

**PENGARUH PEMBERIAN INFUSA DAUN KACAPIRING (*Gardenia  
augusta Merr*) TERHADAP PENURUNAN KADAR GLUKOSA DARAH**

**Studi Eksperimental pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang Diberi  
Beban Glukosa**

**Karya Tulis Ilmiah  
Untuk Memenuhi sebagian persyaratan  
Mencapai gelar Sarjana Kedokteran**



**Oleh :  
Yuniar Istaningtyas  
01.206.5330**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG  
SEMARANG  
2010**

**KARYA TULIS ILMIAH**  
**PENGARUH PEMBERIAN INFUSA DAUN KACAPIRING (*Gardenia*  
*augusta Merr*) TERHADAP PENURUNAN KADAR GLUKOSA DARAH**  
**Studi Eksperimental pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar Yang Diberi**  
**Beban Glukosa**

Yang dipersiapkan dan disusun oleh

**Yuniar Istaningtyas**

**01.206.5330**

telah dipertahankan di depan Dewan Penguji  
pada tanggal 18 Mei 2010  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

**Susunan Tim Penguji**

Pembimbing I



dr. Danis Pertiwi, Sp.PK., M.Si. Med.

Anggota Tim Penguji



dr. H. Sampurna, M.Kes.

Pembimbing II



dr. Ophi Indria Desanti, MPH.



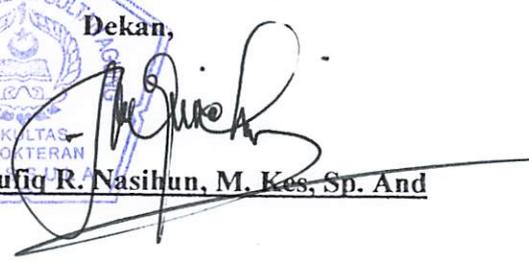
Drs. H. Israhanto I., M.Si.

Semarang, Juni 2010

Fakultas Kedokteran

Universitas Islam Sultan Agung

Dekan,



Dr. dr. H. Taufiq R. Nasihun, M. Kes, Sp. And

## PRAKATA

Assalamu'alaikum wr. wb.

Puji syukur kehadirat Allah SWT atas segala berkah dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah dengan judul "EFEKTIVITAS PEMBERIAN INFUSA DAUN KACAPIRING (*Gardenia augusta Merr.*) TERHADAP PENURUNAN KADAR GLUKOSA DARAH" pada tikus Putih Jantan Galur Wistar dengan pembebanan glukosa tepat pada waktunya. Sholawat serta salam selalu tercurah kepada junjungan besar Nabi Muhammad SAW beserta keluarga, sahabat dan para pengikutnya.

Tujuan dari penyusunan karya tulis ilmiah ini adalah untuk memenuhi tugas dan melengkapi syarat dalam menempuh program pendidikan Sarjana Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

Terselesainya penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini tidak lepas dari dukungan dan bantuan berbagai pihak. Dalam kesempatan ini penulis mengucapkan terimakasih kepada:

1. dr. H. Taufiqurrahman Nasihun, M.Kes, Sp.And selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang yang telah mengijinkan penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini.
2. dr. Danis Pertiwi, Sp.PK.,M.Si.Med. selaku Dosen pembimbing I serta dr. Ophi Indria Desanti, MPH selaku Dosen pembimbing II yang telah sabar dalam memberikan bimbingan, saran, dan dorongan sehingga penyusunan KTI ini terselesaikan.

3. dr. H. Sampurna, M.Kes dan Drs. H. Israhanto I. selaku penguji Karya Tulis Ilmiah ini.
4. Keluarga besar, Bapak, Ibu, dan kakak tercinta yang tak henti-hentinya memberikan do'a, semangat dan dukungan baik moral maupun spiritual.
5. Seluruh karyawan / karyawan bagian Laboratorium Biologi UNNES yang membantu pengambilan data pada karya tulis ilmiah ini.
6. Seluruh teman-teman terutama angkatan 2006 Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung yang membantu dan memberi semangat dalam proses penyelesaian KTI ini.
7. Semua pihak yang telah memberikan bantuan dan dukungan kepada penulis, sehingga tersusunnya Karya Tulis Ilmiah ini.

Penulis menyadari bahwa penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu penulis mengharapkan saran dan kritik yang membangun demi perbaikan di masa datang.

Akhir kata, penulis berharap semoga Karya Tulis Ilmiah ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan dan teknologi serta bermanfaat bagi para pembaca.

Wassalamu'alaikum. wr. wb.

Semarang, Mei 2010

Penulis

## DAFTAR ISI

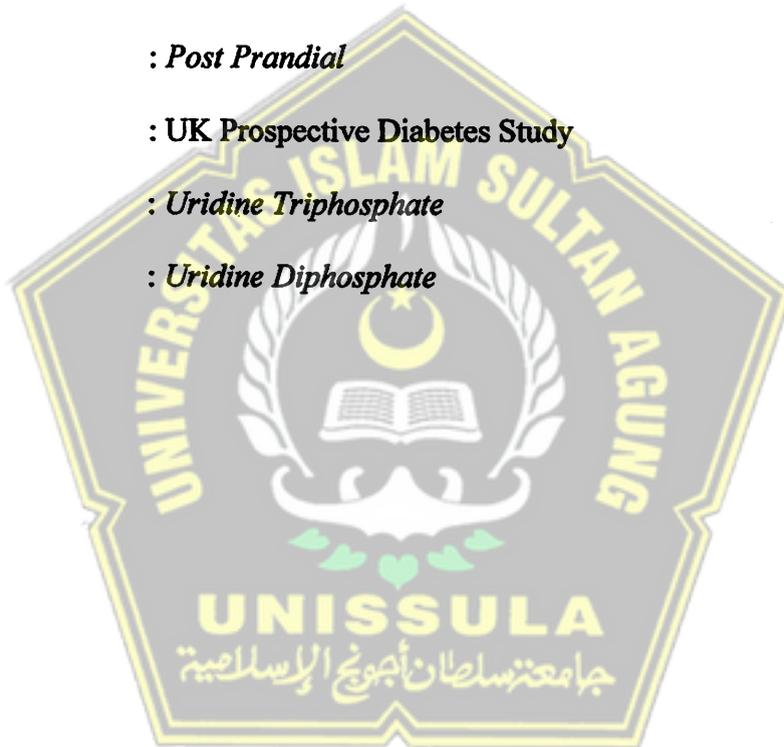
	Halaman
<b>HALAMAN JUDUL .....</b>	<b>i</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN .....</b>	<b>ii</b>
<b>PRAKATA .....</b>	<b>iii</b>
<b>DAFTAR ISI .....</b>	<b>v</b>
<b>DAFTAR SINGKATAN .....</b>	<b>viii</b>
<b>DAFTAR TABEL .....</b>	<b>ix</b>
<b>DAFTAR GAMBAR .....</b>	<b>x</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN .....</b>	<b>xi</b>
<b>INTISARI .....</b>	<b>xii</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
1.1. Latar Belakang .....	1
1.2. Rumusan Masalah .....	3
1.3. Tujuan Penelitian .....	3
1.4. Manfaat Penelitian .....	4
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>5</b>
2.1. Glukosa Darah .....	5
2.1.1. Kadar Glukosa Darah .....	5
2.1.2. Sumber Glukosa Darah .....	5
2.1.3. Metabolisme Glukosa.....	7
2.1.4. Pengaturan Kadar Glukosa Darah .....	11

2.1.5. Pemeriksaan Glukosa Darah .....	15
2.1.6. Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Kadar Glukosa Darah ..	16
2.2. Metformin.....	19
2.2.1. Farmakodinamik .....	19
2.2.2. Farmakokinetik .....	20
2.2.3. Penggunaan Klinis .....	20
2.3. Kacapiring .....	21
2.3.1. Morfologi .....	21
2.3.2. Kandungan Kimia .....	22
2.3.3. Pengaruh Kacapiring Terhadap Kadar Glukosa Darah.....	22
2.3.4. Penggunaan Secara Tradisional .....	24
2.4. Kerangka Teori .....	25
2.5. Kerangka Konsep .....	26
2.6. Hipotesis .....	26
<b>BAB III METODE PENELITIAN .....</b>	<b>27</b>
3.1. Jenis Penelitian dan rancangan penelitian .....	27
3.2. Variabel dan Definisi Operasional .....	27
3.2.1. Variabel Penelitian .....	27
3.2.1.1. Variabel bebas .....	27
3.2.1.2. Variabel tergantung .....	27
3.2.2. Definisi Operasional .....	27
3.2.2.1. Infusa Daun Kacapiring .....	27
3.2.2.2. Kadar Glukosa Darah .....	27

3.3. Populasi dan Sampel .....	28
3.3.1. Populasi penelitian .....	28
3.3.2. Sampel penelitian .....	28
3.4. Instrument dan Bahan Penelitian .....	29
3.5. Cara Penelitian .....	30
3.5.1. Persiapan Penelitian .....	30
3.5.2. Pelaksanaan Penelitian.....	32
3.5.3. Pengambilan Sampel Darah .....	33
3.5.4. Alur Kerja Penelitian .....	35
3.6. Tempat dan Waktu .....	36
3.7. Analisis Hasil .....	36
<b>BAB IV. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>37</b>
<b>BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>45</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>47</b>
<b>LAMPIRAN .....</b>	<b>50</b>

## DAFTAR SINGKATAN

ADA	: American Diabetes Association
ATP	: <i>Adenosine Triphosphate</i>
DM	: Diabetes Mellitus
FAD	: <i>Flavin Adenine Dinucleotide</i>
NAD	: <i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide</i>
PP	: <i>Post Prandial</i>
UKPDS	: UK Prospective Diabetes Study
UTP	: <i>Uridine Triphosphate</i>
UDP	: <i>Uridine Diphosphate</i>



## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Rerata Kadar Glukosa Darah Tikus .....	37
Tabel 2. Hasil Uji <i>Shapiro-Wilk</i> Kadar Glukosa Darah .....	38
Tabel 3. Hasil Uji <i>Levene Test</i> Kadar Glukosa Darah.....	38
Tabel 4. Hasil Uji <i>One Way Anova</i> Kadar Glukosa Darah.....	39
Tabel 5. Hasil Uji <i>Post Hoc LSD</i> Kadar Glukosa Darah.....	40



## DAFTAR GAMBAR

Gambar Pencernaan Karbohidrat dan Absorbsinya.....	8
Gambar Glikogenesis.....	9
Gambar Reaksi Pelepasan Energi dari Glukosa.....	10
Gambar Glikogenolisis.....	11
Gambar Penelitian.....	61



## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Cara Membuat Infusa Daun Kacapiring .....	50
Lampiran 2. Surat keterangan Penelitian dari Lab. Biologi FMIPA UNNES .....	51
Lampiran 3. Hasil Pengukuran Kadar Glukosa Darah .....	52
Lampiran 4. Output Hasil Analisis SPSS .....	54



## INTISARI

Penggunaan herbal dalam pengobatan memiliki efek samping yang minimal dan relatif lebih terjangkau dibandingkan obat hipoglikemi oral, yaitu metformin. Daun kacapiring yang biasanya dimanfaatkan sebagai tanaman hias dapat dimanfaatkan untuk menurunkan kadar glukosa dalam darah. Kandungan flavanoid, saponin dan polifenol memiliki efek hipoglikemi bagi tubuh. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui adakah pengaruh pemberian infusa daun kacapiring (*Gardenia augusta Merr*) berpengaruh terhadap penurunan kadar glukosa darah pada tikus putih jantan galur wistar yang diberi beban glukosa.

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan rancangan *post test only randomized control group design* yang menggunakan 4 kelompok uji. Masing-masing kelompok terdiri dari 6 ekor tikus. Kelompok I (kelompok kontrol), kelompok II (pemberian infusa daun kacapiring dosis 1,8ml/200gBB), kelompok III (pemberian infusa daun kacapiring dosis 3,6ml/200gBB), kelompok IV (pemberian metformin dosis 9mg/200gBB). Data hasil pengukuran kadar glukosa darah pada menit ke-60 dan pada menit ke-120 diolah dengan menggunakan uji *One way Anova* kemudian dilanjutkan dengan uji *Post Hoc Test*. Pengolahan data menggunakan SPSS 15.

Kadar glukosa darah berbagai kelompok pada menit ke-60 didapatkan hasil berbeda bermakna ( $p < 0,05$ ). Hasil uji *Post Hoc*, rerata kadar trigliserida serum pada kelompok I berbeda bermakna dengan kelompok II, III, dan IV ( $p < 0,05$ ). Rerata kadar glukosa darah pada kelompok II tidak berbeda bermakna dengan kelompok III, dan IV ( $p > 0,05$ ).

Penelitian ini disimpulkan bahwa terdapat pengaruh pemberian infusa daun kacapiring dan metformin terhadap penurunan glukosa darah pada tikus putih jantan galur wistar yang diberi beban glukosa.

**Kata kunci : infusa daun kacapiring, kadar glukosa darah, tikus putih jantan galur wistar**

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Saat ini penggunaan herbal dalam pengobatan di Indonesia semakin meningkat. Selain adanya konsep kembali ke alam, juga merupakan sumber layanan kesehatan yang mudah diperoleh dan terjangkau oleh masyarakat luas dan efek samping penggunaan herbal yang relatif kecil dibanding penggunaan obat sintesis kimia (Thomas, 2007). World Health Organization (WHO) telah mencanangkan untuk kembali ke alam dan memperhatikan pentingnya sistem pengobatan tradisional untuk dikaji dan dikembangkan (Subroto, 2006). Daun kacapiring adalah salah satu tanaman obat tradisional yang berkhasiat untuk menurunkan kadar glukosa darah (Wijayakusuma, 2001).

Beberapa penelitian yang telah dilakukan pada daun salam dan daun sambiloto yang mengandung saponin dan polifenol yang dapat menurunkan kadar glukosa darah (Titin, 2008). Selain itu, penelitian yang telah dilakukan terhadap infusa daun kacapiring berpengaruh dalam menurunkan kadar glukosa mencit jantan yang diberi beban glukosa. Sediaan infusa kacapiring lebih praktis dan lebih mudah untuk diaplikasikan pada masyarakat. Penelitian terhadap sediaan infusa daun kacapiring belum banyak dilakukan, apalagi jika dibandingkan dengan metformin.

Daun kacapiring mengandung senyawa flavonoida, saponin dan polifenol yang berkhasiat untuk menurunkan kadar glukosa darah (Miura dkk, 1996).

Menurut Rubi (2009) flavonoid diduga memacu metabolisme glukosa dan lemak, sehingga timbunan kedua sumber kalori ini dalam darah dapat dihindari. Sedangkan saponin menurunkan kadar glukosa darah dengan cara menghambat absorpsi dari glukosa (Shimizu dkk, 2001). Polifenol menurunkan kadar glukosa darah dengan meningkatkan sensitivitas insulin (Amelia, 2009)

Diabetes Melitus, kini menjadi salah satu ancaman utama bagi kesehatan umat manusia. WHO memperkirakan pada tahun 2000 jumlah pengidap diabetes di atas umur 20 tahun berjumlah 150 juta orang dan dalam kurun waktu 25 tahun kemudian, jumlah itu menjadi 300 juta orang (Suyono, 2006). Tingginya angka kesakitan tersebut menjadikan Indonesia menduduki peringkat ke-4 dunia setelah Amerika Serikat, India, dan China (Subroto, 2006). Saat ini, metformin merupakan salah satu golongan obat hipoglikemi oral yang menjadi pilihan utama dalam pengobatan hiperglikemi (Tjay dan Raharja, 2003). Menurut Jabbour dan Goldstein, metformin memiliki efek samping di saluran pencernaan, yaitu rasa tidak nyaman di perut, mual, muntah, diare dan rasa seperti logam di lidah (Goldstein dan Wieland, 2003a). Selain itu, metformin dapat menyebabkan penimbunan laktat dalam ginjal sehingga jenis OHO ini tidak diresepkan pada pasien yang menderita kelainan ginjal moderat (Goldstein dan Wieland, 2003b). Harganya yang cukup mahal menyebabkan tidak semua golongan masyarakat dapat menjangkaunya (Pengembangan dan Pemanfaatan Obat Bahan Alam, 1991). Penggunaan tanaman sebagai bahan obat tradisional memerlukan penelitian ilmiah untuk mengetahui kebenaran khasiatnya. Pengujian khasiat tanaman sebagai obat hipoglikemi dapat dilakukan dengan metode uji toleransi

glukosa untuk melihat efek penurunan rerata kadar glukosa darah pada hewan coba (Suharmiati, 2003). Dari uraian tersebut di atas, maka timbul pemikiran untuk melakukan penelitian mengenai khasiat hipoglikemi infusa daun kacapiring (*Gardenia augusta Merr*) dengan menggunakan hewan coba berupa tikus putih jantan galur wistar yang mendapat diet tinggi glukosa, dengan alasan tikus mempunyai metabolisme lemak yang hampir sama dengan manusia dan tikus merupakan hewan uji yang bersifat universal (Kusumawati, 2004).

## **1.2. Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang yang diuraikan, maka masalah yang dikemukakan dalam penelitian ini adalah “Apakah pemberian infusa daun kacapiring (*Gardenia augusta Merr*) berpengaruh terhadap penurunan kadar glukosa darah pada tikus putih jantan galur wistar yang diberi beban glukosa?

## **1.3. Tujuan Penelitian**

### **1.3.1. Tujuan umum**

Untuk mengetahui pengaruh pemberian infusa daun kacapiring (*Gardenia augusta Merr*) terhadap penurunan kadar kadar glukosa darah pada tikus putih jantan galur wistar yang diberi beban glukosa.

### **1.3.2. Tujuan khusus**

- a. Untuk mengetahui rerata kadar glukosa darah pada kelompok tikus putih jantan galur wistar yang mendapat pakan standard dan diit tinggi glukosa.

- b. Untuk mengetahui rerata kadar glukosa darah pada kelompok tikus jantan putih galur wistar yang mendapat pakan standar, diet tinggi glukosa dan infusa daun kacapiring pada dosis 1,8 ml/200gBB/hari dan infusa daun kacapiring pada dosis 3,6 ml/200gBB/hari.
- c. Untuk mengetahui rerata kadar glukosa darah pada kelompok tikus putih jantan galur wistar yang mendapat pakan standar, diet tinggi glukosa dan pemberian obat metformin dengan dosis 9mg/200gBB.
- d. Untuk mengetahui pengaruh pemberian infusa daun kacapiring dibandingkan dengan metformin.

#### **1.4. Manfaat Penelitian**

##### **1.4.1. Manfaat praktis**

Menambah pengetahuan masyarakat tentang pengaruh pemberian infusa daun kacapiring sebagai obat alternatif untuk menurunkan kadar glukosa darah yang murah dan mudah didapatkan.

##### **1.4.2. Manfaat teoritis**

Memberikan dasar pertimbangan bagi peneliti lain untuk melakukan penelitian terhadap tanaman obat asli Indonesia khususnya yang memiliki efek hipoglikemi

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Glukosa Darah**

##### **2.1.1. Kadar Glukosa Darah**

Kadar glukosa darah biasanya diukur dalam keadaan puasa (8-10 jam tidak makan maupun minum), normalnya yaitu sekitar 80-100 mg/dl. Pada keadaan pasca absorpsi, kadar glukosa darah manusia dapat bervariasi antara 120-140 mg.dl, sedangkan pada kondisi puasa, kadarnya bisa menurun menjadi sekitar 60-70 mg/dl (Suryowinoto, 2009; Guyton dan Hall, 1995).

Keseimbangan kadar glukosa darah diatur oleh insulin yang dihasilkan oleh kelenjar pankreas. Kelenjar pankreas terletak dilekukan usus duabelas jari. Bila terjadi gangguan kerja insulin baik secara kualitas maupun kuantitas keseimbangan akan terganggu dan kadar glukosa darah akan cenderung naik (Tjokroprawiro, 2001).

##### **2.1.2. Sumber Glukosa Darah**

Glukosa berasal dari 3 sumber utama, yaitu: glukosa yang berasal dari makanan, glukoneogenesis, dan glikogenolisis (Murray dkk, 2003). Sebagian besar karbohidrat yang terkandung didalam makanan dicerna dan akhirnya membentuk glukosa. Karbohidrat didalam makanan yang dicerna secara aktif, mengandung residu glukosa, galaktosa, dan fruktosa yang akan dilepas di intestinum. Zat-zat ini kemudian diangkut menuju hati

melalui vena porta hati. Galaktosa dan fruktosa segera dikonversi menjadi glukosa dihati (Murray dkk, 2003).

Glukoneogenesis mencakup semua mekanisme dan lintasan yang bertanggung jawab untuk mengubah senyawa nonkarbohidrat menjadi glukosa. Glukoneogenesis memenuhi kebutuhan tubuh akan glukosa pada saat karbohidrat tidak tersedia dalam jumlah yang cukup di dalam makanan. Substrat utama bagi proses glukoneogenesis dapat digolongkan dalam dua kategori : (1) senyawa yang melibatkan konversi netto langsung menjadi glukosa tanpa daur ulang yang bermakna, dan (2) senyawa yang merupakan produk metabolisme parsial glukosa pada jaringan tertentu dan yang diangkut ke hati serta ginjal untuk disintesis kembali menjadi glukosa. Hati dan ginjal merupakan jaringan utama yang terlibat, karena kedua organ tersebut mengandung komponen lengkap enzim-enzim yang diperlukan (Murray dkk, 2003).

Glukosa juga dibentuk dari glikogen hati melalui glikogenolisis. Glikogen merupakan bentuk penyimpanan karbohidrat yang utama di tubuh, unsur ini terutama terdapat di hati (sampai 6%) dan otot (jarang melampaui 1%). Namun, karena massanya yang jauh lebih besar, jumlah simpanan glikogen di dalam otot bisa mencapai tiga hingga empat kali jumlahnya di hati. Glikogen otot berfungsi sebagai sumber glukosa yang tersedia dengan mudah untuk proses glikolisis di dalam otot itu sendiri. Glikogen hati sangat berhubungan dengan simpanan dan pengiriman glukosa keluar jaringan hepar untuk mempertahankan glukosa darah,

khususnya pada saat diantara waktu makan. Glikogen disintesa dari glukosa dan prekursor lainnya lewat lintasan glikogenesis. Pemecahannya untuk menghasilkan glukosa, terjadi melalui sebuah lintasan terpisah yang dikenal dengan glikogenolisis (Murray dkk, 2003).

### 2.1.3. Metabolisme Glukosa

Karbohidrat utama dalam makanan sehari-hari adalah polisakarida dan disakarida. Polisakarida bisa berupa glikogen dan pati atau zat tepung yang terdiri atas amilopektin dan amilosa. Glikogen merupakan molekul glukosa yang berbentuk rantai panjang dengan banyak percabangan rantai. Amilopektin yang merupakan 80-90% dari zat tepung makanan adalah serupa dengan glikogen tetapi lebih sedikit percabangannya, sedangkan amilosa berbentuk rantai lurus. Glikogen merupakan cadangan karbohidrat pada hewan, sedangkan amilosa dan amilopektin merupakan cadangan karbohidrat pada tumbuh-tumbuhan (Ganong, 1979).

Polisakarida (pati atau zat tepung) dan disakarida (laktosa dan sukrosa) akan bercampur dengan saliva yang ada dalam mulut. Saliva terdiri atas enzim ptialin ( *$\alpha$ -amilase*) yang disekresi oleh kelenjar parotis. Enzim tersebut akan menghidrolisis pati menjadi maltosa dan polimer glukosa kecil lainnya yang mengandung 3 sampai 9 molekul glukosa (seperti maltotriosa dan  *$\alpha$ -limit dekstrin*). Pencernaan pati di dalam mulut ini berlangsung dalam waktu yang singkat dan akan berlanjut di dalam korpus dan fundus lambung selama 1 jam sebelum makanan bercampur dengan sekresi lambung. Kemudian aktivitas  *$\alpha$ -amilase* saliva akan

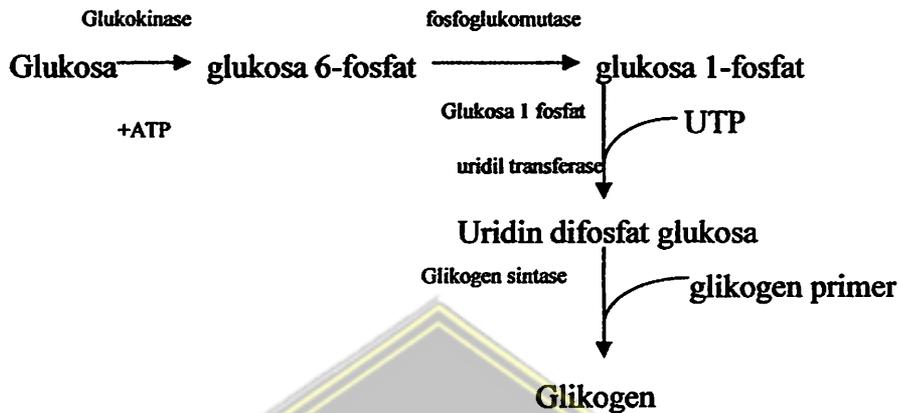
dihambat oleh asam yang berasal dari sekresi lambung, karena  *$\alpha$ -amilase* pada dasarnya tidak aktif sebagai suatu enzim bila pH medium turun di bawah sekitar 4,0. Rata-rata pati akan dihidrolisis terutama menjadi maltosa sebelum bercampur dengan asam lambung.



Gambar 2.1 Pencernaan karbohidrat dan absorpsinya (Ganong, 2005)

Setelah melewati lambung akan masuk dalam usus halus. Proses pencernaan kembali terjadi dan dilakukan oleh enzim  *$\alpha$ -amilase* pankreas (Guyton dan Hall, 1995). Dalam usus halus terjadi pencernaan pada laktosa, sukrosa, maltosa, maltotriosa, dan  *$\alpha$ -limit dekstrin* yaitu polimer-polimer bercabang yang terdiri atas rata-rata sekitar 8 molekul glukosa. Hasil pencernaan tersebut masing-masing akan dipecah oleh enzim yang bersangkutan seperti maltase, laktase, dan sukrase yang terkandung dalam membran *microvili brush border* enterosit. Setelah dipecah akan dihasilkan monosakarida yang kemudian ditransport melalui pembuluh

darah aorta menuju hati. Monosakarida yang dihasilkan adalah glukosa, galaktosa, dan fruktosa (Ganong, 1979).

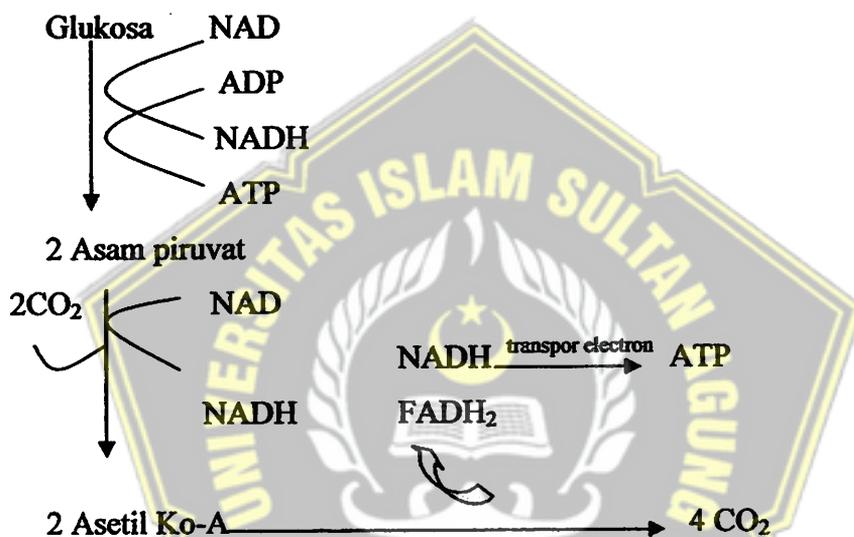


Gambar 2.2 Glikogenesis (Guyton dan Hall, 1995)

Dalam hati, glukosa akan dimetabolisme melalui glikogenesis untuk diubah menjadi glikogen yang disimpan dalam hati atau melalui lipogenesis yang akan mengubahnya menjadi lemak yang disimpan dalam jaringan adiposa. Pada glikogenesis, glukosa akan difosforilasi menjadi glukosa 6-fosfat oleh enzim glukokinase. Glukosa 6-fosfat akan diubah menjadi glukosa 1-fosfat oleh enzim fosfoglukomutase; yang kemudian akan berikatan dengan UTP (*Uridine Triphosphate*) untuk diubah menjadi UDP (*Uridine Diphosphate*) glukosa oleh enzim glukosa 1-fosfat uridil transferase. Kemudian akan terjadi reaksi kondensasi antara UDP-glukosa dengan glikogen primer yang dikatalisa oleh enzim glikogen sintase sehingga akhirnya akan menghasilkan glikogen (Murray dkk, 2003).

Glukosa juga dimetabolisme menjadi asam piruvat, ATP, dan NADH melalui proses glikolisis (Murray, dkk, 2003). Proses ini merupakan yang terpenting untuk melepaskan energi dari molekul glukosa.

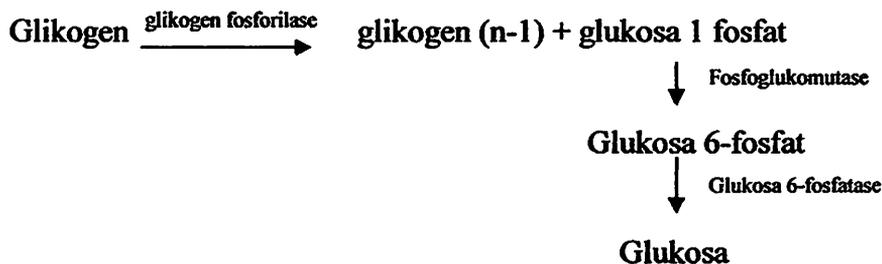
Bila ada oksigen, asam piruvat akan dioksidasi menjadi asetil-KoA dan akan dihasilkan NADH. Asetil-KoA akan masuk ke dalam siklus krebs untuk dipecah menjadi  $\text{CO}_2$  dan  $\text{H}_2\text{O}$  dan dihasilkan NADH dan  $\text{FADH}_2$ . Selanjutnya melalui transport elektron, dari NADH dan  $\text{FADH}_2$  dapat dihasilkan ATP yang merupakan sumber energi tubuh (Guyton dan Hall, 1995).



Gambar 2.3 Reaksi pelepasan energi dari glukosa (Lehninger, 1990)

Dalam keadaan lapar maka kadar glukosa dalam darah akan rendah sehingga akan memacu terjadi glikogenolisis dalam hati. Glikogenolisis yaitu proses pemecahan glikogen menjadi glukosa. Pada dasarnya glikogenolisis hampir merupakan kebalikan dari glikogenesis. Glikogen yang disimpan dalam hati akan dipecah menjadi glukosa 1-fosfat oleh glikogen fosforilase. Kemudian glukosa 1-fosfatase akan dilepaskan gugus fosfatnya sehingga akan menjadi glukosa. Glukosa yang terbentuk dalam

hati akan masuk ke sistem peredaran darah sehingga akan meningkatkan kadar glukosa darah sampai ke batas yang normal (Murray dkk, 2003).



Gambar 2.4 Glikogenolisis (Guyton dan Hall, 1995)

Apabila cadangan glukosa dalam tubuh rendah maka kadar glukosa dalam darah juga akan rendah. Tetapi karena glikogen dalam hati akan digunakan dalam glikogenolisis yaitu pembentukan glukosa dari senyawa bukan karbohidrat seperti asam laktat, asam piruvat, protein, asam lemak dan gliserol (Murray dkk, 2003).

Menurut Ganong (2005) glukosa yang dimakan akan dimetabolisir dalam hati menjadi 5% glikogen dan 30-40% lemak, sedangkan sisanya akan dimetabolisir dalam otot dan jaringan lain.

#### 2.1.4. Pengaturan Kadar Glukosa Darah

Proses mempertahankan kadar glukosa darah agar tetap berada dalam batas fisiologis dengan rentang yang sempit merupakan salah satu mekanisme homeostasis yang kompleks dan juga menjadi salah satu mekanisme dimana hati, jaringan ekstrahepatik seperti saluran pencernaan, pankreas, jaringan otot dan jaringan lemak, serta beberapa hormon pankreas seperti insulin dan glukagon turut mengambil bagian (Murray dkk, 2003; Rudjianto, 1997).

Pada prinsipnya normoglikemi dapat dicapai dengan menyeimbangkan antara asupan glukosa melalui saluran pencernaan, penggunaan glukosa oleh jaringan baik untuk metabolisme maupun untuk disimpan, serta produksi glukosa endogen. Adanya masukan glukosa kedalam tubuh, akan segera diikuti dengan suatu mekanisme yang mengatur ambilan (up take) glukosa oleh jaringan maupun produksi glukosa oleh hepar. Ambilan glukosa akan meningkat sedangkan proses produksi glukosa oleh hepar akan mengalami penurunan, dengan demikian akan terjadi keseimbangan kembali dan kadar glukosa darah akan kembali normal (Rudjianto, 1997).

Terdapat tiga mekanisme utama homeostasis glukosa darah yang terkoordinasi secara ketat. Ketiga mekanisme tersebut adalah (Rudjianto, 1997):

1. Biosintesa dan sekresi insulin

Pankreas merupakan organ yang memproduksi insulin, mempunyai dua bagian yakni endokrin dan eksokrin. Pulau Langerhans merupakan bagian endokrin yang terdiri dari banyak kelenjar yang tersebar diantara kelenjar-kelenjar eksokrin. Sedikitnya ada empat tipe sel kelenjar endokrin, yakni sel A yang mensekresi glukagon, sel B yang mensekresi insulin, sel D yang mensekresi somatostatin, dan sel F yang mensekresi polipeptid pankreas.

Insulin mempunyai beberapa pengaruh terhadap beberapa jaringan tubuh, insulin menstimulasi pemasukan asam amino ke dalam

sel dan kemudian meningkatkan sintesis protein. Insulin meningkatkan penyimpanan dan mencegah penggunaan lemak menjadi energi. Insulin menstimulasi pemasukan glukosa ke dalam sel untuk digunakan sebagai sumber energi dan membantu penyimpanan glikogen di dalam sel otot dan hati (Soegondo, 2006).

Gen insulin pada manusia yang mengendalikan sintesa insulin terdapat pada lengan pendek dari kromosom 11. Insulin disintesa pada retikulum endoplasma sel beta pulau Langerhans, mula-mula dalam bentuk preproinsulin, kemudian oleh enzim mikrosomal diubah menjadi bentuk proinsulin. Proinsulin kemudian ditransfer melalui badan Golgi menuju ke *secretory vesicles* untuk dipecah menjadi insulin. Dengan adanya suatu pemicu (glukosa, arginin, dll.), *secretory vesicles* akan bergerak mendekati membran plasma dari sel beta dan akan melepaskan insulin.

Pada orang dewasa normal, pankreas mensekresi insulin sekitar 40-50 mikroU/ml/hari. Konsentrasi basal didalam darah pada saat puasa sekitar 10 mikroU/ml. Konsentrasi ini akan segera meningkat setelah makan sehingga dapat mencapai 100 mikroU/ml. Peningkatan konsentrasi di darah tepi dimulai sekitar 8-10 menit setelah makanan masuk dan mencapai puncaknya setelah 30-40 menit kemudian. Konsentrasi akan kembali ke tingkat basal dalam kurun waktu 90-120 menit seiring dengan menurunnya kadar glukosa darah.

## 2. Ambilan (up take) glukosa oleh jaringan

Glukosa merupakan senyawa polar yang larut dalam air sehingga tidak dapat melewati sel membran yang bersifat non polar. Dengan adanya transport protein untuk glukosa yang disebut GLUT (*glucose transporter protein*) memungkinkan proses transportasi tersebut dapat berlangsung. Sampai saat ini dikenal lima macam GLUT, yakni GLUT-1, 2, 3, 4 dan GLUT-5 dengan sifat, distribusi dan lokasi kerja yang berbeda-beda. Afinitas yang berbeda dari masing-masing GLUT terhadap glukosa memberikan kesempatan pada GLUT tidak hanya sebagai protein pengangkut saja, namun juga ikut berperan sebagai pengendali internal homeostasis glukosa dengan mengacu pada kebutuhan masing-masing sel.

## 3. Produksi glukosa oleh hepar

Glukosa yang dikeluarkan oleh hepar merupakan hasil dari proses glukoneogenesis maupun proses glikogenolisis. Glukagon merupakan hormon yang sangat berpengaruh terhadap proses glukoneogenesis dan merupakan regulator utama berlangsungnya proses tersebut. Kadar glukosa darah yang tinggi akan menghambat sekresi dari glukagon. Hambatan sekresi glukagon oleh glukosa melalui suatu mekanisme yang belum jelas. Glukosa mungkin secara langsung dapat menghambat sekresi tersebut atau mungkin melalui kerja dari insulin atau somatostatin yang memang sudah diketahui dapat menghambat sekresi dari glukagon. Aktifitas glukagon berupa

penyediaan energi yang dibutuhkan oleh sel dalam keadaan puasa. Aktifitas ini berlawanan dengan aktifitas insulin yang membantu melancarkan penyimpanan energi di berbagai jaringan. Glukagon akan meningkatkan proses pemecahan glikogen yang tersimpan di jaringan dan juga meningkatkan proses produksi glukosa oleh hepar melalui glukoneogenesis.

### **2.1.5. Pemeriksaan Glukosa Darah**

Pemeriksaan kadar glukosa darah merupakan pemeriksaan yang sangat menentukan diagnosa Diabetes Mellitus. Pemeriksaan dapat dilakukan dengan dua cara, yaitu:

**a. Dalam keadaan puasa**

Dilakukan pada pagi hari setelah semalam puasa dan pagi tersebut sebelum sarapan. Sebaiknya tidak melakukan aktivitas sebelum tes.

**b. Dalam keadaan *Post Prandial* (PP)**

Merupakan pemeriksaan screening terbaik pada gula darah. Dilakukan setelah 1 atau 2 jam diberi 50, 75 atau 100 gram glukosa.

**c. Dalam keadaan tidak puasa**

Pemeriksaan ini dapat dilakukan sewaktu-waktu. Pada pemeriksaan penyaring dapat dilakukan dengan pemeriksaan glukosa darah sebelum makan atau 2 jam setelah makan (PP).

Bila hasilnya belum memastikan Diabetes Mellitus, kemudian diikuti pemeriksaan test toleransi glukosa oral standar (Adam, 2003).

#### **2.1.6. Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Kadar Glukosa Darah**

Beberapa factor yang dapat mempengaruhi kadar glukosa dalam darah antara lain (Tjay dan Raharja, 2003):

##### **2.1.6.1. Aktivitas Fisik**

Aktivitas fisik regular akan meningkatkan kepekaan insulin dan memperbaiki toleransi glukosa. Latihan fisik mempunyai pengaruh melindungi terhadap Diabetes Mellitus tipe II, kemungkinan timbul melalui perbaikan kepekaan insulin, dengan penekanan pada penurunan berat badan.

##### **2.1.6.2. Konsumsi Makanan**

Diet tinggi karbohidrat menimbulkan perbaikan toleransi glukosa pada pasien diabetes gemuk. Jika mengkonsumsi karbohidrat jenis *refined carbohydrate* yang terdapat pada produk *bakery* seperti roti bolu, cake dan lainnya akan meningkatkan kadar glukosa darah karena glukosa cepat sekali diserap.

Protein, berkurangnya aktivitas insulin pada diabetes dapat menghambat sintesis protein.

Asupan serat yang tinggi dapat memperbaiki kadar glukosa darah yaitu berhubungan dengan kecepatan penyerapan makanan (karbohidrat) masuk ke dalam aliran darah yang dikenal dengan

*glycaemic index* (GI). Indeks Glikemik ialah perbandingan kenaikan gula darah setelah makan makanan tertentu dengan setelah makan makanan standar yaitu glukosa. GI ini memiliki angka dari 0 – 100 dimana makanan yang cepat dirombak dan lambat diserap masuk ke aliran darah memiliki angka GI yang tinggi sehingga dapat menaikkan kadar glukosa darah. Sebaliknya makanan yang lambat dirombak dan lambat diserap masuk ke aliran darah mempunyai angka GI yang rendah sehingga dapat menurunkan kadar glukosa darah. Serat dapat meningkatkan waktu pengosongan lambung, memperlambat pencernaan dan absorpsi sehingga dapat mengurangi respon gula darah. Hal ini dapat bermanfaat bagi penderita DM untuk dapat mempertahankan kadar glukosa darah dalam batas normal setelah makan.

#### **2.1.6.3.Genetik**

Faktor keturunan penting dalam tingginya kadar glukosa darah seseorang meski tidak terlalu mempengaruhi. Seseorang yang memiliki riwayat keluarga penderita Diabetes Mellitus cenderung akan menderita diabetes. Apabila orang tua (salah satu atau keduanya) menderita diabetes, maka kemungkinan anak-anaknya menderita penyakit ini lebih besar (Depkes, 2000).

#### **2.1.6.4.Berat Badan**

Bila seseorang yang memiliki berat badan lebih atau gemuk merupakan faktor risiko tingginya kadar glukosa darah pada orang

tersebut. Sebaliknya bila berat badan ideal, kadar glukosa darah orang tersebut cenderung stabil atau normal.

#### 2.1.6.5.Hormon

##### 1. Menurunkan kadar glukosa darah

Hormon yang berperan dalam menurunkan kadar glukosa darah adalah hormon insulin, yang terdiri dari rangkaian asam amino, dihasilkan oleh sel beta pancreas. Dalam keadaan normal, bila ada rangsangan pada sel beta (misal pada saat glukosa darah meningkat sampai kadar sangat tinggi), insulin disintesis kemudian disekresikan ke dalam darah, sesuai dengan kebutuhan tubuh untuk keperluan regulasi glukosa darah. Insulin menurunkan konsentrasi glukosa darah dengan meningkatkan penyerapan glukosa dan darah untuk digunakan dan disimpan oleh sel, sementara secara simultan menghambat dua mekanisme yang digunakan hati untuk mengeluarkan glukosa baru dalam darah. Insulin adalah satu-satunya hormon yang dapat menurunkan kadar glukosa darah.

##### 2. Meningkatkan kadar glukosa darah

Hormon yang dapat menaikkan kadar glukosa darah diantaranya adalah hormon glukagon, epinefrin, glukokortikoid (disekresi oleh kelenjar adrenal), dan *growth hormone* (disekresi oleh kelenjar hipofisis anterior). Keempat hormon ini bekerja membentuk suatu pelawan

mekanisme regulator yang mencegah timbulnya hipoglikemi akibat pengaruh insulin.

#### **2.1.6.6. Stres**

Ketegangan jiwa yang berupa gangguan emosi atau psikologis dapat mengakibatkan kadar glukosa dalam darah meningkat. Hal ini menjadi pencetus terjadinya Diabetes Mellitus.

#### **2.1.6.7. Usia**

Dengan bertambahnya usia, kadar glukosa darah cenderung lebih tinggi. Hal ini dapat disebabkan kapasitas total terhadap metabolisme karbohidrat meningkat sejalan dengan usia oleh karena kurang aktifnya otot-otot dan jaringan lain dalam metabolisme karbohidrat sehingga kadar glukosa dalam darah setelah makan dapat meningkat dengan drastis.

## **2.2. Metformin**

### **2.2.1. Farmakodinamik**

Metformin bekerja diperifer untuk meningkatkan ambilan glukosa oleh mekanisme yang tidak diketahui. Kerjanya untuk menurunkan kadar glukosa darah tidak tergantung pada adanya fungsi pankreatik sel-sel B. Mekanisme kerja yang diusulkan meliputi (1) stimulasi glikolisis secara langsung dalam jaringan, dengan peningkatan eliminasi glukosa dari darah; (2) penurunan glukoneogenesis hati; (3) melambatkan absorpsi glukosa dari saluran cerna dengan peningkatan perubahan glukosa menjadi

laktat oleh enterosit; dan (4) penurunan kadar glukagon plasma (Katzung, 2001).

### **2.2.2. Farmakokinetik**

Metformin memiliki waktu paruh 1,5-3 jam dan tidak terikat pada protein plasma, absorpsi dibagian intestine, tidak dimetabolisme, dan diekskresi oleh ginjal sebagai senyawa aktif. Sebagai akibat penyakatan glukoneogenesis metformin, obat tersebut diduga mengganggu ambilan asam laktat oleh hati. Pada pasien dengan insufisiensi ginjal, terjadi akumulasi biguanide sehingga meningkatkan resiko asidosis laktat (Goldman dan Gilmans, 2001).

### **2.2.3. Penggunaan Klinis**

Biguanide paling sering diresepkan pada pasien dengan obesitas yang refrakter yang hiperglikeminya disebabkan oleh kerja insulin yang tidak efektif, yaitu sindroma resistensi insulin.

Dosis metformin adalah 500 mg sampai maksimal pemberian 2,55 gram setiap hari, dengan anjuran penggunaan dosis efektif yang paling rendah. Seyogyanya dosis selalu dibagi, karena penggunaan lebih dari 850 mg sekaligus biasanya menyebabkan efek yang tidak diinginkan pada saluran pencernaan secara bermakna.

Penggunaan biguanide merupakan kontraindikasi pada pasien dengan penyakit ginjal, alkoholisme, penyakit hati, atau predisposisi untuk terjadinya anoksia jaringan karena peningkatan resiko asidosis laktat yang diinduksi biguanide dengan adanya penyakit tersebut (Katzung, 2001).

## 2.3. Kacapiring

### 2.3.1. Morfologi

Dalam klasifikasi ilmu tumbuh-tumbuhan, *Gardenia augusta Merr* digolongkan dalam (Yanti, 2009):

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Magnoliophyta
Sub divisi	: Angiospermae
Kelas	: Magnoliopsida
Ordo	: Rubiales
Suku	: Rubiaceae
Genus	: <i>Gardenia</i>
Spesies	: <i>Gardenia augusta Merr</i>

Kacapiring termasuk tumbuhan perdu yang berumur tahunan. Batang pohonnya bulat berkayu, berwarna hijau kecoklatan, mampu mencapai ketinggian berkisar 1-2 meter, namun ada pula yang mencapai ketinggian 12 meter. Diameter batang sekitar 10 cm dengan banyak percabangan. Daunnya tunggal, berhadapan, tebal, berbentuk oval, ujung dan pangkal runcing, tepi rata, tulang menyirip, panjang 5-8 cm, lebar 3-4 cm, hijau licin, dan mengkilap pada permukaan telapak daun bagian atasnya. Bunganya tunggal, berukuran besar, tangkai pendek, bentuk terompet, daun mahkota 8, panjang 6-9 cm, indah mirip dengan bunga mawar putih dengan tajuk-tajuk melingkar dan bersusun membentuk satu

kesatuan yang anggun. Akarnya termasuk akar tunggang dan berwarna putih kotor (Arisandi dan Andriani, 2005; Depkes, 2001).

### **2.3.2. Kandungan Kimia**

Daun kacapiring (*Gardenia augusta Merr*) mengandung senyawa flavonoida, steroid, saponin, polifenol, iridoidal glikosida dan kandungan minyak atsiri (Sukiana 1993; Yanti 2009). Dari ekstrak etanol telah diisolasi senyawa flavonoida yang diduga dari golongan flavon, flavanon, flavonol, dan isoflavon (Sukiana, 1993).

### **2.3.3. Pengaruh Kacapiring Terhadap Kadar Glukosa Darah**

Saponin memberikan rasa pahit pada bahan pangan nabati. Saponin berkhasiat sebagai anti-bakteri dan anti-virus, meningkatkan sistem kekebalan tubuh, mengurangi penggumpalan darah, dan menurunkan kadar glukosa darah dengan cara menghambat absorpsi dari glukosa (Shimizu dkk, 2001).

Flavonoid diduga memacu metabolisme glukosa dan lemak, sehingga timbunan kedua sumber kalori ini dalam darah dapat dihindari (Rubi, 2009). Dari penelitian yang telah dilakukan, diketahui bahwa flavanoid juga menghambat kerja dari GLUT-2, suatu transporter protein untuk glukosa yang terdapat pada membran usus (Song dkk, 2002).

Polifenol banyak ditemukan dalam buah-buahan, sayuran serta biji-bijian. Rata-rata manusia bisa mengonsumsi polifenol dalam seharinya sampai 23 mg. khasiat dari polifenol adalah sebagai antimikroba dan

menurunkan kadar gula darah dengan cara meningkatkan sensitivitas sel terhadap insulin (Amelia, 2009).

Dari penelitian di Jepang, telah diketahui adanya 11 senyawa iridoidal glikosida yang diperoleh dari daun *Gardenia augusta Merr*, dan telah dibuktikan bahwa senyawa *deacetylasperulosidic acid methyl ester* yang merupakan salah satu senyawa iridoidal glikosida mampu menurunkan kadar glukosa darah pada tikus normal (Machida dkk, 2003; Miura, 1996)

Minyak atsiri secara umum berfungsi sebagai anti mikroba. Minyak atsiri yang terkandung dalam daun kacapiring adalah linalool dan stirolyl asetat (Arisandi dan Andriani, 2005).

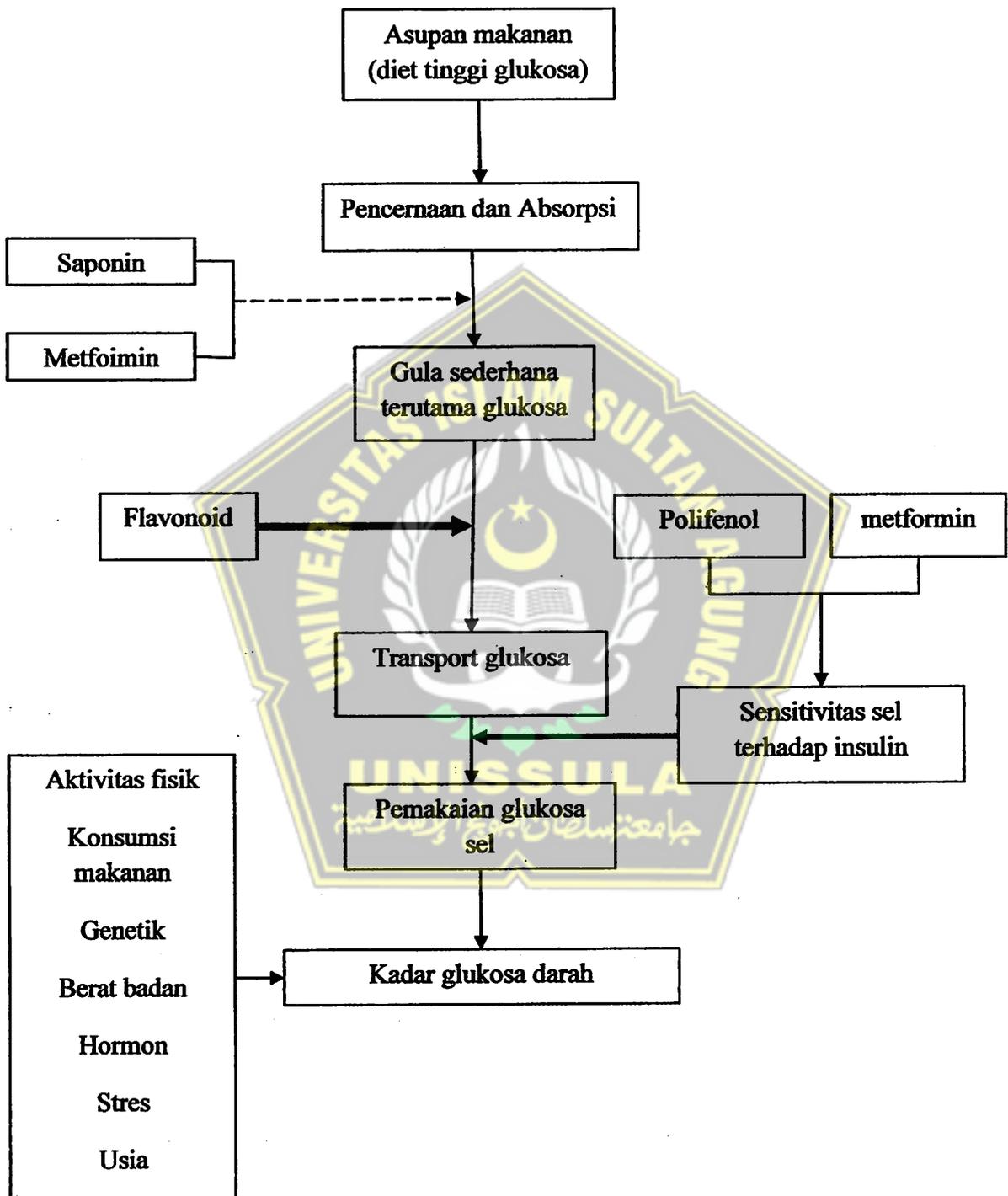
Mekanisme kerja pemakaian daun kacapiring untuk menurunkan kadar glukosa darah belum diketahui dengan pasti, tapi kemungkinan melalui salah satu mekanisme berikut ini : (1) bertindak sebagai astringen, yaitu dengan mempresipitasikan protein selaput lendir usus dan membentuk suatu lapisan yang melindungi usus, sehingga menghambat asupan glukosa dan laju peningkatan glukosa darah tidak terlalu tinggi; (2) mempercepat keluarnya glukosa dari sirkulasi, dengan cara mempercepat filtrasi dan ekskresi ginjal sehingga produksi urin meningkat, jadi sebagai diuretika; (3) mempercepat keluarnya glukosa melalui peningkatan metabolisme atau memasukkannya ke dalam deposit lemak. Proses ini melibatkan pankreas untuk memproduksi insulin (Suryowinoto, 2009).

#### 2.3.4. Penggunaan secara Tradisional

Tanaman ini telah lama digunakan sebagai bahan obat tradisional. Buah kacapiring rasanya pahit, sifatnya dingin, dengan afinitas ke meridian jantung, hati, paru, lambung, dan sanjiao. Khasiat buah kacapiring adalah meningkatkan fungsi hati dan menenangkan emosi (sedative), malancarkan aliran empedu ke usus (kolagoga), antiradang (antiflogistik), antibiotic, pereda demam (anti piretik), peluruh dahak, peluruh kencing (diuretik), penyejuk darah, penawar racun (detoksikan), penghenti perdarahan (hemostatis), dan menghancurkan bekuan darah. Ekstrak buah kacapiring berkhasiat hepatoprotektor, yaitu melindungi hati dari kerusakan akibat racun. Bunga berkhasiat hemostatis, penenang (sedatif), dan peluruh kencing (diuretik). Sedangkan daunnya dapat digunakan untuk obat demam, sariawan, jantung berdebar, dan diabetes mellitus (Arisandi dan Andriani, 2005).

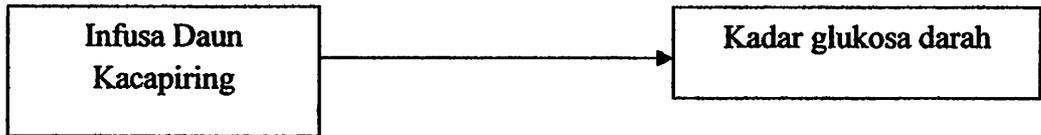
Untuk pengobatan diabetes mellitus secara empiris dalam masyarakat menggunakan 12 lembar daun kacapiring yang direbus dengan 2 gelas air sampai mendidih hingga tertinggal 1 gelas, kemudian diminum sekaligus. Hal ini dilakukan secara rutin setiap hari (Arisandi dan Andriani, 2005).

## 2.4. Kerangka teori



Gambar 2.5 Kerangka Teori Penelitian

### 2.5. Kerangka konsep



### 2.6. Hipotesis

Pemberian infusa daun kacapiring (*Gardenia augusta Merr*) berpengaruh menurunkan kadar glukosa darah tikus putih jantan galur wistar yang diberi beban glukosa.



## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **3.1. Jenis Penelitian**

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium dengan rancangan penelitian *Post Test Only Randomized Control Grup Design*.

#### **3.2. Variabel dan Definisi Operasional**

##### **3.2.1. Variabel Bebas**

Infusa daun kacapiring

##### **3.2.2. Variabel Terikat**

Kadar glukosa darah

##### **3.2.3. Definisi Operasional**

###### **3.2.3.1. Infusa daun kacapiring**

Adalah cairan yang terbuat dari rebusan daun kacapiring yang dibuat oleh peneliti di Laboratorium Biologi Universitas Negeri Semarang dengan cara merebus daun kacapiring yang selanjutnya disaring setelah dingin. Infusa diberikan peroral menggunakan sonde setelah dipuasakan 10 jam sebanyak 1,8 ml/200gBB dan 3,6 ml/200gBB

Skala : rasio

###### **3.2.3.2. Kadar Glukosa Darah**

Adalah kadar glukosa yang ada dalam darah dalam satuan mg/dl yang diukur menggunakan alat spektrofotometer yang

terdapat di Laboratorium Biologi FMIPA Unnes. Pengukuran dilakukan sesudah pembebanan glukosa pada menit ke-60 dan 120.

Skala : rasio

### 3.3. Populasi Dan Sampel

#### 3.3.1. Populasi

Hewan percobaan adalah 50 tikus putih jantan strain Wistar yang ada di Laboratorium Biologi FMIPA Universitas Negeri Semarang.

#### 3.3.2. Sampel

Sampel yang digunakan adalah 24 ekor tikus jantan galur wistar ditetapkan berdasarkan pada ketentuan *World Health Organization* (WHO) (1993) yang menyebutkan batas minimal hewan coba yang digunakan dalam penelitian eksperimental 5 ekor tiap kelompok penelitian.

Sampel dibagi menjadi 4 kelompok sehingga tiap kelompok terdiri dari 6 ekor. Kelompok I (kontrol negatif), kelompok II dan III (pemberian infusa daun kacapiring dengan berbagai dosis), dan kelompok IV (perlakuan pemberian metformin).

Sampel dalam penelitian ini yang memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi.

##### a. Kriteria inklusi

- 1) Umur tikus 2 bulan (Kusumawati, 2004)
- 2) Berat badan 200 gram (Kusumawati, 2004)
- 3) Sehat pada penampilan luar :

1. Gerak aktif
2. Cukup makan dan minum
3. Tidak ada luka, dan
4. Tidak ada cacat

#### Kriteria eksklusi

- 1) Tikus diabetes

### 3.4. Instrumen dan Bahan Penelitian

Instrumen yang digunakan pada penelitian ini berupa:

#### 1. Alat

- a. kandang tikus lengkap dengan tempat pakan dan minumannya
- b. Sonde lambung
- c. Timbangan tikus
- d. Panci infuse
- e. Kain saring
- f. Pipet volume 0,5 ml dan 0,1 ml
- g. Spektrofotometer
- h. Sentrifuge Biofuge 15 dan tabung sentrifuge 5 ml.
- i. Rak dan tabung reaksi kecil untuk menampung darah tikus
- j. Mikrohematokrit untuk mengambil darah tikus
- k. Pencatat waktu

#### 2. Bahan

- a. Infusa daun kacapiring
- b. Pakan tikus : pellet ayam BR2

- c. Glukosa
- d. Metformin
- e. Aquadest

### 3.5. Cara Penelitian

#### 3.5.1. Persiapan Penelitian

##### 3.5.1.1. Persiapan Infusa Daun Kacapiring

Pembuatan infusa daun kacapiring dalam penelitian ini disesuaikan dengan dosis pemakaian yang biasa dipergunakan oleh masyarakat, yaitu dengan mempergunakan air rebusan 12 lembar daun kacapiring ( $\pm$  10 gram) dalam 100ml air (Arisandi dan Andriani, 2005).

Infusa diperoleh dari 10 gram daun kacapiring segar (*Gardenia augusta Merr*) dengan urutan nomor 4-6 dari pucuk dengan pertimbangan bahwa rata-rata jumlah daun dalam satu ranting adalah sekitar 10 susun lalu dicampur dengan air 100 ml dalam panci. Rebus di atas pemanas air selama 15 menit terhitung mulai suhu mencapai 90° sambil sekali diaduk. Saring setelah dingin menggunakan kain flannel, tambahkan air secukupnya melalui ampas sehingga diperoleh volume 100 ml (Depkes, 1995). Dosis pemakaian daun kacapiring pada manusia dewasa (70 kg) adalah 10 gram dalam 100 ml air. Faktor konversi dosis menggunakan ketentuan dari Laurence & Bacharach yaitu faktor

konversi dosis dari manusia (70 kg) ke tikus (200 gram) adalah 0,018 (Kusumawati, 2004; Nurlaila dkk, 1992).

$$\begin{aligned} \text{Dosis tikus} &= 100 \times 0,018 \\ &= 1,8 \text{ ml}/200\text{gBB}. \end{aligned}$$

Sehingga, pada kelompok II, tiap tikus akan mendapat infusa daun kacapiring dengan dosis 1,8 ml/200gBB

Untuk kelompok III, besar dosis yang dipakai adalah:

$$\begin{aligned} \text{Kelompok III} &= 2 \times 1,8 \text{ ml}/200\text{gBB} \\ &= 3,6 \text{ ml}/200\text{gBB} \end{aligned}$$

#### 3.5.1.2.Persiapan Glukosa

Dosis glukosa yang dipakai pada Uji Toleransi Glukosa Oral pada manusia dewasa (70 kg) adalah 75 gram (Adam, 2003). Dengan faktor konversi 0,018, maka perhitungan dosis glukosa untuk tikus (200 gram) adalah sebagai berikut :

$$\begin{aligned} \text{Dosis tikus} &= 75 \times 0,018 \\ &= 1,35 \text{ g}/200\text{gBB} \end{aligned}$$

#### 3.5.1.3.Persiapan Metformin

Metformin yang dipergunakan dalam penelitian ini adalah metformin (generik) 500mg (Depkes,2000). Dosis pada manusia dewasa (70 kg) adalah 500 mg. Dengan faktor konversi 0,018, maka perhitungan dosis metformin untuk tikus (200 gram) adalah sebagai berikut :

$$\begin{aligned}\text{Dosis tikus} &= 500 \text{ mg} \times 0.018 \\ &= 9 \text{ mg}/200\text{gBB}\end{aligned}$$

3.5.1.4. Menyiapkan hewan coba berupa tikus putih jantan galur wistar sebanyak 24 ekor

3.5.1.5. Menyiapkan kandang tikus lengkap dengan tempat pakan dan minumannya

3.5.1.6. Menyiapkan timbangan hewan dan timbangan analitik

3.5.1.7. Menyiapkan alat dan bahan untuk mengambil darah yaitu mikrohematokrit, alkohol 70% dan kapas

3.5.1.8. Menyiapkan spektrofotometer untuk mengukur kadar glukosa darah

### **3.5.2. Pelaksanaan Penelitian**

1. Sebanyak 24 ekor tikus diadaptasikan di ruang pemeliharaan selama satu minggu dengan diberi diet standar dan minum secukupnya
2. 24 ekor tikus dibagi menjadi 4 kelompok, masing-masing 6 ekor tikus. Tiap kelompok ditempatkan ke dalam satu kandang. Sebelum diberikan perlakuan, tikus dipuasakan 10 jam.
3. Kelompok pertama adalah kelompok yang mendapat pakan standar dan diit tinggi glukosa (kelompok kontrol). Kelompok kedua adalah kelompok perlakuan yang mendapat pakan standar, diit tinggi glukosa dan infusa daun kacapiring diberikan peroral dengan dosis sebesar 1,8ml/200gBB,

kelompok ketiga adalah kelompok perlakuan yang mendapat pakan standar, diit tinggi glukosa dan infusa daun kacapiring dengan dosis 3,6ml/200gBB. Dan kelompok perlakuan keempat adalah kelompok perlakuan yang mendapat pakan standar, diit tinggi glukosa dan metformin dengan dosis 9mg/200gBB .

4. Setelah 30 menit, tikus diberi beban glukosa dengan dosis 1,35g/200gBB untuk semua kelompok (kelompok kontrol negatif, kontrol positif dan kelompok perlakuan infusa daun kacapiring).
5. Setelah 60 menit pembebanan glukosa dilakukan pengambilan sampel darah dari vena *ophthalmicus* tikus wistar pada semua kelompok untuk melakukan pemeriksaan kadar glukosa darah dengan menggunakan spektrofotometer.
6. Pengukuran kadar glukosa darah tikus berikutnya dilakukan pada menit ke-120 setelah pemberian beban glukosa.

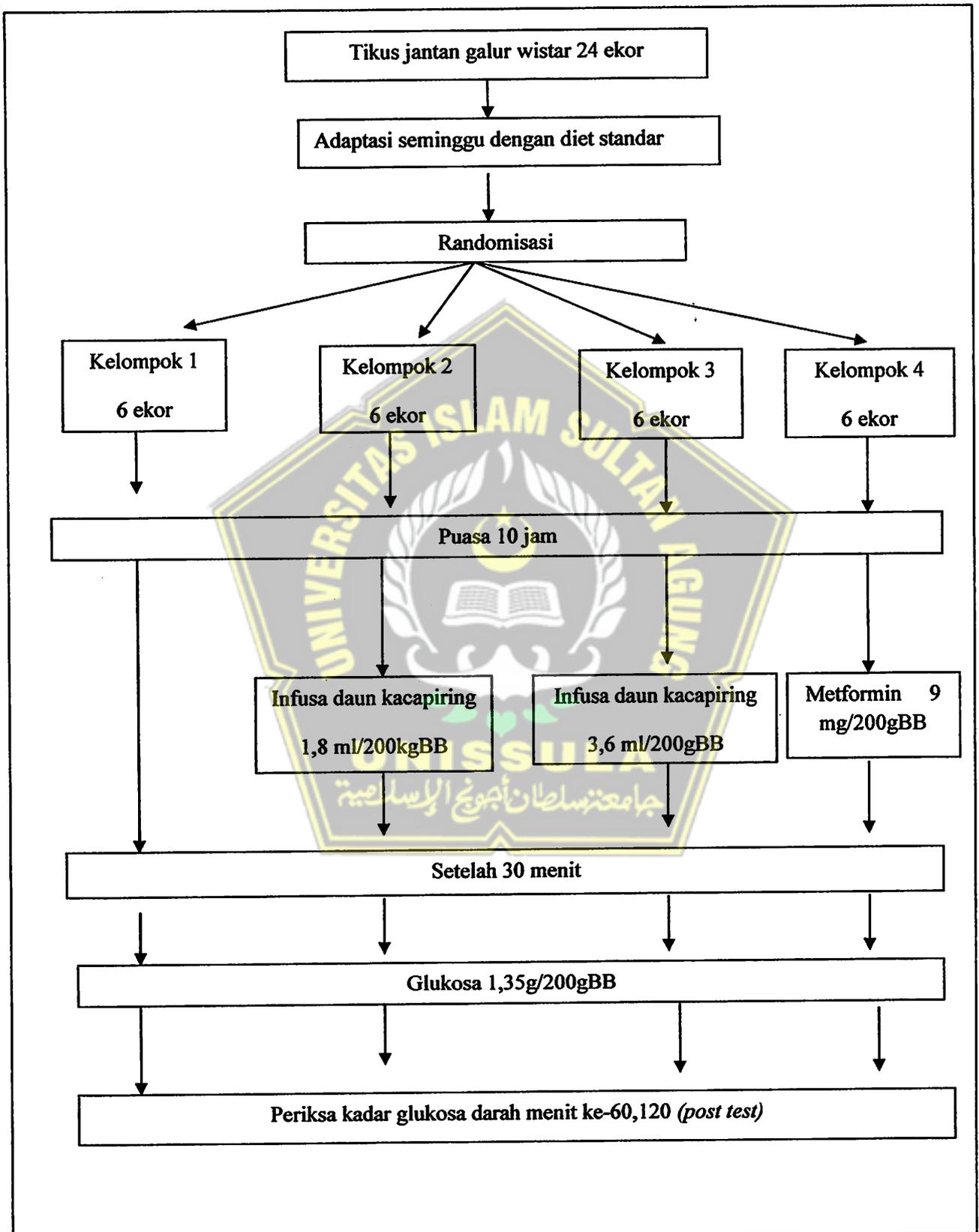
#### 3.5.3. Pengambilan sampel darah

1. Persiapan mikrohematokrit dan tabung penampung darah.
2. Tusukkan mikrohematokrit pada vena *ophthalmicus* yang terdapat di pleksus retro orbita.
3. Putar mikrohematokrit sampai darah keluar.
4. Tampung darah yang keluar pada tabung reaksi Pirex 10 ml

5. Apabila darah yang diperoleh sudah dianggap cukup, mikrohematokrit dilepas darah sisa yang terdapat pada mata tikus dibersihkan dengan kapas steril.
6. Masukkan darah pada tabung sentrifuge, kemudian disentrifuge selama 10 menit dengan kecepatan 3500 rpm agar didapatkan serum darah yang terpisah dari plasma.
7. Pemeriksaan kadar glukosa darah pada serum dengan menggunakan spektrofotometer.



## Alur Kerja Penelitian



### 3.6. Tempat dan Waktu Penelitian

Penyusunan karya tulis ilmiah dilaksanakan di Fakultas Kedokteran Unissula. Seluruh kegiatan yang meliputi perlakuan sampel dan pengukuran kadar glukosa darah dilaksanakan di Laboratorium Biologi FMIPA Universitas Negeri Semarang (UNNES). Penelitian Pemeliharaan hewan percobaan, penelitian, dan pemeriksaan glukosa darah dilakukan pada tanggal 1 Maret 2010 selama 1 hari.

### 3.7. Analisis Hasil

Data hasil pengukuran kadar glukosa darah setiap tikus pada masing-masing kelompok dimasukkan dalam tabel kemudian dilakukan analisis data. Dilakukan uji normalitas menggunakan test *Saphiro-Wilk* dan uji homogenitas menggunakan *Leuvene Test* didapatkan hasil data homogen dan berdistribusi normal selanjutnya dilakukan uji *One Way Annova* untuk mengetahui pengaruh pemberian infusa daun kacapiring terhadap kadar glukosa darah pada tikus jantan galur wistar yang diberi beban glukosa didapatkan hasil terdapat perbedaan bermakna antar kelompok perlakuan dan dilanjutkan dengan uji *Post Hoc* (Dahlan, 2004).

## BAB IV

### HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

#### 4.1. Hasil Penelitian

Telah dilakukan penelitian efektivitas pemberian infusa daun kacapiring terhadap kadar glukosa darah pada tikus jantan galur wistar yang diberi beban glukosa dengan sampel 24 ekor tikus yang dibagi menjadi empat kelompok. Penelitian dilakukan selama 1 hari di laboratorium biologi Universitas Negeri Semarang (UNNES). Setelah 1 jam dan 2 jam perlakuan terhadap ke empat kelompok, dilakukan pemeriksaan glukosa darah yang hasilnya tertera dalam lampiran 3. Hasil perhitungan rerata kadar glukosa darah adalah sebagai berikut:

Tabel 4.1. Rerata Kadar Glukosa Serum Darah Tikus Putih

Kelompok	Pada menit ke-60	Pada menit ke-120
Kelompok I	178	130
Kelompok II	115	111
Kelompok III	119	117
Kelompok IV	118	106

Keterangan:

Kelompok I : pakan standar, pembebanan glukosa

Kelompok II : pakan standar, infusa daun kacapiring 1,8ml/200gBB, pembebanan glukosa

Kelompok III : pakan standar, infusa daun kacapiring 3,6ml/200gBB, pembebanan glukosa

Kelompok IV : pakan standar, metformin 9mg/200gBB, pembebanan glukosa

Dari tabel 4.1 didapatkan hasil rerata kadar glukosa darah pada kelompok I pada menit ke-60 paling tinggi sebanyak 178.783 mg/dl. Rerata kadar glukosa darah pada kelompok I pada menit ke-120 didapatkan pula rerata kadar glukosa darah tertinggi yaitu 130.483 mg/dl jika dibandingkan dengan kelompok

perlakuan lainnya. Selanjutnya, hasil penelitian dilakukan uji normalitas dan uji homogenitas.

Tabel 4.2 Hasil Uji *Shapiro-Wilk* Kadar Glukosa Darah Setelah Perlakuan (pada menit ke-60)

	Kelompok	Sig.
<b>Kadar Glukosa Darah</b>	Kelompok I	.751
	Kelompok II	.160
	Kelompok III	.246
	Kelompok IV	.178

Tabel 4.3 Hasil Uji *Shapiro-Wilk* Kadar Glukosa Darah Setelah Perlakuan (pada menit ke-120)

	Kelompok	Sig.
<b>Kadar Glukosa Darah</b>	Kelompok I	.782
	Kelompok II	.250
	Kelompok III	.137
	Kelompok IV	.144

Hipotesis untuk uji ini adalah:

- Ho = Distribusi data normal → jika  $p > 0.05$
- Hi = Distribusi data tidak normal → jika  $p < 0.05$

Berdasarkan hasil uji *Shapiro-Wilk* pada tabel, dapat diketahui bahwa  $p > 0,05$ , maka Ho diterima atau distribusi data tersebut adalah normal. Hasil dari uji *Levene Test* seperti terlihat dalam tabel 4.4 dan 4.5.

Tabel 4.4 Hasil Uji *Levene Test* Kadar Glukosa Darah Setelah Perlakuan (pada menit ke-60)

Levene statistic	df 1	df 2	Sig.
5.846	3	20	.069

Hipotesis untuk uji ini adalah:

- Ho = Varian data adalah homogen → jika  $p > 0.05$
- Hi = Varian data adalah tidak homogen → jika  $p < 0.05$

Tabel 4.5 Hasil Uji *Levene Test* Kadar Glukosa Darah Setelah Perlakuan (pada menit ke-120)

Levene statistic	df 1	df 2	Sig.
3.074	3	20	.938

Keputusan:

Berdasarkan hasil uji *Levene Test* pada tabel 4, dapat diketahui bahwa  $p > 0,05$ , maka  $H_0$  diterima atau data homogen.

Karena data yang didapat normal dan homogen, maka dapat dilakukan uji *one way anova*. Hasil uji *one way anova* dari kadar glukosa darah setelah perlakuan pada menit ke-60 dan 120 tertera sebagai berikut:

Tabel 4.6 Hasil Uji *One Way Anova* Kadar Glukosa Darah Setelah Perlakuan (pada menit ke-60)

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	16774.642	3	5591.547	35.765	.000
Within Groups	3126.837	20	156.342		
Total	19901.478	23			

Tabel 4.7 Hasil Uji *One Way Anova* Kadar Glukosa Darah Setelah Perlakuan (pada menit ke-120)

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	1936.415	3	142.572	.547	.151
Within Groups	6556.925	20	260.516		
Total	8493.340	23			

Hipotesis untuk uji ini adalah:

- $H_0$  = Rerata data adalah identik
- $H_1$  = Rerata data adalah tidak identik

(paling tidak ada 2 kelompok data yang berbeda)

Dasar pengambilan keputusan adalah:

- Jika probabilitas  $> 0,05$ , maka  $H_0$  diterima
- Jika probabilitas  $< 0,05$ , maka  $H_0$  ditolak

Keputusan:

Berdasarkan hasil uji *one way anova* pada tabel 4.6, dapat diketahui bahwa nilai probabilitasnya adalah 0,000. Karena  $p < 0,05$ , maka  $H_0$  ditolak atau dapat disimpulkan bahwa paling tidak ada 2 kelompok yang memiliki perbedaan yang bermakna. Sedangkan pada hasil uji *one way anova* pada tabel 4.7 diketahui nilai probabilitasnya adalah 0,151. Karena  $p > 0,05$ , maka  $H_0$  diterima atau dapat disimpulkan bahwa rerata data adalah identik.

Untuk mengetahui kadar glukosa darah kelompok mana yang memiliki perbedaan secara bermakna setelah perlakuan pada menit ke-60, maka dilakukan uji analisis lanjut pasca anova dengan menggunakan uji *post Hoc LSD* antara kelompok tersebut. Hasil uji *post Hoc LSD* disajikan dalam tabel 4.8 berikut:

Tabel 4.8 Hasil Uji *Post Hoc LSD*

Kelompok	Sig,	Kebermaknaan
I $\times$ II	,000	Bermakna
I $\times$ III	,000	Bermakna
I $\times$ IV	,000	Bermakna
II $\times$ I	,000	Bermakna
II $\times$ III	,520	Tidak bermakna
III $\times$ I	,000	Bermakna
III $\times$ IV	,871	Tidak bermakna
IV $\times$ II	,628	Tidak bermakna

Berdasarkan hasil analisis statistik pada tabel 5.1, dapat dijelaskan sebagai berikut:

- Tidak terdapat perbedaan bermakna antara kelompok II dan kelompok III yang ditunjukkan pada tabel 4.8 dengan nilai p sebesar 0,520.
- Tidak terdapat perbedaan bermakna antara kelompok II dan kelompok IV yang ditunjukkan pada tabel 4.8 dengan nilai p sebesar 0,628.
- Tidak terdapat perbedaan bermakna antara kelompok III dan kelompok IV yang ditunjukkan pada tabel 4.8 dengan nilai p sebesar ,871.
- Terdapat perbedaan bermakna antara kelompok I dan kelompok II, III dan IV

#### 4.2. Pembahasan

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pembebanan glukosa mampu meningkatkan kadar glukosa darah. Berdasarkan hasil penelitian pengaruh infusa daun kacapiring terhadap kadar glukosa darah tikus jantan galur Wistar setelah 60 menit dan 120 menit perlakuan, terlihat adanya perbedaan rerata kadar glukosa darah antara kelompok I dengan kelompok II, kelompok I dengan kelompok III dan kelompok I dengan kelompok IV. Hal ini sesuai dengan teori bahwa pemberian beban glukosa per oral akan menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah (Asdie, 2000).

Pada kelompok IV diperoleh rerata kadar glukosa darah yang paling rendah. Hal ini berarti pemberian metformin paling berpengaruh dalam menurunkan kadar glukosa darah pada tikus jantan galur wistar. Hal ini dikarenakan efek farmakokinetik dan farmakodinamik dari metformin lebih cepat direspon oleh tubuh. Metformin merupakan obat hipoglikemi oral dengan cara meningkatkan sensitivitas sel terhadap insulin. Selain itu, obat ini mampu menstimuli glikolisis

secara langsung dalam jaringan, menurunkan glukoneogenesis hati, melambatkan absorpsi glukosa dari saluran pencernaan, meningkatkan perubahan glukosa menjadi laktat oleh eritrosit dan menurunkan kadar glukosa plasma (Maulana, 2008).

Pada kelompok II dan III setelah diberi perlakuan infusa daun kacapiring berbagai dosis terlihat penurunan kadar glukosa darah yang sama berpengaruhnya dalam menurunkan kadar glukosa darah jika dibandingkan dengan kelompok IV pada perlakuan pemberian metformin. Hal ini disebabkan karena daun kacapiring mengandung senyawa flavonoid, saponin, polifenol dan kandungan minyak atsiri. Flavonoid memacu metabolisme glukosa dan lemak, sehingga timbunan kedua sumber kalori ini dalam darah dapat dihindari (Rubi, 2009). Kandungan polifenol memiliki khasiat sebagai antimikroba dan menurunkan kadar glukosa darah dengan cara meningkatkan sensitivitas sel terhadap insulin. Selain itu, saponin yang terkandung dalam daun kacapiring mempunyai kemampuan menurunkan kadar glukosa darah dengan mekanisme sebagai astringen, mengendapkan atau mempresipitasi protein selaput lendir di permukaan usus halus dan membentuk suatu lapisan yang melindungi usus sehingga menghambat asupan glukosa dan laju peningkatan glukosa darah tidak terlalu tinggi (Amelia, 2009).

Pada tabel 4.7 tampak bahwa tidak terdapat perbedaan kadar glukosa darah secara bermakna pada seluruh kelompok perlakuan setelah menit ke-120. Hal ini sesuai dengan pustaka bahwa pada metode pembebanan glukosa memperlihatkan perubahan kadar glukosa darah yang beragam (awal dan lama kerja absorpsi glukosa) mulai dari menit ke-30 sampai menit ke-120 Peningkatan kadar glukosa

darah mulai menit ke-30 sampai ke-90 dan akan mengalami penurunan pada menit ke-120 (Hayes, 2000).

Berdasarkan hasil analisis statistik yang telah dilakukan dapat diketahui adanya perbedaan kadar glukosa darah antara kelompok yang diberi infusa daun kacapiring dengan kelompok yang tidak diberi infusa daun kacapiring. Pada uji perbedaan *one way anova* juga didapatkan nilai p sebesar 0,000. Berarti hasil data yang didapatkan itu bermakna (signifikan), karena  $p < 0,05$ . Diketahui pula tidak adanya perbedaan kadar glukosa darah antara kelompok yang diberi infusa daun kacapiring berbagai dosis dengan kelompok yang diberi metformin.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian infusa daun kacapiring (*Gardenia augusta Merr*) berbagai dosis berpengaruh terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus putih jantan galur Wistar dengan pembebanan glukosa. Dengan demikian hipotesis yang mengatakan bahwa pemberian infusa daun kacapiring berpengaruh menurunkan kadar glukosa darah dapat diterima.

Kendala pada penelitian ini adalah belum bisa dikendalikannya aktivitas fisik tikus jantan galur wistar dan jumlah makanan yang dikonsumsi tiap tikus tidak dapat diketahui. Aktifitas fisik yang meningkat dapat menyebabkan lancarnya peredaran darah dan menurunkan kadar glukosa darah ( Laker, 2006 ), sehingga hasil pemeriksaan kadar glukosa darah pada tikus yang aktif akan lebih rendah dari pada tikus yang tidak aktif. Pada penelitian ini dalam 1 kandang terdapat 6 ekor tikus sehingga memungkinkan terjadinya perebutan makanan yang mengakibatkan distribusi diet tinggi glukosa tidak merata pada masing-masing tikus, maka semakin banyak jumlah makanan yang mengandung glukosa yang

dimakan oleh tikus, semakin tinggi pula kadar glukosa darah tikus tersebut (Hardjono, 2009). Selain itu, kendala penelitian ini adalah hanya menggunakan dua konsentrasi sehingga tidak diketahui dosis efektif infusa daun kacapiring dalam menurunkan kadar glukosa darah serta efek samping dari pemberian infusa daun kacapiring. Selain itu, keterbatasan dalam pengukuran kadar glukosa darah setelah perlakuan, karena hanya dilakukan dua kali yaitu pada menit ke-60 dan 120 pasca pembebanan glukosa sehingga hasilnya kurang menunjukkan awal kadar glukosa darah dan lama kerja penurunan kadar glukosa darah secara bertahap



## BAB V

### SIMPULAN DAN SARAN

#### 5.1. Simpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, maka dapat diambil kesimpulan sebagai berikut:

- 5.1.1. Pemberian infusa daun kacapiring (*Gardenia augusta Merr*) 1,8ml/200gBB dan 3,6ml/200gBB berpengaruh terhadap penurunan kadar glukosa darah pada tikus jantan galur wistar yang diberi beban glukosa.
- 5.1.2. Rerata kadar glukosa darah tikus jantan galur wistar yang mendapat pakan standar dan diit tinggi glukosa pada menit ke-60 adalah 178mg/dl dan pada menit ke-120 adalah 130mg/dl
- 5.1.3. Rerata kadar glukosa darah tikus jantan galur wistar yang mendapat pakan standar, diit tinggi glukosa dan infusa daun kacapiring 1,8ml/200gBB pada menit ke-60 adalah 115mg/dl dan pada menit ke-120 adalah 111mg/dl. Sedangkan rerata kadar glukosa darah dengan pemberian infusa daun kacapiring 3,6 ml/200gBB didapatkan hasil pada menit ke-60 adalah 119mg/dl dan pada menit ke-120 adalah 117mg/dl.
- 5.1.4. Rerata kadar glukosa darah tikus jantan galur wistar yang mendapat pakan standar, diit tinggi glukosa dan metformin 9mg/200gBB pada menit ke-60 adalah 118mg/dl dan pada menit ke-120 adalah 106mg/dl.

5.1.5. Tidak terdapat perbedaan pengaruh antara metformin dan infusa daun kacapiring sehingga pemberian infusa daun kacapiring dosis 1,8ml/200gBB dan dosis 3,6ml/200gBB setara dengan pemberian metformin dosis 9mg/200gBB.

## 5.2. Saran

- 5.2.1. Perlu dilakukan suatu penelitian lebih lanjut dengan pembatasan aktivitas fisik pada hewan coba dan perawatan 1 tikus 1 kandang sehingga tidak terjadi perebutan makanan yang dapat mempengaruhi kadar glukosa darah.
- 5.2.2. Perlu dilakukan suatu penelitian lebih mendalam tentang efektivitas berbagai dosis daun kacapiring sehingga dapat diketahui dosis yang paling efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah
- 5.2.3. Perlu dilakukan suatu penelitian lebih lanjut tentang efektivitas infusa daun kacapiring (*Gardenia augusta Merr*) terhadap kadar glukosa darah dengan desain penelitian yang lebih baik yaitu desain penelitian *prepostest only control group design* untuk mengetahui selisih kadar glukosa darah sebelum dan setelah perlakuan sehingga dapat diketahui efektivitas penurunan kadar glukosa darah secara bert

## DAFTAR PUSTAKA

- Amelia. *Fito-kimia komponen ajaib cegah PJK, DM dan kanker*. <http://www.kimianet.lipi.go.id/utama.cgi%3artikel%261100397943%262+saponin&hl=id&gl=id&ct=clnk&cd=1>, Dikutip pada tanggal 19 Januari 2009.
- Arisandi, Y., Andriani, Y., 2005, *Khasiat Tanaman Obat*, Pustaka Buku Murah.
- Asdie, A., H., 2000, *Patogenesis dan Terapi Diabetes Melitus Tipe 2*, Penerbit MEDIKA Fakultas Kedokteran UGM, Yogyakarta, 32-33.
- Dahlan, S., 2004, *Statistika untuk Kedokteran dan Kesehatan*, Arkans, Jakarta.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1995, *Farmakope Indonesia*, edisi 4, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2000, *IONI: Informatorium Obat Nasional Indonesia 2000*, Sagung Seto, Jakarta, 268-9.
- Departemen Kesehatan dan Kesejahteraan Sosial Republik Indonesia, 2001, *Inventaris Tanaman Obat Indonesia (1), jilid 2*, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, 147-148.
- Ganong, W.F., 1979, *Review of Medical Physiologi 9th edition*, Lange Medical Publication, California, 249,304, 327-328, 405-407.
- Ganong, W.F., 2005, *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*, EGC, Jakarta, 276-282.
- Goldstein, B.J., Wieland D.M., 2003, *Textbook of Type 2 Diabetes : geriatric considerations*, Martin Duruitz Ltd, London, 409-419.
- Goldman, L., Gilman A., 2001(a), *The Pharmacological Basis of Therapeutic*, edisi 10, McGraw-Hill Companies, United States.
- Goldstein B.J., Wieland D.M., 2003(b), *Textbook of Type 2 Diabetes : Metformin*, Martin Duruitz Ltd, London, 86-97.
- Guyton, A dan Hall, 1995, *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*, EGC, Jakarta, 613-615.
- Hardjono, 2009, *Awas Glukosa Darah*, Maximus, Yogyakarta, 102 - 105
- Harun, S.R., Putra S.T., Wiharta A.S., Chair I., Uji Klinis, 2002, Dalam:Sastroasmoro S, Ismael S, penyunting, *Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis*, Sagung Seto, Jakarta, 144-64.
- Hayes, A.W., *Principles and Methods of Toxicology*, edisi 4, Taylor and Francis, Boston, 1408-1409.
- Katzung, B.G, 2001, *Farmakologi Dasar dan Klinik*, edisi 8, Alih Bahasa : Sjabana D, Isbandiati E, Basori A, Soedjak M, UNO 1, RB Ramadhani, dkk., Salemba Medika, Jakarta, 703-704.

- Kusumawati, D., 2004, *Bersahabat Dengan Hewan Coba*, Gajah Mada University Press, Yogyakarta, 8-10.
- Laker, M., 2006, *Memahami Kolesterol dan Gula darah*, PT. Gaya Favorit Press, Jakarta, 29 – 39.
- Lehninger, A., 1990, *Dasar-dasar Biokimia*, Erlangga, Jakarta, 73-74.
- Machida, K., Takehara, E., Kobayasi, H., Kikuchi, M., 2003 Dec., *New iridoid glycosides from the leaves of gardenia jasminoidea cv, Fortuneana hara*. Chem Pharm Bull, 52(12), 1417-9.
- Marks, D.B., Marks, A.D., Smith, C.M., 2000, *Biokimia Kedokteran Dasar*, EGC, Jakarta, 3, 51, 417, 466-467.
- Maulana, M., 2008, *Mengenal Diabetes Melitus : Panduan Praktis Menangani Penyakit Kencing Manis*, Katahati, Yogyakarta, 60-61, 64-65.
- Miura, T., Nishiyama, Y., Ichimaru, M., Kato, A., 1996 Jan 19(1), *Hypoglycemic activity and structure-activity relationship of iridoidal glycosides*, Biol Pharm Bull, 160-1
- Murray, R.K., Granner, D.K., Mayer, P.A., Rodwell V.W., 2003, *Biokimia Harper*. Alih bahasa Andry hartono, DAN, EGC, Jakarta, 138, 164, 178-197.
- Nurlaila, Donatus, I.A., Sugiyanto, Wahyono, D., Suhardjono, D., 1992, *Petunjuk Praktikum Toksikologi*, edisi 1, Laboratorium Farmakologi dan Toksikologi Fakultas Farmasi Universitas Gajah Mada, Yogyakarta.
- Pengembangan dan Pemanfaatan Obat Bahan Alam, 1991, *Penapisan Farmakologi, Pengujian Fitokimia, dan Pengujian Klinik*, Yayasan Pengembangan Obat Bahan Alam Phyto Medica, Jakarta.
- Rubi, *Bugur Gusur Kolesterol, Trigliserida, dan Gula Darah*. <http://www.cybermed.cbn.net.id/detil.asp?kategori=natural&newsno=105>, Diakses pada tanggal 19 Januari 2009.
- Rudjiyanto, A., 1997, *Pengendalian glukosa pada tingkat seluler*, Majalah Kedokteran UNIBRAW, XIII, 97-101.
- Shimizu, K., Ozek, M., Iino, A., Nakajyo, S., Urukawa, N., Atsuchi. M., 2001, *Structure activity relationship of triterpenoid derivatives extracted from gymnema inodourm leaves on glucose absorption*, Jpn J Pharmacol, 86(2), 223-9.
- Soegondo, S., 2006, *Farmakoterapi Pada Pengendalian Glikemia Diabetes Mellitus Tipe 2*. Dalam Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam, edisi 4, Jilid III, Balai Penerbit FK UI, Argo Medika Pustaka, Jakarta.

- Song, J, Kwon, O, Cheng, S, Daruwala R, Eck P, Park JB, DeFronzo R.A., Horton E.S., Herman L.S., 2002, *Flavonoid inhibition of sodium-dependent vitamin c transporter 1 (svct 1) and glucose transporter isoform 2 (glut2), intestinals transporters for vitamin C and glucose*, J Biol Chem, 277, 15252-60.
- Soeatmadji, D., W., 19-10-2008, *Diabetes Diakibatkan Pola Hidup*, Dalam: <http://indonesianic.wordpress.com/2008/10/19/diabetes-diakibatkan-pola-hidup/>. Dikutip 21 Februari 2009.
- Subroto, A., 2006, *Ramuan herbal untuk diabetes mellitus*, Cetakan kedua, Penebar Swadaya, Jakarta.
- Suharmiati, 2003, *Pengujian bioaktivitas anti diabetes mellitus tumbuhan obat*, Cermin Dunia Kedokteran, 140:8-13
- Sukiana, 1993, *Pemeriksaan Kandungan Kimia Daun Kacapiring*, Penelitian Tanaman Obat di Beberapa Perguruan Tinggi di Indonesia, V:42
- Suryowinoto, S., *Mengenal beberapa tanaman yang digunakan sebagai anti diabetika*. <http://www.kompas.co.id/kompascetak/0312/02/ilpeng/713060.htm>, Diakses pada tanggal 20 Januari 2009.
- Suyono, S., 2006, *Diabetes Melitus di Indonesia*, dalam *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*, Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI, Jakarta, 1874.
- Tjokroprawiro, H.A., 2001, *Teknologi Baru pada Pengelolaan Diabetes Mellitus*, Medica.
- Thomas, A., N., S., 2007, *Tanaman Obat Tradisional*, Kanisius, Yogyakarta, 12.
- Titin, Y., 2008, *Ensiklopedia Tanaman Obat Tradisional*, Med Press, Yogyakarta, 171-173.
- Tjay, T.H., Rahardja K., 2003, *Obat-Obat Penting: Khasiat, Penggunaan dan Efek Sampingnya*, edisi 5, Kelompok Gramedia, Jakarta, 693-700.
- WHO, 1993, *Research Guidelines for Evaluating The Safety and Efficacy of Herbal Medicine*, Regional Office for The Western Pacific, Manila, 35.
- Wijayakusuma, H., 2001, *Penggunaan bunga dan tanaman hias untuk kesehatan*. Available from <http://www.roemahherba.net/index2.php?option=context&task=view&id=362&pop=1&page=0>, Diakses pada tanggal 1 November 2009.
- Yanti, *Kacapiring Bungkam Diabetes*. [http://yantie210201.multiply.com/journal/item/3/Kaca\\_piring\\_bungkam\\_diabetes](http://yantie210201.multiply.com/journal/item/3/Kaca_piring_bungkam_diabetes), Diakses pada tanggal 19 Januari 2009