunnya sensitivitas reseptor insulin perifer, sehingga menimbulkan kondisi resistensi insulin dan meningkatkan kadar glukosa darah (Firdaus *et al.*, 2016). Penjelasan tersebut diperkuat dengan penelitian yang dilakukan oleh (Saputra *et.al*, 2018) melaporkan bahwa induksi STZ dapat menimbulkan kondisi hiperglikemia dalam waktu 3 hari dengan rerata

diabetik ringan ($170 \pm 5,3$ mg/dl), diabetik sedang ($315 \pm 7,3$ mg/dl), dan diabetik berat ($410 \pm 8,4$ mg/dl).

Kelompok P1 menunjukkan bahwa pemberian kombinasi ekstrak buah pare dosis 11,8 mg/200 g BB tikus dan biji mahoni dosis 30 mg/200 g BB tikus berpengaruh terhadap derajat resistensi insulin yang diinduksi STZ. Berdasarkan dari uji LSD diketahui bahwa kelompok P1 berbeda bermakna terhadap kelompok K(+). Hal ini disebabkan oleh kandungan flavonoid dan karantin bekerja dengan menstimulasi *uptake* glukosa pada jaringan perifer (Fauzia *et.al*, 2016; Puspitasari dan Choerunisa, 2021). Penelitian ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yaitu pemberian per oral ekstrak pare dosis 59 mg/kg BB dan ekstrak biji mahoni dosis 150 mg/kgBB selama 14 hari efektif menurunkan kadar glukosa darah sewaktu tikus, selain itu juga dilaporkan rerata kadar glukosa darah setelah 21 hari pemberian ekstrak buah pare ($152,80 \pm 4,76$ mg/dl) (Adnyana *et al.*, 2017; Pramushinta, 2019).

Kelompok P2 menunjukkan bahwa pemberian kombinasi ekstrak buah pare dosis 5,9 mg/200 g BB tikus dan biji mahoni dosis 15 mg/200 g BB tikus berpengaruh terhadap derajat resistensi insulin. Pada kelompok P2 didapatkan rerata derajat resistensi insulin yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok P1. Hal ini dapat diartikan bahwa hanya dengan setengah dosis efektif dari dosis tunggal ekstrak buah pare dan ekstrak biji mahoni mampu mempengaruhi derajat resistensi insulin. Penjelasan yang dapat mendasari adalah dosis ekstrak buah pare dan biji mahoni diberikan masih dalam rentang dosis efektif pada penelitian terdahulu. Zamzani, *et.al* (2017)

melaporkan bahwa pemberian kombinasi ekstrak kunyit 20 mg/200 g BB tikus dan ekstrak pare 0,4 mg/200 g BB tikus mampu menurunkan kadar glukosa darah pada tikus yang mengalami resistensi insulin.

Kelompok K(+) menampilkan bahwa terdapat pengaruh glibenklamid terhadap derajat resistensi insulin, akan tetapi kelompok K(+) memiliki rerata derajat resistensi insulin lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok P1 dan P2. Hal ini disebabkan adanya berbagai mekanisme dari senyawa metabolit sekunder pada kombinasi ekstrak buah pare dan biji mahoni (Fauzia *et al.*, 2016; Bahagia, 2018; Kurniawaty dan Mustafa, 2018; Widiyasari *et.al*, 2021).

Karantin pada buah pare berperan untuk meningkatkan sensitivitas insulin melalui peningkatan ekspresi GLUT-4 pada otot rangka dan IRS-1 pada sel hepar, sehingga *uptake* glukosa dapat meningkat (Kusuma dan Maesaroh, 2020). Karantin berperan juga dalam meningkatkan pembentukan glikogen melalui aktivasi enzim AMPK (*Adenosine Monophospate-activated Protein Kinase*). Polipeptida-p insulin diteliti berperan untuk merangsang sel β pankreas untuk sekresi insulin. Alkaloid dapat menurunkan kadar glukosa darah melalui inhibisi absorpsi glukosa pada usus dan menstimulasi glikogen (Puspitasari dan Choerunisa, 2021).

Pada kondisi hiperglikemia menimbulkan kerusakan jaringan pankreas akibat peningkatan radikal bebas, akan tetapi dapat diatasi dengan kandungan flavonoid dalam biji mahoni. Flavonoid merupakan antioksidan yang terlibat dalam pemulihan sel yang mengalami kerusakan akibat radikal bebas melalui

proses penurunan oksidator. Perbaikan oleh flavonoid terhadap jaringan melalui menghambat fosfodiesterase yang mengakibatkan peningkatan cAMP, selanjutnya menyebabkan penutupan kalium *channel*. Hal ini mengakibatkan depolarisasi membran, kemudia terbukanya kalsium *channel*. Kalsium yang masuk ke dalam sel β pankreas memicu peningkatan sekresi insulin, sehingga glukosa darah akan masuk ke dalam sel (Widiana dan Marianti, 2022). Flavonoid juga diketahui bekerja dengan merangsang *uptake* glukosa pada jaringan perifer (Fauzia *et.al*, 2016).

Glibenklamid berperan memperpanjang waktu paruh melalui reaksi reduksi metabolisme insulin oleh hepar. Glibenklamid berikatan dengan *subunit sulfonilurea receptor-1* (SUR1), selanjutnya menghambat kanal ATP-K⁺. Penurunan K⁺ intraselular menyebabkan depolarisasi membran dan terbukanya kanal Ca²⁺, sehingga menstimulasi sekresi insulin oleh sel β pankreas. Insulin menimbulkan efek pada sel target dengan berikatan pada reseptor insulin, kemudian mengakibatkan fosforilasi Insulin Receptor Substrat 1-4 (IRS 1-4). IRS yang telah terfosforilasi akan berikatan dengan domain protein yang secara langsung terlibat dalam memperantarai berbagai efek insulin (Kennelly dan Murray, 2015). Pemberian kombinasi ekstrak buah pare dan ekstrak biji mahoni berpotensi meningkatkan kerja sulfonilurea, akan tetapi diperlukan uji klinik.

Penelitian ini masih terdapat banyak keterbatasan, diantaranya: tidak diketahui kadar metabolit sekunder buah pare (karantin, polipeptida-p insulin, dan alkaloid) dan ekstrak biji mahoni (flavonoid) dalam kombinasi yang

efektif dapat menurunkan derajat resistensi insulin; serta dilakukan standarisasi mutu simplisia dengan mempertimbangkan penggunaan bahan simplisia dari tempat budidaya tanaman obat.



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

- 5.1.1. Rerata derajat resistensi insulin kelompok normal/KN adalah $(0,58 \pm 0,19)$.
- 5.1.2. Rerata derajat resistensi insulin kelompok kontrol negatif/K(-) adalah $(1,57 \pm 0,25)$.
- 5.1.3. Rerata derajat resistensi insulin kelompok perlakuan 1/P1 adalah $(0,59 \pm 0,19)$.
- 5.1.4. Rerata derajat resistensi insulin kelompok perlakuan 2/P2 adalah $(0,57 \pm 0,16)$.
- 5.1.5. Rerata derajat resistensi insulin kelompok kontrol positif/K(+) adalah $(0,91 \pm 0,28)$.
- 5.1.6. Rerata derajat resistensi insulin pada kelompok K(-) lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok lainnya, artinya induksi STZ dapat menimbulkan kondisi diabetik pada tikus jantan galur wistar.
- 5.1.7. Rerata derajat resistensi insulin pada kelompok P1 lebih rendah dibandingkan kelompok K(-) ($1,57 \pm 0,25$) dan K(+) ($0,91 \pm 0,28$), serta ketiga kelompok didapatkan berbeda bermakna ($p < 0,05$), artinya kombinasi ekstrak buah pare dosis 11,8 mg/200 g BB dan biji mahoni dosis 30 mg/200 g BB berpengaruh terhadap derajat resistensi insulin.
- 5.1.8. Rerata derajat resistensi insulin kelompok P2 ($0,57 \pm 0,16$) lebih rendah dibandingkan kelompok K(-) ($1,57 \pm 0,25$) dan K(+)

5.1.9. ($0,91 \pm 0,28$), serta ketiga kelompok didapatkan berbeda bermakna dengan hasil nilai $p=0,000$ ($p<0,05$), artinya kombinasi ekstrak buah pare dosis 5,9 mg/200 g BB dan biji mahoni dosis 15 mg/200 g BB berpengaruh terhadap derajat resistensi insulin. Diketahui P2 berbeda bermakna dengan K(+), akan tetapi tidak berbeda bermakna dengan P1.

5.2. Saran

- 5.2.1. Perlu dilakukan penelitian kombinasi ekstrak buah pare dan biji mahoni dengan mempertimbangkan standarisasi mutu dari simplisia.
- 5.2.2. Perlu dilakukan pemeriksaan histopatologi jaringan pankreas pada pemberian kombinasi ekstrak buah pare dan ekstrak biji mahoni terhadap derajat resistensi insulin.



DAFTAR PUSTAKA

- Adnyana, Dewa Ketut, Wurlina, Sunarni, dan Niluh. (2017) 'Efek Anti Diabetes Buah Pare (*Momordica charantia* Linn.) Terhadap Kadar Glukosa Darah, Sel Penyusun Pulau Langerhans dan Sel Leydig pada Tikus Putih Hiperglikemia', *Acta Veterinaria Indonesiana*, 4(2), pp. 43–50. doi: 10.29244/avi.4.2.43-50.
- Adriawan, Mohamad, Rina, Suwidjiyo, dan Agung, (2014) 'Homa-IR Index Evaluation on Antidiabetes Mellitus Effect of *Andrographis Paniculata* (*Burm. f.*) Nees Purified Extract and Andrographolide, *Traditional Medicine Journal*, 19(1), p. 2014.
- Afandi dan Marpaung, (2019) 'Correlation Between Apoprotein B/Apoprotein a-I Ratio With Homa Ir Value (Homeostatic Model Assesment Insulin Resistance) in Type 2 Diabetes Mellitus', *Journal of Vocational Health Studies*, 3(2), p. 78. doi: 10.20473/jvhs.v3.i2.2019.78-82.
- Ahmad, A. R. dan Virsa. (2019) Mahoni (*Swietenia mahagoni* (L .) Jacq) Herbal untuk Penyakit Diabetes. Sulawesi Selatan: Nas
- Aster, K. A. (2013) *Robbins Basic Pathology*. 9th edn. Canada: Elsevier Ltd.
- Bahagia, Evi, dan Syazili. (2018) 'Potensi ekstrak buah pare (*Momordica charantia*) sebagai penurun kadar glukosa darah : manfaat di balik rasa pahit', *Medical Journal of Lampung University*, 7(10), pp. 177–181.
- Cho, S. K, Ji Hye, Jin Sae, Jae Woo, dan Kyong Joo. (2019) 'HOMA-estimated insulin resistance as an independent prognostic factor in patients with acute pancreatitis', *Scientific Reports*. Springer US, 9(1), pp. 1–7. doi: 10.1038/s41598-019-51466-5.
- Sadiku, Nikica, Luljeta, Kristina, Edmond, dan Elton. (2019) 'The differential influence of glimepiride and glibenclamide on insulin resistance and adiponectin levels in patients with type 2 diabetes', *Endocrine Journal*, 66(10), pp. 915–921. doi: 10.1507/endocrj.EJ18-0493.
- Fatimah, R. N. (2015) 'Diabetes Melitus Tipe 2 [Artikel Review] Diabetes Melitus Tipe 2', *Jurnal majority*, 2(5), pp. 93–101. Available at: jurnal_diabetes_type_2-with-cover-page-v2.pdf.
- Fauzia dan Dyah. (2016) 'Efektivitas Biji Mahoni (*Swietenia mahagoni*) sebagai Pengobatan Diabetes Melitus, *Majority*, 5(3), pp. 168–172.
- Firdaus, Rimbawan, Sri, dan Katrin. (2016) 'Mode Tikus Diabetes yang diinduksi Streptozotocin-Sukrosa untuk Pendekatan Penelitian Diabetes Melitus Gestasional; Streptozotocin, Sucrose-Induce Diabetic Male Rats Model for Research Approach of Gestational Diabetes Mellitus', *Jurnal Mkmi*, 12(1),

- pp. 29–34. Novergicus L.), *Jurnal MIPA*, 9(2), p. 106. doi: 10.35799/jmuo.9.2.2020.29041.
- Gumantara dan Oktarlina (2017) ‘Perbandingan Monoterapi dan Kombinasi Terapi Sulfonilurea-Metformin terhadap Pasien Diabetes Melitus Tipe 2’, *Majority*, 6(1), pp. 55–59.
- Kadita, Nueaini, Muhammad, dan Fillah. (2016). Resistensi Insulin pada Remaja *Stunted Obesity* Usia 15-18 tahun di Kota Semarang. ‘*Journal of Nutrition*’, 4(Jilid 5), pp. 360–367.
- Katzung, Bertram, Susan, dan Trevor. (2012) *Farmakologi Dasar dan Klinik*. 12th edn. Jakarta: Buku Kedokteran EGC
- Kemendes.RI. (2020) ‘Tetap Produktif, Cegah Dan Atasi Diabetes Mellitus’, Available at: pusdatin.kemkes.go.id.
- Kennelly, P. J. dan Murray, R. K. (2015) *Muscles and the Cytoskeleton, Harper’s Illustrated Biochemistry*.
- Kusuma, I. Y. dan Maesaroh, Y. (2020) ‘Aktivitas Buah Pare (*Momordica charantia* L .) sebagai Herbal Anti Hiperglikemia pada Kondisi Diabetes Melitus : Literature Review Artikel Review’, 12, pp. 186–193.
- Padang, (2020) ‘Efek Pemberian Ekstrak Etanol Buah Pare (*Momordica Charantia* L.) Terhadap Gambaran Histopatologi Organ Hepar Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus Novergicus* L.)’, *Jurnal MIPA*, 9(2), p. 106. doi: 10.35799/jmuo.9.2.2020.29041.
- Perkeni (2021) ‘Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia 2021. PB PERKENI.’, *Global Initiative for Asthma*, p. 46. Available at: www.ginasthma.org.
- Pramushinta, Umi, dan Sukarjati. (2019). Potensi Ekstrak Etanol Daun Sambung Nyawa (*Gynura procumbens*), Biji Mahoni (*Swietenia mahagoni jacq*) Serta Kombinasi Kedua Ekstrak Sebagai Herbal Anti Diabetik dengan Hewan Coba Mencit (*Mus musculus* L.), (Dm), pp. 443–449. ISBN: 978-602-5793-57-8
- Puspitasari, V. dan Choerunisa, N. (2021) ‘Kajian Sistematis Efek Antidiabetes Buah Pare (*Momordica charantia*) terhadap Kadar Glukosa Darah pada Tikus yang diinduksi’, *Generics : Journal of Research in Pharmacy*, 1(2), pp. 2774–9967.
- Putra, Anisyah, dan Hananditia. (2017) ‘Kejadian Efek Samping Potensial Terapi Obat Anti Diabetes Pada Pasien Diabetes Melitus Berdasarkan Algoritme Naranjo’, *Pharmaceutical Journal of Indonesia*, 2(2), pp. 45–50. doi: 10.21776/ub.pji.2017.002.02.3.
- Rodwel, Darly K, Robert, dan Granner. (2015) *Harper’s Illustrated Biochemistry*. 30th edn. Jakarta: Buku Kedokteran EGC.

- Saifi, Namdeo, Rajani, dan Jaya. (2014) 'Evaluation of pharmacognostical, phytochemical and antidiabetic activity fruits of *Momordica charantia* Linn.', *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 7(3), pp. 152–156.
- Saputra, I Nyoman, dan Anak Agung. (2018) 'Agen Diabetagonik Streptozotocin untuk Membuat Tikus Putih Jantan Diabetes Mellitus', *Buletin Veteriner Udayana*, 10(2), p. 116. doi: 10.24843/bulvet.2018.v10.i02.p02.
- Schwartz, Epstein, dan Corkey. (2016) 'The Time Is Right for a New Classification System for Diabetes: Rationale and Implications of the β -Cell-Centric Classification Schema', *Diabetes Care*, 39(2), pp. 179–186. doi: 10.2337/dc15-1585.
- Setiyorini, Wulandari, dan Efyuwinta, (2018) 'Hubungan kadar gula darah dengan tekanan darah pada lansia penderita Diabetes Tipe 2', *Jurnal Ners dan Kebidanan (Journal of Ners and Midwifery)*, 5(2), pp. 163–171. doi: 10.26699/jnk.v5i2.art.p163-171.
- Stevani, H. (2016) *Praktikum Farmakologi (Modul Bahan Ajar Cetak Farmasi)*. Jakarta Selatan: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Sukardiman, (2020) 'The Recent Use Of *Swietenia Mahagoni* (L.) Jacq. As Antidiabetes Type 2 Phytomedicine: A Systematic Review', *Heliyon*. Elsevier Ltd, 6(3), p. e03536. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e03536.
- Sulistiani, K. P., Sujono, T. A. and Wahyuni, A. S. (2016) 'Pengaruh Bekatul Beras Hitam (Black Rice Bran) Terhadap Profil Farmakokinetika Glibenklamid Pada Tikus Galur Sprague Dawley (SD)', *The 3rd University Research Colloquim*, (2407–9189), pp. 625–632.
- Susanti, Meryam, dan Dirga. (2021) *Ekstrak Daun Mahoni (Momordica charantia) sebagai Antidiabetik*. Edited by M. Nasrudin. Pekalongan: Penerbit NEM.
- Widiana dan Marianti. (2022) 'Aktivitas Antihiperqlikemia dan Antioksidan Ekstrak Daun Sirih Merah pada Tikus Hiperqlikemia Induksi Aloksan', 11(1), pp. 68–77.
- Widiasari, Eliya, dan Annisa, (2021) 'Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol 96% Biji Mahoni (*Swietenia Mahagoni* L.) dalam Menurunkan Kadar Glukosa Darah Pada Mencit (*Mus Musculus*) yang Diinduksi Aloksan', *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan Publikasi Ilmiah Fakultas Kedokteran UNSRI*, 8(1), pp. 69–74. doi: 10.32539/v8i1.12655.
- Wulandari, W. (2016) 'Uji Efektivitas Antihiperqlikemia Kombinasi Jus Pare (*Momordica charantia* L) dan Jus Tomat (*Solanum lycopersicum* L) pada Tikus Wistar Jantan dengan Metode Toleransi Glukosa', *Pharmaceutical Sciences and Research*, 3(3), pp. 145–154. doi: 10.7454/psr.v3i3.3269.
- Zamzani, Agung, dan Gunawan. (2017). *Aktivitas Antidiabetika Kombinasi Fraksi Etil Asetat Buah Pare dan Rimpang Kunyit*, Yogyakarta: Jurnal Farmasi Indonesia, Vol 9 No 2.