

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAUN SIRSAK (*Annona muricata* L.) TERHADAP KADAR GLUKOSA DARAH PUASA PADA TIKUS YANG DIINDUKSI ALOKSAN

SKRIPSI



Oleh :

SHIYANG YANG HALIM

2008260212

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
MEDAN
2024**

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAUN SIRSAK (*Annona muricata* L.) TERHADAP KADAR GLUKOSA DARAH PUASA
PADA TIKUS YANG DIINDUKSI ALOKSAN**

**Skripsi Ini Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Memperoleh
Kelulusan Sarjana Kedokteran**



Oleh :

SHIYANG YANG HALIM

2008260212

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
MEDAN
2024**

HALAMAN PERSETUJUAN PEMBIMBING



MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI, PENELITIAN, DAN PERKEMBANGAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA

FAKULTAS KEDOKTERAN

Jalan Gedung Arca No. 53 Medan 20217 Telp. (061) 7350163 – 7333162 Ext. 20

Fax. (061) 7363488

Website : fk@umsu.ac.id

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

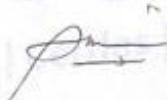
HALAMAN PERSETUJUAN PEMBIMBING

Nama : Shiyang Yang Halim
NPM : 2008260212
Prodi/Bagian : Pendidikan Dokter
Judul Skripsi : Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata L.*) Terhadap Kadar Glukosa Darah Puasa Pada Tikus Yang Diinduksi Aloksan

Disetujui untuk disampaikan kepada panitia ujian

Medan, 19 Februari 2024

Pembimbing,

Unggul |  | Terpercaya

(dr. Huwainan Nisa Nasution, M.Kes, Sp. PD)

NIDN : 0114028701



MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI, PENELITIAN, DAN PERKEMBANGAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
FAKULTAS KEDOKTERAN

Jalan Gedung Arca No. 53 Medan 20217 Telp. (061) 7350163 – 7333162 Ext. 20 Fax.
(061) 7363488
Website : fk@umsu.ac.id

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :

Nama : Shiyang Yang Halim
NPM : 2008260212
Judul Skripsi : Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) Terhadap Kadar Glukosa Darah Puasa Pada Tikus Yang Diinduksi Aloksan

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

DEWAN PENGUJI

Pembimbing,

dr. Huwainan Nisa Nasution, M.Kes, Sp.PD

NIDN : 0114028701

Penguji 1

dr. Lita Septina, Sp. PD (K)

NIDN : 0107096905

Penguji 2

dr. Siti Masliana Siregar, Sp. THT-KL (K)

NIDN : 0106098201

Mengetahui,

Dekan FK UMSU



dr. Siti Masliana Siregar, Sp. THT-KL (K)

NIDN : 0106098201

Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter
FK UMSU

dr. Desi Isnayanti, M.Pd.Ked

NIDN : 0112098605

Ditetapkan di : Medan

Tanggal : 06 Maret 2024

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Saya yang bertanda tangan di bawah ini menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : Shiyang Yang Halim
NPM : 2008260212
Judul Skripsi : Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) Terhadap Kadar Glukosa Darah Puasa Pada Tikus Yang Diinduksi Aloksan

Demikianlah pernyataan ini saya perbuat, untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Medan, 19 Februari 2024

A handwritten signature in black ink is written over a rectangular postage stamp. The stamp is orange and red, featuring the Garuda Pancasila emblem and the text '10000', 'METERAI TEMPEL', and the serial number '15830AKX818168448'.

Shiyang Yang Halim

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya ucapkan kepada Allah *Subhanahu Wata'ala* karena berkat rahmat-Nya, saya dapat menyelesaikan skripsi ini dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran pada Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara. Saya menyadari bahwa, tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, sangatlah sulit bagi saya untuk menyelesaikan skripsi ini. Oleh karena itu, saya mengucapkan terima kasih kepada:

1. dr. Siti Masliana Siregar, Sp. THT-KL (K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara sekaligus dosen penguji 2 yang telah memberikan banyak masukan dalam penulisan skripsi ini.
2. dr. Desi Isnayanti, M.Pd.Ked selaku Ketua Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.
3. dr. Huwainan Nisa Nasution, M.Kes, Sp.PD selaku dosen pembimbing yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran dalam mengarahkan dan memberikan bimbingan selama penelitian dan penyusunan skripsi ini.
4. dr. Lita Septina, Sp. PD (K) selaku dosen penguji 1 yang telah memberikan banyak masukan dalam penyelesaian skripsi ini.
5. dr. Nelli Murlina MKT, Sp. KKLK selaku dosen pembimbing akademik yang telah memberikan bimbingan selama penulis menjalani perkuliahan di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.
6. Seluruh staf dosen dan karyawan yang berada di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara yang telah menyampaikan ilmu kepada penulis, semoga ilmu yang disampaikan bermanfaat.
7. Terutama dan istimewa kepada orang tua saya yaitu Chun Min dan Nuriati yang tak hentinya mendidik, membimbing, memberikan kasih sayang dan mendo'akan penulis di dalam setiap langkahnya. Kepada kakak saya Sheri Kartika Halim dan Suhendi, Lingling Surya Halim dan M. Fany Anzar dan Shera Maya Halim yang telah memberikan dukungan terbaik untuk menyelesaikan skripsi ini. Serta keponakan saya Faeyza Al-Faro Suhendi dan

- Arralyn Aurelya Suhendi yang telah menyemangati penulis untuk tetap melanjutkan cita-citanya.
8. Sahabat saya yaitu Fadhilatun Nisa, Nurul Safitri Nasution dan teman saya Laras Sati dan Halimatun Sa'diah yang telah mendukung dan menyemangati penulis. Teman seperjuangan saya di Angkatan 2020 yaitu Dita Fazhari Murtanto, Nur Aini Fadhilah, Anggi Aulia, Luthfiah Yuliani Indra, Tasya Namirah Taufiq, Putri Anjani Harahap dan Ridho Ramadhan Nasution yang telah berjuang bersama-sama untuk menggapai cita-cita. Serta teman berbagi keluh kesah kehidupan dan menopang pundak saya agar tetap kuat bersama yaitu Tahta Bayu Alfarisi.
 9. Semua pihak yang telah membantu dalam penulisan skripsi ini yang tidak bisa penulis sebut satu-satu.

Saya menyadari bahwa penulisan skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan, untuk itu kritik dan saran demi kesempurnaan tulisan ini sangat saya harapkan. Akhir kata, saya berharap Allah SWT berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga skripsi ini membawa manfaat bagi pengembangan ilmu.

Medan, 19 Februari 2024



Shiyang Yang Halim

**PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI UNTUK
KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademika Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, saya yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Shiyang Yang Halim

NPM : 2008260212

Fakultas : Kedokteran

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara Hak Bebas Royalti Non eksklusif atas skripsi saya yang berjudul : **"Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) Terhadap Kadar Glukosa Darah Puasa Pada Tikus Yang Diinduksi Aloksan"**. Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Non eksklusif ini Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Medan

Pada tanggal : 19 Februari 2024

Yang menyatakan



Shiyang Yang Halim

ABSTRAK

Pendahuluan : Tanaman sirsak merupakan salah satu tanaman herbal yang dimanfaatkan masyarakat untuk mengatasi berbagai penyakit. Pemanfaatan tanaman sirsak banyak digunakan bagian daunnya saja. Salah satu manfaat daun sirsak adalah menurunkan kadar glukosa darah. Hal tersebut dikarenakan daun sirsak mengandung senyawa *flavonoid*, *tannin* dan *alkaloid*. Senyawa *flavonoid* memiliki efek hipoglikemik dan bertindak seperti insulin. Senyawa *tannin* mampu mengaktivasi enzim untuk memudahkan glukosa masuk ke dalam sel dan senyawa *alkaloid* dapat meregenerasi sel beta pankreas. **Metode :** Penelitian ini adalah penelitian eksperimental *pretest-posttest with control group design*. Penelitian dilakukan pada tikus jantan putih Galur Wistar yang diberikan ekstrak daun sirsak dengan dosis 7,2mg dan 14,4mg selama 5 hari. Uji analisis yang digunakan adalah *One Way ANOVA*. **Hasil :** Dari penelitian yang dilakukan menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara pemberian ekstrak daun sirsak terhadap kadar glukosa darah puasa pada kelompok intervensi dengan pemberian ekstrak daun sirsak dengan dosis 7,2mg dan 14,4mg dengan nilai $p = 0,000$ pada tikus yang diinduksi aloksan. **Kesimpulan :** Terdapat hubungan pemberian ekstrak daun sirsak terhadap kadar glukosa darah puasa pada tikus yang diinduksi aloksan.

Kata Kunci : Aloksan, Daun sirsak, Kadar glukosa darah puasa, Tikus jantan putih Galur Wistar

ABSTRACT

Introduction : *The soursop plant is one of the herbal plants that people use to treat various diseases. Most of the soursop plants are used only for the leaves. One of the benefits of soursop leaves is lowering blood glucose levels. This is because soursop leaves contain flavonoids, tannins and alkaloids. Flavonoid compounds have hypoglycemic effects and act like insulin. Tannin compounds are able to activate enzymes to make it easier for glucose to enter cells and alkaloid compounds can regenerate pancreatic beta cells.* **Method :** *This research is a pretest-posttest experimental research with control group design. The research was conducted on white male Wistar strain rats which were given soursop leaf extract at a dose of 7.2mg and 14.4mg for 5 days. The analysis test used is One Way ANOVA.* **Results :** *The research conducted showed that there was a significant relationship between the administration of soursop leaf extract on fasting blood glucose levels in the intervention group with the administration of soursop leaf extract at doses of 7.2mg and 14.4mg with a p value = 0.000 in rats induced by alloxan.* **Conclusion:** *There is a relationship between administration of soursop leaf extract on fasting blood glucose levels in rats induced by alloxan.*

Keywords : *Aloxan, Soursop leaves, Fasting blood glucose levels, White male Wistar rats*

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN PERSETUJUAN PEMBIMBING	iii
HALAMAN PENGESAHAN	iv
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS	v
KATA PENGANTAR	vi
PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI	viii
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan Khusus	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Hiperglikemia.....	5
2.2 Diabetes Melitus.....	5
2.2.1 Definisi Diabetes Melitus.....	5
2.2.2 Etiologi dan Faktor Risiko Diabetes Melitus	6
2.2.3 Patofisiologi Diabetes Melitus	6
2.2.4 Diagnosis Diabetes Melitus.....	7

2.3 Tanaman Sirsak	8
2.3.1 Taksonomi Tanaman Sirsak	8
2.3.2 Morfologi Tanaman Sirsak	8
2.3.3 Kandungan Tanaman Sirsak	9
2.3.4 Manfaat Daun Sirsak	9
2.3.5 Hubungan Antara Pemberian Daun Sirsak Terhadap Kadar Glukosa Darah	10
2.4 Tikus Putih	12
2.4.1 Taksonomi Tikus Putih	12
2.4.2 Karakteristik Tikus Putih Galur Wistar.....	12
2.4.3 Tikus Putih Galur Wistar Diabetik.....	13
2.4.4 Dosis Letal (LD ₅₀) Pemberian Daun Sirsak Pada Tikus Putih.	14
2.5 Kerangka Teori.....	15
2.6 Kerangka Konsep	16
2.7 Hipotesis	16
BAB 3. METODE PENELITIAN.....	17
3.1 Definisi Operasional.....	17
3.2 Jenis Penelitian	17
3.3 Waktu dan Tempat Penelitian	18
3.3.1 Waktu Penelitian	18
3.3.2 Tempat Penelitian.....	18
3.4 Populasi dan Sampel Penelitian	18
3.4.1 Populasi Penelitian	18
3.4.2 Sampel Penelitian	18
3.4.2.1 Kriteria Inklusi	19
3.4.2.2 Kriteria Eksklusi	19
3.4.2.3 Kriteria Penghentian	19
3.5 Teknik Pengumpulan Data	20

3.5.1 Alat dan Bahan	20
3.5.2 Persiapan Hewan Coba	20
3.5.3 Pengambilan Daun Sirsak	21
3.5.4 Pembuatan Simplisia dan Proses Ekstraksi Daun Sirsak	21
3.5.5 Pembuatan Larutan CMC.....	21
3.5.6 Pembuatan Larutan Uji	22
3.5.7 Pembuatan Larutan Aloksan	22
3.5.8 Pemberian Perlakuan Pada Hewan Coba	22
3.5.8.1 Pembagian Kelompok Perlakuan.....	22
3.5.8.2 Pembuatan Diabetes Pada Tikus.....	23
3.5.8.3 Pemeriksaan Kadar Glukosa Darah	23
3.5.8.4 Pemberian Ekstrak Daun Sirsak	23
3.5.9 Protokol Penelitian	24
3.5.10 Uji Fitokimia Ekstrak Daun Sirsak	25
3.6 Analisis Data	26
3.7 Kerangka Kerja	27
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN.....	28
4.1 Hasil Penelitian	28
4.1.1 Analisis Univariat.....	28
4.1.2 Analisis Bivariat.....	30
4.1.3 Fitokimia	33
4.2 Pembahasan.....	33
BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN.....	39
5.1 Kesimpulan	39
5.2 Saran.....	39
DAFTAR PUSTAKA	40

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Daun Sirsak (<i>Annona muricata</i> L.)	8
Gambar 2.2 Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i> L.)	12
Gambar 2.3 Diagram Kerangka Teori.....	15
Gambar 2.4 Diagram Kerangka Konsep	16
Gambar 3.1 Diagram Kerangka Kerja	27

DAFTAR TABEL

Tabel 3.1 Definisi Operasional	17
Tabel 3.2 Waktu Penelitian	18
Tabel 4.1 Kadar Glukosa Darah Puasa Tikus pada H0.....	28
Tabel 4.2 Kadar Glukosa Darah Puasa Tikus pada H4.....	29
Tabel 4.3 Kadar Glukosa Darah Puasa Tikus pada H10.....	29
Tabel 4.4 Uji Normalitas.....	30
Tabel 4.5 Uji Homogenitas	30
Tabel 4.6 Uji <i>One Way ANOVA</i> Antarkelompok pada H4	31
Tabel 4.7 Uji <i>Post Hoc</i> pada H4	31
Tabel 4.8 Uji <i>One Way ANOVA</i> Antarkelompok pada H10	32
Tabel 4.9 Uji <i>Post Hoc</i> pada H10	32
Tabel 4.10 Uji Fitokimia	33

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. <i>Ethical Clearance</i>	46
Lampiran 2. Surat Izin Penelitian Laboratorium Bagian Biokimia dan Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara	47
Lampiran 3. Surat Izin Penelitian Laboratorium Penelitian dan Pengembangan Tanaman Obat	48
Lampiran 4. Surat Selesai Penelitian Laboratorium Penelitian dan Pengembangan Tanaman Obat	49
Lampiran 5. Perhitungan Dosis Aloksan dan Ekstrak Daun Sirsak.....	50
Lampiran 6. Perhitungan Dosis Aloksan dan Ekstrak Daun Sirsa Berdasarkan Rata-Rata Berat Badan Tikus	51
Lampiran 7. Data Statistik SPSS.....	53
Lampiran 8. Anggaran Biaya	55
Lampiran 9. Dokumentasi Penelitian	56
Lampiran 10. Artikel Publikasi	67
Lampiran 11. Daftar Riwayat Hidup.....	76

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Seiring dengan meningkatnya teknologi yang ada pada abad ini membuat aktivitas sehari-hari masyarakat menurun. Kondisi tersebut apabila tidak ditangani dan terus dibiarkan maka akan berdampak buruk terhadap kesehatan termasuk salah satunya diabetes melitus. Karakteristik diabetes melitus salah satunya yaitu hiperglikemia yaitu peningkatan kadar glukosa dalam darah.¹ Penyakit ini terjadi ketika organ pankreas yang memproduksi hormon insulin tidak lagi mampu membuat hormon tersebut, ataupun tubuh tidak mampu mengolah hormon insulin. Berdasarkan penyebabnya diabetes melitus dibagi menjadi tipe 1, tipe 2, gestasional dan yang lain.²

Menurut *International Diabetes Federation* pada tahun 2021, terdapat sekitar 537 juta orang hidup dengan diabetes berusia 20-79 tahun. Sekitar tahun 2030 akan meningkat orang yang hidup dengan diabetes menjadi 643 juta dan tahun 2045 sekitar 783 juta.² Sedangkan peningkatan kasus diabetes melitus tahun 2018 sekitar 6,9 persen dan menjadi 8,5 persen di Indonesia.³ Di antara jumlah tersebut, sekitar 90 persen penderita diabetes melitus yaitu pasien diabetes melitus tipe 2.²

Tingginya angka kejadian diabetes melitus menuntut untuk diperlukannya pengobatan yang tepat. Pengobatan yang dilakukan untuk mengatasi diabetes saat ini menggunakan farmakoterapi obat kimia. Belakangan ini, banyak peneliti yang meneliti mengenai khasiat tanaman herbal menjadi terapi pengobatan diabetes melitus. Tanaman herbal merupakan pengobatan farmakoterapi yang diwariskan dari orang terdahulu dan mudah ditemukan serta diramu sendiri tanpa resep dokter. Salah satu tanaman yang dapat menurunkan kadar glukosa darah diyakini masyarakat yaitu tanaman sirsak (*Annona muricata* L.).

Pemanfaatan tanaman sirsak dapat sebagai antidiabetes, tetapi yang digunakan yaitu bagian daun. Kandungan sirsak yang berkaitan dengan kadar glukosa darah adalah *flavonoid*, *tannin* dan *alkaloid*. Senyawa *flavonoid* pada daun sirsak memiliki efek hipoglikemik yang akan memperlambat penyerapan glukosa

dengan cara *flavonoid* akan bertindak seperti insulin dan merangsang insulin keluar.⁴ Senyawa *tannin* akan memudahkan glukosa masuk ke dalam sel dengan mengaktivasi *Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK)*. Sedangkan senyawa *alkaloid* dapat meregenerasi sel beta pankreas yang rusak.⁵

Penelitian oleh Gumelar *et al.* (2017) pada mencit yang telah diinduksi aloksan diberikan ekstrak etanol daun sirsak dengan dosis 7g/KgBB, 14g/KgBB dan 28g/KgBB selama 14 hari mampu menurunkan kadar glukosa darah puasa pada hari ke 7.⁶ Penelitian oleh Sindi *et al.* (2022) pada mencit yang diinduksi dengan aloksan diberikan ekstrak daun sirsak 200mg/KgBB, 300mg/KgBB dan 400mg/KgBB selama 14 hari mampu menurunkan kadar glukosa darah puasa.⁷ Dari penelitian di atas didapatkan bahwa ekstrak daun sirsak berpengaruh terhadap penurunan kadar glukosa darah pada mencit.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Setyawati *et al.* (2015) pada tikus wistar yang diinduksi dengan aloksan diberikan ekstrak daun sirsak dengan dosis 200mg/Kg, 400mg/Kg dan 800mg/Kg selama 5 hari mampu menurunkan kadar glukosa darah dengan metode *Glucose Oxidase-Peroxidase Aminoantypirin (GOD-PAP)*. Penurunan secara signifikan terjadi pada kelompok 400mg/Kg dan 800mg/Kg dengan $p < 0,05$.⁸ Penelitian oleh Najib *et al.* (2022) pada tikus yang diinduksi aloksan diberikan ekstrak etanol daun sirsak dengan dosis 7,2mg dan 14,4mg selama 7 hari mampu menurunkan kadar glukosa darah puasa.⁹ Penelitian oleh Pandaleke *et al.* (2022) pada tikus putih yang diinduksi aloksan diberikan ekstrak etanol daun sirsak dengan dosis 7,2mg dan 14,4mg selama 5 hari mampu menurunkan kadar glukosa darah puasa.¹⁰ Dari penelitian di atas didapatkan bahwa ekstrak daun sirsak berpengaruh terhadap penurunan kadar glukosa darah pada tikus.

Pemeriksaan kadar glukosa darah pada penyakit diabetes melitus dapat dilakukan dengan beberapa cara yaitu pemeriksaan kadar glukosa darah puasa, pemeriksaan kadar glukosa darah sewaktu, pemeriksaan glukosa darah 2 jam *post prandial* dan pemeriksaan HbA1C. Pemeriksaan kadar glukosa darah puasa dan HbA1C dapat dijadikan sebagai acuan atas status kadar glukosa darah puasa pasien. Pemeriksaan HbA1C dan kadar glukosa darah puasa menuntut pasien untuk selalu

merawat diri dengan manajemen glukosa yang baik. Namun, pada pemeriksaan HbA1C memiliki faktor bias berupa tidak bisa dilakukan pada pasien yang anemia dan riwayat transfusi darah dalam 2-3 bulan terakhir. Hal itu membuat pemeriksaan kadar glukosa darah puasa menjadi salah satu hal yang penting untuk memonitor kadar glukosa darah dalam tubuh pasien.^{11,12}

Maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian lebih dalam untuk mengetahui apakah terdapat pengaruh pemberian ekstrak daun sirsak selama 5 hari terhadap kadar glukosa darah puasa pada tikus yang telah diinduksi aloksan.

1.2 Rumusan Masalah

Adapun rumusan masalah pada penelitian ini :

Apakah terdapat pengaruh pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap kadar glukosa darah puasa pada tikus yang diinduksi aloksan?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis hubungan pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap kadar glukosa darah puasa pada tikus yang diinduksi aloksan.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui rata-rata kadar glukosa darah puasa pada setiap kelompok perlakuan sebelum diinduksi aloksan, sesudah diinduksi aloksan dan sesudah pemberian ekstrak daun sirsak pada tikus yang diinduksi aloksan.
2. Mengetahui perbandingan pengaruh dosis ekstrak daun sirsak 7,2mg dan 14,4mg terhadap kadar glukosa darah puasa pada tikus yang diinduksi aloksan.

1.4 Manfaat Penelitian

Peneliti berharap agar penelitian bermanfaat bagi :

1. Pengetahuan
Untuk menambah pengetahuan tentang pengaruh tanaman herbal berupa daun sirsak (*Annona muricata* L.) sebagai antidiabetes.
2. Masyarakat
Untuk memberikan informasi kepada masyarakat mengenai daun sirsak (*Annona muricata* L.) memiliki efek antidiabetes dan untuk penurunan kadar glukosa darah puasa.
3. Peneliti
Untuk menambah wawasan kepada peneliti dan mengasah kemampuan untuk menganalisis perbandingan dari pemberian ekstrak daun sirsak pada kelompok perlakuan.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Hiperglikemia

Hiperglikemia merupakan keadaan di mana jumlah glukosa darah dalam tubuh mengalami peningkatan. Hal ini merupakan salah satu kondisi medis yang sering terjadi pada beberapa orang.¹³ Hiperglikemia dapat terjadi dikarenakan penurunan kerja insulin, kekurangan hormon insulin ataupun keduanya.¹⁴ Dengan berjalannya waktu, jika produksi insulin tidak memadai maka dapat terjadi kegagalan sel beta pankreas dalam memenuhi permintaan glukosa pada jaringan.²

Keadaan hiperglikemia yang secara terus menerus terjadi akan berakibat fatal seperti disfunksinya berbagai organ seperti saraf, mata, jantung dan pembuluh darah.¹⁴ Nilai normal glukosa dalam darah adalah 70-99mg/dL. Seseorang dapat dikatakan hiperglikemia jika kadar glukosa darah puasa melebihi 126mg/dL dan kadar glukosa darah sewaktu lebih dari 200mg/dL.¹² Hiperglikemia merupakan manifestasi utama dari penderita penyakit diabetes melitus. Walaupun ada beberapa yang diakibatkan karena masalah kondisi medis lainnya.¹³ Akan tetapi sekitar 90% diabetes melitus yang sering terjadi adalah diabetes melitus tipe 2.²

2.2 Diabetes Melitus

2.2.1 Definisi Diabetes Melitus

Penyakit diabetes melitus yang biasa disebut dengan penyakit gula atau kencing manis dapat diakibatkan oleh gangguan metabolisme pada kelenjar pankreas. Tanda dari diabetes melitus yaitu meningkatnya kadar glukosa pada darah. Lestari mengatakan bahwasannya peningkatan kadar glukosa pada darah disebabkan oleh menurunnya kadar insulin dari kelenjar pankreas atau disebut dengan hiperglikemia.¹⁵

Penderita diabetes melitus biasanya tidak mengetahui bahwa mereka mengidap diabetes melitus. Diabetes melitus dapat menyebabkan berbagai komplikasi penyakit lain. Menurut Sartika dan Hestiani bahwasannya penderita diabetes melitus mengetahui jika kondisi penyakitnya sudah berjalan lama dan dengan kemunculan komplikasi yang sudah sangat jelas terlihat.¹⁶

Diabetes melitus adalah penyakit yang bersifat progresif dikarenakan penurunan fungsi sel beta pulau Langerhans yang terus berlanjut dan mengakibatkan kecacatan sensitivitas hormon insulin yang menyebabkan hiperglikemia atau tingginya kadar glukosa dalam darah.¹⁷

2.2.2 Etiologi dan Faktor Risiko Diabetes Melitus

Penyebab diabetes melitus biasanya yaitu faktor genetik (keturunan) dan gaya hidup seseorang. Terjadinya penyakit diabetes melitus yaitu dikarenakan faktor-faktor risiko berupa usia, riwayat keluarga, stres, riwayat keluarga, gaya hidup, intoleransi glukosa, indeks massa tubuh (IMT), aktivitas fisik dan kelainan lainnya. Faktor risiko diabetes melitus dapat di bagi menjadi 2 yaitu faktor risiko yang dapat diubah dan tidak dapat diubah. Usia dan genetik merupakan faktor yang tidak dapat diubah, sedangkan gaya hidup adalah faktor risiko yang dapat diubah.¹⁵

2.2.3 Patofisiologi Diabetes Melitus

Kekurangan hormon yang dihasilkan oleh sel beta pankreas yaitu insulin selain dapat mengganggu metabolisme karbohidrat, dapat juga mengganggu metabolisme lemak dan protein yang mana akan menyebabkan penderita mengalami penurunan berat badan (BB). Dengan tiadanya hormon insulin akan menyebabkan semakin meningkatnya metabolisme lemak. Hal tersebut terjadi ketika saat sedang makan ataupun penurunan sekresi hormon insulin dan metabolisme lemak pada penderita diabetes melitus akan meningkat. Untuk mengatasi hal itu, diperlukannya peningkatan sekresi oleh sel beta pankreas yaitu jumlah insulin. Jika sel beta pankreas tidak dapat memenuhi kebutuhan peningkatan

oleh hormon insulin, maka kadar glukosa pada darah mengalami peningkatan dan diabetes melitus akan muncul.¹⁵

Disfungsi sel beta pulau Langerhans akan bermanifestasi besar dalam berbagai cara yaitu :

1. Penurunan hormon insulin.
2. Perubahan sekresi insulin pulsatil.
3. Kelainan konversi proinsulin menjadi insulin.
4. Penurunan amylin.¹⁷

Resistensi insulin hadir pada kebanyakan pasien dengan diabetes melitus tipe 2. Hal ini ditandai dengan kadar glukosa plasma yang lebih tinggi dari yang diharapkan dengan sekresi insulin plasma yang digunakan.¹⁷

2.2.4 Diagnosis Diabetes Melitus

Manifestasi klinis dari penyakit diabetes melitus terbagi menjadi dua yaitu gejala khas dan gejala umum :

1. Gejala khas : polidipsi (sering merasa haus), polifagi (sering merasa lapar), poliuri (sering buang air kecil) dan penurunan berat badan yang penyebabnya tidak dapat diketahui.
2. Gejala umum : lemas, kelelahan, gelisah, mata kabur, kesemutan, mata gatal dan nyeri tubuh.¹⁸

Tes diagnostik yang dapat dilakukan untuk mendiagnosa diabetes melitus yaitu :

1. Glukosa darah puasa : $\geq 7,0\text{mmol/L}$ atau 126mg/dL .
2. Glukosa darah 2 jam setelah makan (*post prandial*) : $\geq 11,1\text{mmol/L}$ atau 200mg/dL .
3. HbA1c : $\geq 6,5\%$ atau 48mmol/L .
4. Glukosa darah sewaktu : $\geq 11,1\text{mmol/L}$ atau 200mg/dL .¹²

Tes diagnostik yang digunakan pada penelitian ini adalah pemeriksaan kadar glukosa darah puasa. Pemeriksaan kadar glukosa darah puasa merupakan cara memonitor kadar glukosa pada plasma yang dilakukan setelah pasien melakukan puasa selama kurang lebih 12 jam. Pemeriksaan dilakukan dalam keadaan puasa yang mana tidak ada makanan yang masuk ke dalam saluran cerna, hal ini akan

mengakibatkan tubuh dapat mempertahankan plasma glukosa darah pada bagian hepar, jaringan perifer dan hormon yang dapat berdampak pada kadar glukosa dalam tubuh.¹⁹

Kadar glukosa darah puasa merupakan salah satu pemeriksaan yang menjadi acuan terhadap hasil diagnostik pasien. Hal ini disebabkan karena kadar glukosa darah puasa bergantung dengan cara pasien merawat diri. Semakin pasien konsisten dan baik dalam merawat diri maka semakin rendah pula kadar glukosa darah puasa. Cara merawat diri dengan manajemen glukosa kontrol diet, melakukan perawatan kesehatan dan meningkatkan aktivitas fisik.²⁰

2.3 Tanaman Sirsak



Gambar 2.1 Daun sirsak (*Annona muricata* L.)²¹

2.3.1 Taksonomi Sirsak

Taksonomi tumbuhan herbal sirsak yaitu kingdom/kerajaan *Plantae*, divisi/subdivisi *Spermatophyta/Angiospermae*, klassis/kelas *Dicotyledonae*, ordo/bangsa *Polycarpiceae*, famili/keluarga *Annonaceae*, genus *Annona*, spesies *Annona muricata* L.²²

2.3.2 Morfologi Tanaman Sirsak

Tanaman sirsak merupakan tanaman tahunan yang daunnya berwarna hijau tua dan muda. Daun sirsak berbentuk bulat dengan lebar sekitar 3-7 cm dan panjang 1 daun sekitar 6-18 cm. Ujung daun sirsak berbentuk tajam, dengan daun bagian bawah kasar, dan mengilap di atas. Bunga daun sirsak dapat berbentuk tunggal dan

jumlah mahkotanya sebanyak 6 yang berbentuk segitiga dan terdiri atas 2 lingkaran yang memiliki warna kuning keputihan.²³

Tanaman sirsak sering dikenal oleh masyarakat sebagai tanaman obat. Hasil yang didapatkan lebih baik biasanya dicampurkan dengan tanaman-tanaman lain seperti tanaman salam. Pembuatan obat dari tanaman sirsak biasanya menggunakan bagian daunnya saja. Daun yang akan dipilih adalah daun yang dianggap memiliki kandungan kimia yang lebih banyak. Cara pengolahan daun sirsak yang dilakukan manusia yaitu dengan meminum air rebusannya.²³

2.3.3 Kandungan Tanaman Sirsak

Tanaman sirsak dibudidayakan oleh masyarakat karena mengandung gizi yang tinggi. Tanaman sirsak dimanfaatkan buahnya oleh karena memiliki kandungan gizi yang tinggi yaitu vitamin C, karbohidrat dan mineral. Kandungan pada daun sirsak adalah bahan yang kering 87,58%, serat kasar 28,3%, protein 16,9%, abu 8,93%, lemak kasar 4,76%, dan kalsium 2,09%.²⁴

Penelitian yang dilakukan Widyaningrum (2012) bahwa daun sirsak mengandung asetogenin, anohexacin, anomurisin, muricapentosin, annonasin, annosatacin, anomurine, anonol, annosatalin, asam gentisik, cacLOURINE, dan asam linoleate.²⁵

2.3.4 Manfaat Daun Sirsak

Tanaman sirsak memiliki berbagai manfaat dari daging buah, batang pohon, bunga, akar, biji maupun daunnya. Bagian yang paling sering dimanfaatkan sebagai obat adalah bagian daunnya. Daun sirsak yang dipilih adalah daun yang tidak terlalu tua ataupun terlalu muda di mana mengasumsikan bahwa daun yang dipilih memiliki kandungan zat kimiawi yang lebih baik sehingga akan berkhasiat.²³

Penelitian oleh Husaana *et al.* (2015) mendapatkan hasil bahwa ekstrak daun sirsak dapat berpotensi sebagai penghambat pertumbuhan tumor payudara.²⁶ Menurut Rahmawati *et al.* (2012) ekstrak etanol daun sirsak mampu menjadi antiinflamasi dengan menurunkan volume inflamasi.²⁷ Menurut penelitian Wahyuningsih dan Wiryosoendjoyo (2019) ekstrak infusa daun sirsak mampu

menghambat aktivitas jamur.²⁸ Menurut Fibonacci dan Hulyadi (2018) ekstrak methanol daun sirsak mampu sebagai antimikroba.²⁹ Selain itu menurut Orak *et al.* (2019) ekstrak daun sirsak memiliki antioksidan yang tinggi.³⁰

Daun sirsak mampu menurunkan kadar glukosa darah melalui pengujian menggunakan glukometer yang diteliti oleh Fadlilah *et al.* (2020). Semua konsentrasi daun sirsak yang diberikan kepada pasien diabetes melitus terbukti memiliki hubungan terhadap terapi hiperglikemia.³¹

2.3.5 Hubungan Antara Pemberian Daun Sirsak Terhadap Kadar Glukosa Darah

Pada penelitian sebelumnya terkait pengaruh pemberian daun sirsak terhadap kadar glukosa darah menunjukkan bahwa daun sirsak berpengaruh menurunkan kadar glukosa darah. Penelitian oleh Gumelar *et al.* (2017) pada mencit yang telah diinduksi aloksan membandingkan antara kelompok yang diberikan metformin dengan dosis 1,3mg dan kelompok ekstrak etanol daun sirsak sebanyak 7g/KgBB, 14g/KgBB dan 28g/KgBB selama 14 hari. Hasil yang didapatkan yaitu bahwa kelompok yang diberikan ekstrak etanol daun sirsak lebih berpengaruh terhadap penurunan kadar glukosa darah puasa dibandingkan kelompok metformin pada hari ke-7.⁶

Penelitian oleh Sindi *et al.* (2022) pada mencit yang telah diinduksi aloksan membandingkan kelompok perlakuan yang tidak diberikan ekstrak daun sirsak dan kelompok yang diberikan daun sirsak dengan dosis 200mg/KgBB, 300mg/KgBB dan 400mg/KgBB selama 14 hari. Hasilnya menunjukkan bahwa kadar glukosa darah puasa mengalami penurunan yang signifikan pada kelompok 400mg/KgBB.⁷

Penelitian yang dilakukan oleh Setyawati *et al.* (2015) pada tikus wistar yang diinduksi aloksan membandingkan antara kelompok glibenklamid yang diberikan dengan dosis 28mg/200gBB dan kelompok ekstrak daun sirsak sebanyak 200mg/Kg, 400mg/Kg dan 800mg/Kg selama 5 hari. Hasil yang didapatkan yaitu terdapat pengaruh besar terhadap kelompok yang diberikan ekstrak daun sirsak 800mg/Kg dengan rerata penurunannya 50,72mg/dL dengan metode *Glucose Oxidase-Peroxidase Aminoantipirin* (GOD-PAP).⁸

Penelitian oleh Najib *et al.* (2022) pada tikus putih yang diinduksi aloksan membandingkan kelompok yang diberikan metformin dengan dosis 9mg dan kelompok yang diberikan ekstrak daun sirsak dengan dosis 7,2mg dan 14,4mg selama 7 hari. Hasilnya menunjukkan bahwa terdapat penurunan yang lebih signifikan pada hari ke 7 pada kelompok yang diberikan ekstrak daun sirsak dengan dosis 14,4mg.⁹

Penelitian oleh Pandaleke *et al.* (2022) pada tikus putih yang diinduksi aloksan membandingkan antara kelompok yang diberikan metformin dengan dosis 9mg dan kelompok ekstrak etanol daun sirsak dengan dosis 7,2mg dan 14,4mg selama 5 hari. Hasilnya menunjukkan bahwa kadar glukosa darah puasa mengalami penurunan yang signifikan pada kelompok 14,4mg.¹⁰

Dari penelitian yang telah dilakukan oleh Setyawati *et al.* (2015), Gumelar *et al.* (2017), Sindi *et al.* (2022), Najib *et al.* (2022) dan Pandaleke *et al.* (2022) didapatkan bahwa ekstrak daun sirsak memiliki pengaruh dalam kadar glukosa darah puasa. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak daun sirsak mampu sebagai antidiabetes yaitu dengan menurunkan kadar glukosa darah.

Ekstrak daun sirsak dapat menginhibisi penyerapan glukosa di dalam usus, merangsang sekresi atau pelepasan hormon insulin, meningkatkan toleransi terhadap glukosa, mengatur enzim yang berpengaruh terhadap metabolisme karbohidrat.³⁰ Kandungan fitokimia dari ekstrak-ekstrak etanol daun sirsak yaitu mengandung *saponin, alkaloid, flavonoid, steroid, dan fenolik*.³³

Kandungan sirsak yang berkaitan dengan kadar glukosa darah adalah *flavonoid, tannin* dan *alkaloid*. Senyawa *flavonoid* pada daun sirsak memiliki efek hipoglikemik yang akan memperlambat penyerapan glukosa, meningkatkan pengambilan glukosa pada jaringan perifer, bertindak seperti insulin dan merangsang pelepasan insulin, meningkatkan toleransi glukosa, dan pengatur enzim yang berfungsi dalam metabolisme karbohidrat. Senyawa *flavonoid* selain memiliki peran di atas, *flavonoid* juga berfungsi sebagai senyawa yang bisa menetralkan radikal-radikal bebas. Hal itu dapat menjadikan antiinflamasi, mencegah kerusakan sel beta pankreas dan antiseptik.⁴ Senyawa *tannin* dapat meningkatkan pengambilan glukosa dengan mengaktivasi *Phosphoinositide*,

MAPK atau *Mitogen-Activated Protein Kinase* sehingga glukosa akan lebih mudah untuk masuk ke dalam sel. Senyawa *alkaloid* dapat meregenerasi sel beta pankreas yang rusak serta dapat membantu peningkatan pengeluaran hormon insulin. Senyawa *quercetin* yang merupakan turunan dari senyawa *flavonoid* dapat menghambat transport glukosa darah pada organ intestinal yaitu GLUT2 (*Glucose Transporter Type 2*).⁵

2.4 Tikus Putih



Gambar 2.2 Tikus Putih (*Rattus norvegicus* L.)

(Sumber : dokumentasi pribadi)

2.4.1 Taksonomi Tikus Putih

Taksonomi tikus putih yaitu kingdom/kerajaan *Animalia*, divisi/subdivisi *Chordata*, kelas *Mammalia*, bangsa/ordo *Rodentia*, keluarga/famili *Muridae*, genus *Rattus*, spesies *Rattus norvegicus* L.³⁴

2.4.2 Karakteristik Tikus Putih Galur Wistar

Tikus putih Galur Wistar adalah salah satu tikus yang paling banyak digunakan untuk penelitian laboratorium sebagai model hewan coba.³⁵ Tikus putih Galur Wistar merupakan tikus albino yang dikembangkan pertama kali pada tahun 1906 di *Wistar Institute Philadelphia*.³⁶ Tikus putih Galur Wistar memiliki kepala yang lebar, telinga panjang dan panjang ekornya lebih pendek dari panjang tubuhnya.³⁷

2.4.3 Tikus Putih Galur Wistar Diabetik

Tikus putih Galur Wistar merupakan model hewan coba diabetik non genetik yang sebenarnya adalah tikus dalam keadaan normal dan tidak mengalami diabetes melitus namun akan diberikan perlakuan tertentu sehingga membuat tikus tersebut mengalami diabetes melitus. Induksi diabetes melitus dapat dilakukan dengan cara membuang sebagian pankreas, memberikan zat kimia tertentu, manipulasi genetik dan diet.³⁸

Pada penelitian ini, perlakuan yang akan dilakukan pada tikus adalah dengan menginduksi zat kimia berupa aloksan. Aloksan merupakan turunan dari asam urat yang menyebabkan sel pankreas rusak secara selektif melalui mekanisme stres oksidatif. Aloksan akan menurunkan glikogen hepatic dalam waktu 24-72 jam dan efek sitotoksiknya disebabkan karena perubahan anion radikal yang dapat merusak pankreas dan akhirnya menurunkan kadar insulin.³⁹ Penggunaan aloksan untuk induksi diabetes melitus dapat dilakukan secara intraperitoneal, intravena ataupun subkutan.⁴⁰

Tingginya kadar aloksan tidak memiliki pengaruh pada jaringan percobaan lainnya. Mekanisme dalam menimbulkan kerusakan selektif sel beta pankreas belum diketahui secara jelas. Aloksan akan meningkatkan pelepasan insulin dan protein dari sel beta pankreas akan tetapi glukagon tidak akan terpengaruh. Efek aloksan khusus untuk sel beta pankreas sehingga tidak akan berpengaruh ke jaringan lain. Aloksan akan meningkatkan permeabilitas agar mendesak efek diabetogenik pada sel beta pankreas.⁴¹ Karakteristik model hewan coba akan hiperglikemia ringan-sedang, meningkatnya HbA1C, polifagi dan glukosuria.⁴²

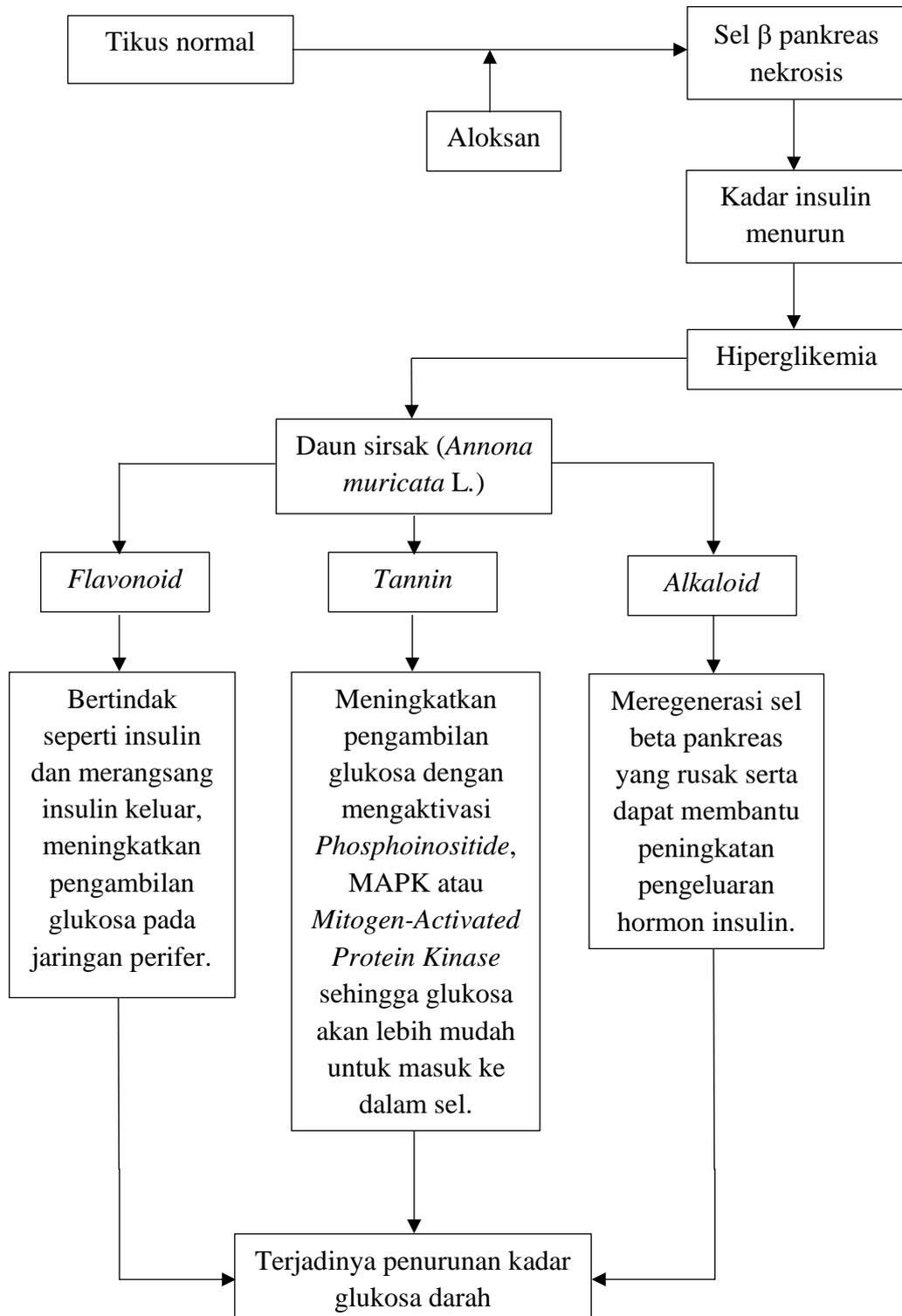
Penegakan diagnosis diabetes melitus pada tikus yaitu dengan mengecek kadar glukosa darah. Kadar glukosa darah normal tikus adalah 50-135mg/dL.⁴³ Tikus dikatakan diabetes melitus jika kadar glukosa darah puasa yaitu $\geq 7,8$ mmol/L atau 140mg/dL dan kadar glukosa darah sewaktu (*glucose ad random*) yaitu $\geq 11,1$ mmol/L atau 200mg/dL. Pengecekan kadar glukosa darah puasa pada tikus dilakukan setelah tikus dipuasakan selama 12 jam.⁴⁴

2.4.4 Dosis Letal (LD₅₀) Pemberian Daun Sirsak Pada Tikus Putih

Dosis letal (LD₅₀) merupakan uji toksisitas akut *lethal dose 50* yang dilakukan untuk menentukan suatu efek dari pemberian dosis tunggal suatu senyawa pada hewan coba yang menyebabkan 50% kematian dan dapat dimanfaatkan sebagai keamanan secara akut suatu bahan atau obat yang digunakan.⁴⁵ Pengamatan gejala toksik dapat dilakukan dengan mengamati perilaku, keraktifan terhadap rangsang, gerakan, ukuran pupil, kulit, palpitasi, rambut, berat badan dan kematian hewan coba saat penelitian berlangsung.⁴⁶

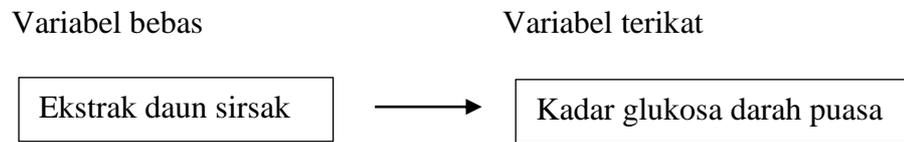
Penelitian yang dilakukan oleh Natacha *et al.* (2018) pada hewan coba tikus yang diberikan ekstrak etanol daun sirsak didapatkan bahwa terjadi kematian pada tikus yang diberikan ekstrak etanol daun sirsak dengan dosis 5000mg/Kg, sehingga nilai LD₅₀ sebesar 3750mg/Kg dengan kategori toksik ringan.⁴⁷

2.5 Kerangka Teori



Gambar 2.3 Diagram Kerangka Teori

2.6 Kerangka Konsep



Gambar 2.4 Diagram Kerangka Konsep

2.7 Hipotesis

H_0 : Tidak terdapat pengaruh pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) dalam penurunan kadar glukosa darah puasa pada tikus yang telah diinduksi aloksan.

H_1 : Terdapat pengaruh pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) dalam penurunan kadar glukosa darah puasa pada tikus yang telah diinduksi aloksan.

BAB 3 METODE PENELITIAN

3.1 Definisi Operasional

Tabel 3.1 Definisi Operasional

Variabel	Definisi	Alat Ukur	Skala Ukur	Hasil Ukur
Variabel Terikat				
Kadar Glukosa Darah Puasa	Kadar glukosa darah puasa normal pada tikus yaitu 50-135 mg/dL. ⁴³ Diukur setelah tikus dipuasakan selama 12 jam. ⁴⁴	Glukometer	Rasio	Nilai glukosa darah puasa yang didapat saat pengukuran (mg/dL).
Variabel Bebas				
Ekstrak Daun Sirsak	Daun sirsak yang telah melewati proses ekstraksi dan memiliki kandungan <i>flavonoid, tannin</i> dan <i>alkaloid</i> .	Timbangan analitik	Rasio	7,2mg dan 14,4mg

3.2 Jenis Penelitian

Jenis penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan *pretest-posttest control group design*. Hal ini bertujuan untuk mengetahui apakah terdapat pengaruh ekstrak daun sirsak terhadap penurunan kadar glukosa darah puasa pada tikus yang telah diinduksi aloksan.

3.3 Waktu dan Tempat Penelitian

3.3.1 Waktu Penelitian

Tabel 3.2 Waktu Penelitian

No.	Kegiatan	Bulan								
		Agustus	September	Oktober	November	Desember	Januari	Februari	Maret	
1	Studi literatur									
2	Persiapan alat dan bahan									
3	Waktu penelitian									
4	Analisis data									
5	Penulisan									
6	Laporan									

3.3.2 Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Unit Pengelolaan Hewan Laboratorium Terpadu Bagian Farmakologi di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.

3.4 Populasi dan Sampel Penelitian

3.4.1 Populasi Penelitian

Pada penelitian ini populasinya adalah tikus jantan putih Galur Wistar (*Rattus norvegicus* L.) yang dewasa berusia 2-3 bulan dan diperoleh dari Unit Pengelolaan Hewan Laboratorium terpadu Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.

3.4.2 Sampel Penelitian

Penelitian ini menggunakan rumus Federer untuk mencari besar sampel. Rumus untuk menentukan sampelnya yaitu :

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

Dengan n = jumlah sampel per kelompok dan t = jumlah kelompok perlakuan.

$$\begin{aligned}
 \text{Besar sampel} &= (n - 1) \times (t - 1) \geq 15 \\
 &= (n - 1) \times (4 - 1) \geq 15 \\
 &= (n - 1) \times 3 \geq 15 \\
 &= 3n - 3 \geq 15 \\
 &= 3n \geq 15 + 3 \\
 &= n \geq 18 : 3 \\
 &= n \geq 6
 \end{aligned}$$

Jadi, besar sampel minimal masing-masing kelompok adalah 6 ekor tikus.

Dengan menggunakan rumus Federer di atas didapatkan bahwa sampel berjumlah 24 ekor tikus. Untuk menghindari adanya yang keluar pada penelitian maka peneliti menambah 10% dari jumlah sampel minimal sehingga menjadi 28 ekor tikus. Maka besar sampel tiap kelompok yaitu 7 ekor tikus.

3.4.2.1 Kriteria Inklusi

1. Tikus jantan putih Galur Wistar (*Rattus norvegicus* L.)
2. Berusia 2-3 bulan
3. Berat 150-200g
4. Tikus dalam keadaan sehat
5. Tikus tidak ada kelainan anatomi

3.4.2.2 Kriteria Eksklusi

1. Tikus yang pernah digunakan pada penelitian sebelumnya

3.4.2.3 Kriteria Penghentian

1. Tikus yang mengalami cacat saat penelitian
2. Tikus yang mati saat penelitian

3.5 Teknik Pengumpulan Data

Metode pengumpulan data yang dilakukan yaitu mengambil data yang didapat langsung dari memberikan perlakuan pada hewan coba dengan mengukur kadar glukosa darah puasa menggunakan glukometer sebelum dan sesudah perlakuan.

3.5.1 Alat dan Bahan

Alat pada penelitian ini :

- a. Alat untuk membuat ekstrak daun sirsak, larutan CMC dan aloksan : lemari pengering, wadah, blender, wadah dengan tutup, pengaduk, infus set dewasa, kertas saring, kapas, timbangan analitik, rotavapor, *beaker glass*, labu ukur, pot 40cc dan botol kaca 100mL.
- b. Alat untuk memberikan ekstrak daun sirsak pada hewan coba : Sonde oral dan *disposable* 3ml.
- c. Alat untuk mengecek kadar glukosa darah : Sarung tangan latex, *alcohol swab*, *pen lancet*, *blood lancet*, strip glukosa dan glukometer.

Bahan pada penelitian ini :

- a. Daun sirsak (*Annona muricata* L.)
- b. Serbuk Aloksan
- c. Aquades steril
- d. Pakan hewan coba
- e. Etanol 70%
- f. Bahan untuk uji fitokimia : HCl 2N, Mayer, Dragendorf, Serbuk Mg, HCl Pekat dan FeCl₃

3.5.2 Persiapan Hewan Coba

Hewan coba terdiri dari 28 ekor tikus dengan 4 kelompok. Tiap kelompok terdiri dari 7 ekor tikus. Tikus akan ditempatkan di 4 kandang yang berbeda sesuai kelompok. Hewan coba akan diberikan fasilitas dengan ruangan ventilasi baik, cahaya yang cukup, suhu ruang dan suasana yang tenang. Hewan coba akan

diberikan pakan standar dan minum *ad libitum*. Hewan coba harus dilakukan proses aklimatisasi selama 7 hari.

3.5.3 Pengambilan Daun Sirsak

Pengambilan sampel daun sirsak diperoleh secara langsung diambil dari pohon yang berada di Kebun Rumah Terasjethi, Jl. Desa Sembahe Baru, Tanjung Anom, Sumatera Utara sebanyak 500g.

3.5.4 Pembuatan Simplisia dan Proses Ekstraksi Daun Sirsak

Daun sirsak diambil dan dicuci sampai bersih dengan air, ditiriskan dan dikeringkan. Pengeringan dilakukan di lemari pengering selama 2 hari. Daun yang telah kering diblender sampai halus dan diayak menggunakan ayakan. Daun sirsak yang telah menjadi serbuk simplisia akan ditimbang untuk dilakukan proses maserasi.⁴⁸

Simplisia daun sirsak diambil dan ditimbang 100g dan dimasukkan ke dalam wadah tertutup. Tambahkan etanol 70% sebanyak 1L (1:10) lalu diaduk selama 6 jam pertama. Diamkan selama 18 jam sambil sesekali diaduk. Saring dengan menggunakan kertas saring dan kapas, tampung filtrat (maserat I). Ulangi proses ekstraksi pada ampas dengan menggunakan etanol 70% sebanyak 500mL (1:5) sehingga didapatkan maserat II. Maserat akan diuapkan menggunakan rotavapor pada suhu 40°C ataupun menggunakan penangas air sampai ditemukan ekstrak yang kental.⁴⁸

3.5.5 Pembuatan Larutan CMC

Pembuatan larutan dilakukan dengan cara aquades hangat sebanyak 30mL dimasukkan ke dalam mortar dan ditaburkan larutan CMC sebanyak 0,6g di atas permukaan aquades hingga merata, tutup dan diamkan selama 15 menit sampai mengembang. Suspensi CMC dibuat sebagai bahan untuk larutan stok ekstrak daun sirsak.⁴⁸

3.5.6 Pembuatan Larutan Uji

Larutan uji dibuat dengan menimbang ekstrak daun sirsak yang sudah kental dengan dosis yang ditentukan. Konsentrasi dosis yang dibutuhkan adalah 7,2mg/mL. Ekstrak ditimbang dengan dosis 1,44g untuk pembuatan larutan stok. Kemudian ekstrak ditambahkan ke dalam larutan CMC dan digerus sampai homogen. Masukkan suspensi yang sudah homogen ke dalam *beaker glass* 200mL dan tambahkan aquades sampai tanda 200mL.⁴⁸ Setelah homogen masukkan ke dalam botol sampel dan diberi label suspensi ekstrak daun sirsak 7,2mg/mL.

3.5.7 Pembuatan Larutan Aloksan

Dosis yang akan diberikan adalah 30mg dikarenakan dosis induksi aloksan tikus adalah 150mg/KgBB dan berat badan tikus adalah 200g. Serbuk aloksan monohidrat akan dibuat larutan stok dengan menimbang 150mg aloksan dan dilarutkan dalam aquades steril 10mL lalu dikocok hingga homogen. Volume larutan yang diberikan yaitu 2mL dengan konsentrasi sekali pemberian yaitu 15mg/mL.¹⁰

3.5.8 Pemberian Perlakuan Pada Hewan Coba

3.5.8.1 Pembagian Kelompok Perlakuan

1. Kelompok 1

Kelompok kontrol negatif (K-) hanya diberikan pakan standar dan tidak diinduksi aloksan maupun diberikan ekstrak daun sirsak. Kadar glukosa darah puasa akan dicek pada hari ke 0, hari ke 4 dan hari ke 10.

2. Kelompok 2

Kelompok kontrol positif (K+) akan diinduksi aloksan pada hari ke 1 dengan dosis 30mg, tetapi tidak diberikan ekstrak daun sirsak. Kadar glukosa darah puasa akan dicek pada hari ke 0, hari ke 4 dan hari ke 10.

3. Kelompok 3

Kelompok perlakuan 1 (P1) akan diinduksi aloksan pada hari ke 1 dengan dosis 30mg dan diberikan ekstrak daun sirsak pada hari ke 5 dengan dosis 7,2mg (400mg yang telah dikonversikan dalam dosis tikus

menjadi 7,2mg) selama 5 hari berturut-turut sampai hari ke 9. Kadar glukosa darah puasa akan dicek pada hari ke 0, hari ke 4 dan hari ke 10.

4. Kelompok 4

Kelompok perlakuan 2 (P2) akan diinduksi aloksan pada hari ke 1 dengan dosis 30mg dan diberikan ekstrak daun sirsak pada hari ke 5 dengan dosis 14,4mg (800mg yang telah dikonversikan dalam dosis tikus menjadi 14,4mg) selama 5 hari berturut-turut sampai hari ke 9. Kadar glukosa darah puasa akan dicek pada hari ke 0, hari ke 4 dan hari ke 10.

3.5.8.2 Pembuatan Diabetes Pada Tikus

Tikus akan dibuat menjadi diabetes dengan menginduksi atau menginjeksi larutan aloksan secara intraperitoneal. Aloksan hanya akan diberi sekali (dosis tunggal) sebanyak 2mL. Efek hiperglikemik akan timbul setelah 72 jam induksi aloksan diberikan.⁷ Kadar normal glukosa darah puasa yaitu 50-135 mg/dl.⁴³ Tikus dikatakan diabetes jika kadar glukosa darah puasa ≥ 140 mg/dl ($\geq 7,8$ mmol/L).⁴⁴ Kemudian aloksan disimpan dengan suhu dingin agar tidak rusak.

3.5.8.3 Pemeriksaan Glukosa Darah

Pengambilan darah dilakukan pada ekor tikus yang sudah dibersihkan dengan alkohol. Darah diambil setelah tikus dipuasakan selama 12 jam dengan autoklik dan diukur kadar glukosa darah menggunakan glukometer.⁴⁴ Setelah itu darah letakkan di strip glukosa dan tunggu hingga nilainya keluar. Pemeriksaan glukosa darah puasa dilakukan pada hari ke 0, hari ke 4 dan hari ke 10.

3.5.8.4 Pemberian Ekstrak Daun Sirsak

Ekstrak daun sirsak pada kelompok perlakuan diberikan sesuai dosis yaitu 1mL untuk kelompok P1 dan 2mL untuk kelompok P2 secara oral menggunakan sonde dengan *disposable* setiap hari sekali selama 5 hari.

3.5.9 Protokol Penelitian

1. Persiapan alat dan bahan yang akan digunakan.
2. Hewan coba yaitu tikus yang memenuhi kriteria inklusi akan ditimbang berat badannya.
3. Tikus akan dikelompokkan sesuai kelompok perlakuan. Jumlah tikus pada penelitian ini 28 ekor tikus dan akan dibagi menjadi 4 kelompok. Tiap kelompok terdiri dari 7 ekor tikus. Setelah itu tandai ekor tikus dengan spidol tahan air sesuai kelompoknya.
4. Tikus akan diadaptasikan dengan lingkungan terlebih dahulu selama 7 hari dengan ruangan dengan ventilasi yang baik, suasana yang tenang, suhu ruangan yang baik dan cahaya yang baik agar tidak stress.
5. Pada hari ke 0 (H0) semua kelompok tikus akan dicek kadar glukosa darah puasa setelah dipuasakan selama 12 jam dengan glukometer pada ekor tikus.
6. Pada hari ke 1 (H1) tikus akan diberikan perlakuan sesuai kelompok seperti berikut :
 - Kelompok 1 adalah kelompok kontrol negatif (K-) yang hanya akan diberikan pakan standar.
 - Kelompok 2 adalah kelompok kontrol positif (K+) akan diberikan pakan standar dan diinduksi aloksan secara intraperitoneal dengan dosis 30mg (dosis tunggal atau sekali pemberian).
 - Kelompok 3 adalah kelompok perlakuan 1 (P1) akan diberikan pakan standar dan diinduksi aloksan secara intraperitoneal dengan dosis 30mg (dosis tunggal atau sekali pemberian).
 - Kelompok 4 adalah kelompok perlakuan 2 (P2) akan diberikan pakan standar dan diinduksi aloksan secara intraperitoneal dengan dosis 30mg (dosis tunggal atau sekali pemberian).
7. Pada hari ke 4 (H4) semua kelompok tikus yang telah dipuasakan selama 12 jam akan dicek kadar glukosa darah puasa menggunakan glukometer pada ekor tikus. Pengecekan ini untuk mengetahui apakah tikus sudah dalam keadaan diabetes atau belum setelah diinduksi

aloksan. Tikus diabetes jika kadar glukosa darah puasanya $\geq 140\text{mg/dL}$ ($\geq 7,8\text{ mmol/L}$).

8. Pada hari ke 5 sampai hari ke 9 (H5 – H9) akan diberikan ekstrak daun sirsak pada kelompok 3 (P1) dosis 7,2mg dan kelompok 4 (P2) dosis 14,4mg menggunakan sonde lambung selama 5 hari berurut-turut.
9. Pada hari ke 10 (H10) akan dilakukan pengecekan kadar glukosa darah puasa pada semua kelompok tikus yang sudah dipuasakan selama 12 jam menggunakan glukometer pada ekor tikus.
10. Selanjutnya akan mengumpulkan dan menganalisis data yang telah didapatkan.

3.5.10 Uji Fitokimia Ekstrak Daun Sirsak

1. Uji *Flavonoid*

- 0,5mL ekstrak etanol daun sirsak
- 0,5g serbuk Mg
- 5mL HCl pekat

Hasil : (+) jika terbentuk warna kuning atau jingga atau merah⁴⁹

2. Uji *Tannin*

- 0,5g ekstrak etanol daun sirsak
- 10mL aquades
- Didihkan selama 5 menit dan saring menggunakan kertas saring
- Teteskan FeCl_3 3-4 tetes

Hasil : (+) jika terbentuk warna hijau kecoklatan atau hitam kebiruan⁵⁰

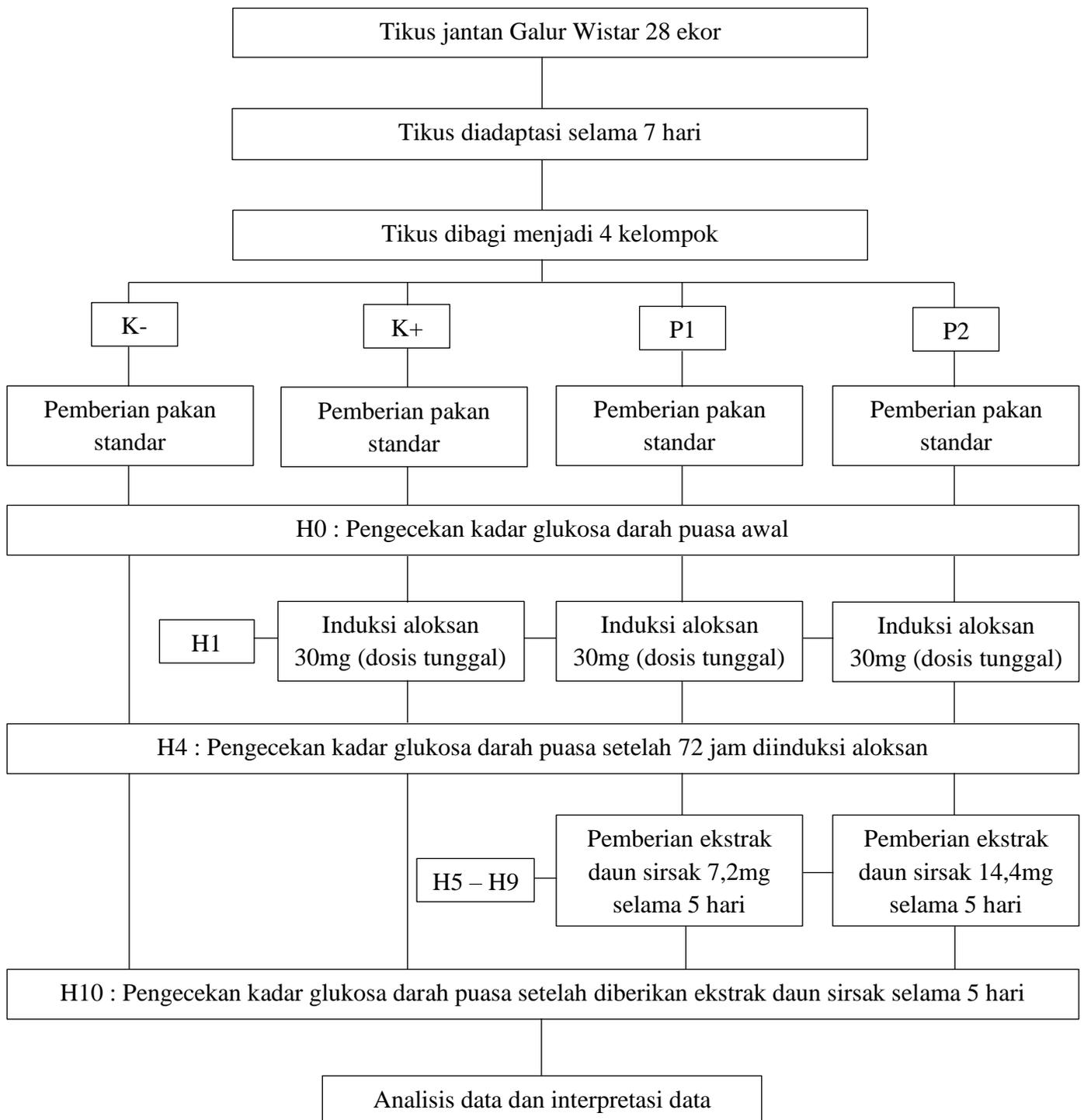
3. Uji *Alkaloid*

- 0,5g ekstrak etanol daun sirsak
- 1mL HCl 2N
- Aquades 9mL
- Dipanaskan selama 2 menit, pada filtrat :
 - 3 tetes + 2 tetes Mayer : Endapan putih (+)
 - 3 tetes + 2 tetes Dragendorf : Endapan merah (+)⁵¹

3.6 Analisis Data

Analisis data akan dilakukan setelah data-data penelitian terkumpul. Data tersebut akan dianalisa secara statistik menggunakan aplikasi SPSS (*Statistical Product and Service Solution*). Data yang telah diperoleh akan diuji menggunakan uji *Shapiro-Wilk* untuk melihat distribusi normalitas data. Data yang telah terdistribusi normal akan diuji dengan *One Way ANOVA*. Namun, apabila tidak berdistribusi normal, maka digunakan uji *Kruskal-Wallis*.

3.7 Kerangka Kerja



Gambar 3.1 Diagram Kerangka Kerja

BAB 4

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Unit Pengelolaan Hewan Laboratorium Terpadu Bagian Farmakologi dan Laboratorium Biokimia di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara dan Laboratorium Penelitian dan Pengembangan Tanaman Obat berdasarkan persetujuan Komisi Etik Penelitian Kesehatan dengan No : 1136/KEPK/FKUMSU/2024. Jenis penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan *pretest-posttest control group design*. Hal ini bertujuan untuk mengetahui apakah terdapat pengaruh ekstrak daun sirsak terhadap penurunan kadar glukosa darah puasa pada tikus yang telah diinduksi aloksan. Sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah tikus jantan putih Galur Wistar (*Rattus norvegicus* L.) berjumlah 28 ekor yang dilaksanakan pada Januari-Februari 2024.

4.1.1 Analisis Univariat

1. Kadar Glukosa Darah Puasa Tikus pada H0

Tabel 4.1 Kadar Glukosa Darah Puasa Tikus pada H0

Kelompok Perlakuan	n	Rata-Rata Kadar Glukosa Darah Puasa (mg/dL) \pm SD
K-	7	96,43 \pm 6,48
K+	7	97,71 \pm 11,64
P1	7	94,43 \pm 11,09
P2	7	99,86 \pm 6,2

Berdasarkan hasil perhitungan rata-rata kelompok perlakuan pada H0, rata-rata kadar gula darah puasa tertinggi adalah pada kelompok P2 yaitu sebesar 99,86mg/dL dengan simpangan baku sebesar 6,2. Artinya, data kelompok P2 cenderung lebih seragam dibandingkan kelompok lain. Sementara itu, kelompok P1 memiliki rata-rata kadar glukosa darah puasa terendah yaitu sebesar 94,43mg/dL dengan simpangan baku 11,09.

2. Kadar Glukosa Darah Puasa Tikus pada H4

Tabel 4.2 Kadar Glukosa Darah Puasa Tikus pada H4

Kelompok Perlakuan	n	Rata-Rata Kadar Glukosa Darah Puasa (mg/dL) \pm SD
K-	7	98,57 \pm 5,19
K+	7	163,86 \pm 3,76
P1	7	164,14 \pm 9,86
P2	7	175 \pm 12,9

Pada H4, rata-rata kadar glukosa darah puasa tertinggi adalah pada kelompok P2 yaitu sebesar 175mg/dL dengan simpangan baku sebesar 12,9. Angka ini menunjukkan simpangan baku terbesar dibandingkan dengan sebaran data kadar glukosa darah puasa perlakuan lain pada H4. Artinya, data kadar glukosa darah puasa kelompok P2 cenderung lebih variatif dibandingkan kelompok lain. Sementara itu, kelompok K- memiliki rata-rata kadar glukosa darah puasa terendah yaitu sebesar 98,57mg/dL dengan simpangan baku 5,19.

3. Kadar Glukosa Darah Puasa Tikus pada H10

Tabel 4.3 Kadar Glukosa Darah Puasa Tikus pada H10

Kelompok Perlakuan	n	Rata-Rata Kadar Glukosa Darah Puasa (mg/dL) \pm SD
K-	7	97,86 \pm 5,43
K+	7	163,71 \pm 5,91
P1	7	102,57 \pm 6,29
P2	7	81,71 \pm 22,19

Pada H10, rata-rata kadar glukosa darah puasa tertinggi adalah pada kelompok K+ sebesar 163,71mg/dL dengan simpangan baku sebesar 5,91. Angka ini menunjukkan simpangan baku yang relatif kecil. Artinya, data kadar glukosa darah puasa kelompok K+ cenderung seragam. Sementara itu, kelompok P2 memiliki rata-rata kadar glukosa darah puasa terendah yaitu sebesar 81,71mg/dL dengan simpangan baku 22,19.

4.1.2 Analisis Bivariat

1. Uji Normalitas

Pada penelitian ini, dilakukan uji normalitas dengan menggunakan *Shapiro-Wilk* karena sampel ≤ 50 . Apabila $p \geq 0,05$, data terdistribusi normal sehingga dapat dilanjutkan untuk uji *One Way ANOVA*. Namun, apabila data tidak terdistribusi normal, maka digunakan uji nonparametrik *Kruskal-Wallis*.

Tabel 4.4 Uji Normalitas

Waktu Pengecekan Kadar Glukosa Darah Puasa	N	Nilai p	Keterangan
H4	28	0,289	Normal
H10	28	0,410	Normal

Berdasarkan hasil uji normalitas, didapatkan nilai p sebesar 0,289 dan 0,410 untuk masing-masing data pada H4 dan H10. Maka, data keduanya berdistribusi normal. Dengan demikian, dapat dilanjutkan uji *One Way ANOVA*.

2. Uji Homogenitas

Uji homogenitas untuk mengetahui apakah terdapat varian antar data. Apabila nilai $p \geq 0,05$ maka homogenitas terpenuhi. Uji homogenitas yang digunakan pada penelitian ini yaitu *Levene's Test*.

Tabel 4.5 Uji Homogenitas

Waktu Pengecekan Kadar Glukosa Darah Puasa	Nilai p	Keterangan
H4	0,067	Homogenitas Terpenuhi
H10	0,000	Homogenitas Tidak Terpenuhi

Berdasarkan tabel 4.5, didapatkan nilai p sebesar 0,067 pada H4 maka homogenitas terpenuhi sehingga dapat dilanjutkan dengan uji *One Way ANOVA* dan uji *Tukey* sebagai *Post Hoc Test*. Sementara itu, didapatkan nilai p sebesar 0,000 untuk H10 maka homogenitas tidak terpenuhi sehingga dapat dilanjutkan dengan uji *Brown-Forsythe* atau *Welch* dan uji *Games-Howell* untuk *Post Hoc Test*.

3. Uji *One Way ANOVA* dan *Post Hoc Test*

a. Perbandingan Pengaruh Rata-Rata Kadar Glukosa Darah Puasa Antarkelompok pada H4

Tabel 4.6 Uji *One Way ANOVA* Antarkelompok pada H4

		n	Rata-Rata Kadar Glukosa Darah Puasa (mg/dL) \pm SD	Nilai p
Kelompok Perlakuan	K-	7	98,57 \pm 5,19	0,000
	K+	7	163,86 \pm 3,76	
	P1	7	164,14 \pm 9,86	
	P2	7	175 \pm 12,9	

Berdasarkan tabel 4.6, didapatkan nilai p sebesar 0,000 sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan rata-rata kadar glukosa darah puasa antarkelompok perlakuan yang signifikan pada H4. Untuk mengetahui perbedaan rata-rata antar pasangan kelompok perlakuan, dilakukan uji *Post Hoc* yaitu sebagai berikut :

Tabel 4.7 Uji *Post Hoc* pada H4

Kelompok Perlakuan		Perbedaan Rata-Rata Kadar Glukosa Darah Puasa (mg/dL)	Nilai p
K-	K+	-65,29	0,000
	P1	-65,57	0,000
	P2	-76,43	0,000
K+	P1	-0,29	1,000
	P2	-11,14	0,106
P1	P2	-10,86	0,120

Berdasarkan tabel 4.7, didapatkan kesimpulan bahwa pada H4 rata-rata kadar glukosa darah puasa kelompok K- berbeda dengan kelompok perlakuan lain ($p = 0,000$). Sementara itu, kelompok K+ tidak berbeda dengan kelompok P1 ($p = 1,000$) dan kelompok P2 ($p = 0,106$) dan rata-rata kadar glukosa darah puasa kelompok P1 tidak berbeda dengan kelompok P2 ($p = 0,12$).

b. Perbandingan Pengaruh Rata-Rata Kadar Glukosa Darah Puasa Antarkelompok pada H10

Tabel 4.8 Uji *One Way ANOVA* Antarkelompok pada H10

		n	Rata-Rata Kadar Glukosa Darah Puasa (mg/dL) \pm SD	Nilai p
Kelompok Perlakuan	K-	7	97,86 \pm 5,43	0,000
	K+	7	163,71 \pm 5,91	
	P1	7	102,57 \pm 6,29	
	P2	7	81,71 \pm 22,19	

Berdasarkan tabel 4.8, didapatkan nilai p sebesar 0,000 sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan rata-rata kadar glukosa darah puasa yang signifikan antarkelompok perlakuan pada H10. Untuk mengetahui perbedaan rata-rata antar pasangan kelompok perlakuan, dilakukan uji *Post Hoc* yaitu sebagai berikut :

Tabel 4.9 Uji *Post Hoc* pada H10

Kelompok Perlakuan		Perbedaan Rata-Rata Kadar Glukosa Darah Puasa (mg/dL)	Nilai p
K-	K+	-65,857	0,000
	P1	-4,714	0,467
	P2	16,143	0,323
K+	P1	61,143	0,000
	P2	82,000	0,000
P1	P2	20,857	0,166

Berdasarkan tabel 4.9, didapatkan kesimpulan bahwa rata-rata kadar glukosa darah puasa kelompok K- berbeda dengan kelompok K+ ($p = 0,000$) tetapi tidak berbeda dengan kelompok P1 ($p = 0,467$) dan kelompok P2 ($p = 0,323$). Sementara itu, kelompok K+ berbeda dengan kelompok P1 dan kelompok P2 ($p = 0,000$). Hal tersebut menunjukkan bahwa terdapat pengaruh pemberian ekstrak daun sirsak dengan dosis 7,2mg dan 14,4mg dibandingkan kelompok K+ yang tidak diberikan perlakuan. Namun rata-rata kadar glukosa darah puasa kelompok P1 tidak berbeda dengan kelompok P2 ($p = 0,166$). Hal tersebut menunjukkan bahwa pemberian

ekstrak daun sirsak dengan dosis 7,2mg dan 14,4mg tidak memiliki perbedaan yang signifikan.

4.1.3 Fitokimia

Tabel 4.10 Uji Fitokimia

Uji Senyawa	Hasil	Interpretasi
<i>Flavonoid</i>	+	Terbentuk warna kuning atau jingga atau merah.
<i>Tannin</i>	+	Terbentuk warna hijau kecoklatan atau hitam kebiruan.
<i>Alkaloid</i>	+	Mayer : Endapan putih Dragendorf : Endapan merah

Berdasarkan tabel 4.10, didapatkan bahwa uji *flavonoid* yang telah dilakukan membentuk warna jingga yang mengindikasikan bahwa daun sirsak memiliki kandungan senyawa *flavonoid*. Uji *tannin* membentuk warna hitam kebiruan yang mengindikasikan bahwa daun sirsak mengandung senyawa *tannin* dan uji *alkaloid* membentuk endapan putih yang telah diberikan pelarut Mayer dan membentuk endapan merah dengan Dragendorf, hal ini menunjukkan bahwa daun sirsak mengandung senyawa *alkaloid*.

4.2 Pembahasan

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan di Unit Pengelolaan Hewan Laboratorium Terpadu Bagian Farmakologi, Laboratorium Biokimia di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara dan Laboratorium Penelitian dan Pengembangan Tanaman Obat didapatkan hasil bahwa pemberian ekstrak daun sirsak dengan dosis 7,2mg dan 14,4mg selama 5 hari memiliki pengaruh yang signifikan terhadap kadar glukosa darah puasa pada tikus jantan putih Galur Wistar yang diinduksi aloksan.

Berdasarkan tabel 4.1 menunjukkan bahwa pada H0 rata-rata kadar glukosa darah puasa pada kelompok K- (96,43mg/dL), K+ (97,71mg/dL) , P1 (94,43mg/dL) dan P2 (99,86mg/dL). Rata-rata tersebut menunjukkan bahwa kadar glukosa darah

puasa dalam batas normal. Kadar glukosa darah yang menunjukkan bahwa tikus hiperglikemia adalah $\geq 140\text{mg/dl}$.³⁷ Pada penelitian yang dilakukan oleh Setyawati *et al.* (2015) pada tikus yang diinduksi aloksan dan diberikan ekstrak daun sirsak selama 5 hari menunjukkan bahwa rata-rata kadar glukosa darah *pretest* (sebelum induksi) yaitu kelompok kontrol (121,84mg/dL), plasebo (131,88mg/dL), glibenklamid (132,4mg/dL), ekstrak 200mg/Kg (134,3mg/dL), ekstrak 400mg/Kg (129,9mg/dL) dan ekstrak 800mg/Kg (141,7mg/dL).⁸ Rata-rata kadar glukosa darah tersebut sejalan dengan penelitian ini, kecuali pada kelompok ekstrak 800mg/Kg yang kadar glukosa darahnya sudah mengindikasikan hiperglikemia. Sedangkan penelitian yang dilakukan oleh Pandaleke *et al.* (2022) pada tikus yang diinduksi aloksan dan diberikan ekstrak daun sirsak selama 5 hari menunjukkan bahwa rata-rata kadar glukosa darah puasa sebelum induksi aloksan pada kelompok K- yang tidak diberikan perlakuan (32mg/dL), K+ yang diberikan metformin (136mg/dL), PS1 yang diberikan ekstrak daun sirsak sebanyak 7,2mg (77mg/dL) dan PS2 yang diberikan ekstrak daun sirsak sebanyak 14,4mg(136mg/dL). Rata-rata kadar glukosa darah tersebut sejalan dengan penelitian ini, kecuali pada kelompok ekstrak K- yang kadar glukosa darahnya sudah mengindikasikan hipoglikemia.¹⁰

Berdasarkan tabel 4.2, menunjukkan bahwa pada H4 rata-rata kadar glukosa darah puasa pada kelompok K- (98,57mg/dL), K+ (163,86mg/dL), P1 (164,14mg/dL) dan P2 (175mg/dL). Hasil tersebut menunjukkan bahwa terdapat peningkatan kadar glukosa darah puasa pada kelompok K+, P1 dan P2 karena diinduksi aloksan. Pada penelitian yang dilakukan oleh Setyawati *et al.* (2015) menunjukkan bahwa rata-rata kadar glukosa darah *pretest* (sesudah induksi) yaitu kelompok kontrol (105,06mg/dL), plasebo (217,82mg/dL), glibenklamid (184,34mg/dL), ekstrak 200mg/Kg (199,18mg/dL), ekstrak 400mg/Kg (247,06mg/dL) dan ekstrak 800mg/Kg (250,14mg/dL).⁸ Hal tersebut sejalan dengan penelitian ini, karena terdapat peningkatan kadar glukosa darah karena telah diinduksi aloksan. Sedangkan penelitian yang dilakukan oleh Pandaleke *et al.* (2022) menunjukkan bahwa rata-rata kadar glukosa darah puasa sesudah induksi

aloksan pada kelompok K- (82,33mg/dL), K+ (139,33mg/dL), PS1 (103,33mg/dL) dan PS2 (100,66mg/dL). Hasil rata-rata tersebut menunjukkan perbedaan dengan penelitian ini, yang mana kelompok PS2 mengalami penurunan rata-rata kadar glukosa darah puasa sesudah induksi aloksan. Menurut Pandaleke *et al.* hal tersebut terjadi karena tikus mengalami stres atau gangguan lainnya.¹⁰

Berdasarkan tabel 4.3, menunjukkan bahwa pada H10 rata-rata kadar glukosa darah puasa pada kelompok K- (97,86mg/dL), K+ (163,71mg/dL), P1 (102,57mg/dL) dan P2 (81,71mg/dL). Kelompok K+ tidak mengalami penurunan karena tidak diberikan perlakuan untuk mengatasi hiperglikemia. Sedangkan kelompok P1 dan P2 mengalami penurunan kadar glukosa darah puasa karena diberikan ekstrak daun sirsak dengan dosis 7,2mg dan 14,4mg. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Setyawati *et al.* (2015) rata-rata kadar glukosa darah pada *posttest* yaitu kelompok kontrol (103,96mg/dL), plasebo (267,58mg/dL), glibenklamid (99,82mg/dL), ekstrak 200mg/Kg (161,72mg/dL) ekstrak 400mg/Kg (160,12mg/dL) dan ekstrak 800mg/Kg (97,26mg/dL). Rata-rata kadar glukosa darah pada kelompok glibenklamid, ekstrak 200mg/Kg, ekstrak 400mg/Kg dan ekstrak 800mg/Kg mengalami penurunan dikarenakan pemberian glibenklamid dan ekstrak daun sirsak pada kelompok perlakuan.⁸ Sedangkan penelitian yang dilakukan oleh Pandaleke *et al.* (2022) menunjukkan bahwa rata-rata kadar glukosa darah puasa sesudah pemberian ekstrak daun sirsak pada kelompok K- (73,66mg/dL), K+ (109,66mg/dL), PS1 (96,66mg/dL) dan PS2 (95mg/dL). Rata-rata kadar glukosa darah puasa pada kelompok K+ mengalami penurunan paling tinggi dikarenakan diberikan metformin sedangkan PS1 dan PS2 hanya mengalami sedikit penurunan rata-rata dikarenakan diberikan ekstrak daun sirsak dengan dosis 7,2mg dan 14,4mg.¹⁰

Berdasarkan tabel 4.9, didapatkan bahwa kelompok K+ memiliki perbedaan yang signifikan dengan kelompok P1 dan P2 dengan nilai $p = 0,000$. Hal tersebut menunjukkan bahwa terdapat pengaruh pemberian ekstrak daun sirsak dengan dosis 7,2mg dan 14,4mg dibandingkan kelompok K+ yang tidak diberikan perlakuan untuk menurunkan kadar glukosa darahnya. Penelitian yang dilakukan oleh

Setyawati *et al.* (2015) menunjukkan bahwa kelompok glibenklamid, ekstrak 400mg/Kg dan 800mg/Kg tidak memiliki perbedaan yang signifikan. Kelompok tersebut dapat menurunkan kadar glukosa darah sesudah perlakuan diberikan. Namun, kelompok ekstrak 200mg/Kg tidak terjadi penurunan kadar glukosa darah.⁸ Sedangkan penelitian yang dilakukan oleh Pandaleke *et al.* (2022) menunjukkan bahwa kelompok K+, PS1 dan PS2 tidak berbeda signifikan dikarenakan kelompok K+ pada penelitian Pandaleke *et al.* diberikan perlakuan berupa metformin dan PS1 maupun PS2 diberikan ekstrak daun sirsak dengan dosis 7,2mg dan 14,4mg sebagai perlakuan kepada tikus untuk menurunkan kadar glukosa darah puasa. Hal tersebut menunjukkan bahwa perlakuan pemberian metformin dan ekstrak daun sirsak tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan dalam menurunkan kadar glukosa darah puasa.¹⁰

Berdasarkan tabel 4.9, pada kelompok P1 dan P2 tidak terdapat perbedaan yang signifikan dengan nilai $p = 0,166$ dengan dosis ekstrak daun sirsak kelompok P1 adalah 7,2mg dan kelompok P2 adalah 14,4mg. Perbedaan rata-rata kadar glukosa darah puasa pada H10 yaitu sesudah pemberian ekstrak daun sirsak antara kelompok P1 dan P2 adalah 20,857mg/dL. Walaupun tidak terdapat perbedaan rata-rata yang signifikan pada kelompok P1 dan P2, penurunan kadar glukosa darah puasa paling tinggi terjadi pada kelompok P2 yaitu 93,286mg/dL. Tetapi, kelompok P1 juga mampu menurunkan kadar glukosa darah puasa yaitu 61,571mg/dL, namun tidak sebaik kelompok P2. Hal ini sejalan dengan penelitian Setyawati *et al.* (2015) yang apabila membandingkan kelompok glibenklamid, ekstrak 400mg/Kg dan ekstrak 800mg/Kg, maka ekstrak 800mg/Kg mampu menurunkan kadar glukosa darah yang paling besar dengan rata-rata penurunannya yaitu 50,72mg/dL. Tetapi, penurunan tidak berbeda signifikan antara kelompok glibenklamid dan ekstrak 800mg/Kg.⁸ Sedangkan penelitian Pandaleke *et al.* (2022) yang apabila membandingkan kelompok K+, PS1 dan PS2, maka K+ yang diberikan metformin mampu menurunkan kadar glukosa darah puasa paling besar dengan rata-rata penurunannya 29,67mg/dL. Tetapi penurunan tidak berbeda signifikan antara kelompok K+, PS1 dan PS2.¹⁰

Tanaman sirsak merupakan tanaman herbal yang dapat menurunkan kadar glukosa darah. Hal ini dikarenakan pada tanaman sirsak bagian daunnya memiliki kandungan senyawa *flavonoid*, *tannin* dan *alkaloid*. Senyawa *flavonoid* memiliki efek hipoglikemik yang akan memperlambat penyerapan glukosa, bertindak seperti insulin dan merangsang pengeluaran insulin, meningkatkan pengambilan glukosa pada jaringan perifer dan meningkatkan toleransi glukosa.⁴ Senyawa *tannin* dapat mengaktifasi *Phosphoinositide*, MAPK atau *Mitogen-Activated Protein Kinase* untuk meningkatkan pengambilan glukosa sehingga glukosa akan lebih mudah untuk masuk ke dalam sel. Senyawa *alkaloid* membantu peningkatan pengeluaran hormon insulin dan dapat meregenerasi sel-sel beta pankreas yang rusak.⁵

Kandungan yang terdapat pada daun sirsak terbukti mampu berperan sebagai pelindung dan membantu pemulihan dari sel-sel beta pankreas. Sel beta pankreas bertanggungjawab untuk pemulihan dan pengeluaran insulin, yaitu hormon yang penting untuk proses metabolisme karbohidrat, lemak dan protein. Berkembangnya keadaan hiperglikemik yang kronik akan menjadi diabetes melitus yang terjadi karena sekresi insulin ataupun penggunaan insulin di dalam tubuh bermasalah. Daun sirsak memiliki potensi melindungi pankreas dari rusaknya area pada pulau pankreas dengan meregenerasi sel pankreas, mempertahankan area-area pulau pankreas dan proliferasi sel sehingga menyebabkan peningkatan yang signifikan dalam sekresi insulin yang mengarahkan kadar glukosa darah dalam keadaan normal.⁵²

Hasil penelitian yang didapatkan dengan nilai kadar glukosa darah yang berbeda pada tiap hewan coba tikus di setiap pengecakan kemungkinan memiliki faktor bias yang mungkin diakibatkan oleh jumlah pakan yang dimakan oleh masing-masing tikus dan berat badan tikus. Penelitian ini belum bisa dibuktikan secara teori dikarenakan tidak membandingkan antara pemberian obat standar diabetes dan ekstrak daun sirsak.

Pengujian fitokimia pada penelitian ini belum bisa membandingkan kandungan daun sirsak mana yang lebih berperan terhadap kadar glukosa darah. Kandungan senyawa pada daun sirsak berupa *flavonoid*, *tannin* dan *alkaloid* tidak

diketahui seberapa banyak di dalam daun sirsak jadi tidak bisa membuktikan secara teori di antara kandungan tersebut yang mana dapat menurunkan kadar glukosa darah lebih banyak.

BAB 5

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Dari penelitian yang dilakukan didapatkan kesimpulan bahwa :

1. Rata-rata kadar glukosa darah puasa antar kelompok perlakuan sebelum induksi aloksan (H0) yaitu kelompok K- (96,43mg/dL), K+ (97,71mg/dL), P1 (94,43mg/dL) dan P2 (99,86mg/dL), sesudah induksi aloksan (H4) yaitu kelompok K- (98,57mg/dL), K+ (163,86mg/dL), PS1 (164,14mg/dL) dan (175mg/dL) dan sesudah pemberian ekstrak daun sirsak (H10) yaitu kelompok K- (97,86mg/dL), K+ (163,71mg/dL), P1 (102,57mg/dL) dan P2 (81,71mg/dL).
2. Tidak terdapat perbedaan pengaruh antara dosis ekstrak daun sirsak 7,2mg dan 14,4mg dengan nilai $p > 0,05$. Namun, penurunan rata-rata kadar glukosa darah puasa terbesar terjadi pada pemberian dosis 14,4mg.
3. Terdapat hubungan pemberian ekstrak daun sirsak terhadap kadar glukosa darah puasa pada tikus jantan putih Galur Wistar yang diinduksi aloksan dengan nilai $p = 0,000$.

5.2 Saran

1. Diharapkan penelitian selanjutnya dapat membandingkan dosis yang lebih beragam.
2. Diharapkan penelitian selanjutnya dapat menambahkan kelompok perlakuan yang memberikan obat antidiabetes standar sebagai pembanding terhadap tanaman herbal yang diuji.

DAFTAR PUSTAKA

1. PERKENI. Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia 2021. *PB PERKENI*.
2. *International Diabetes Federation*, 2021, <https://idf.org/>. [Accessed 29 July 2023].
3. Kemenkes RI. Hasil riset kesehatan dasar tahun 2018. *Kementrian Kesehatan RI*. 2018;53(9):1689-1699.
4. Sagita P, Apriliana E, Mussabiq S, Soleha TU. Pengaruh pemberian daun sirsak terhadap penyakit diabetes. *J Medika Hutama*. 2020;02(01):402-406.
5. Iyos RN, Astuti PD. Pengaruh ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap penurunan kadar glukosa darah. *J Majority*. 2017;6(2):144-148.
6. Gumelar B, Ekowati RAR, Furqanni AR. Potensi ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata*) sebagai agen terapi hiperglikemia pada Mencit yang diinduksi aloksan. *Bandung Meeting on Global Medicine & Health*. 2017;1(1):55-59.
7. Sindi C, Fitriyasti B, Mahatma G, Salmi. Penurunan kadar glukosa darah Mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi hiperglikemia oleh ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.). *J Penelitian Biologi, Botani, Zoologi dan Mikrobiologi*. 2022;7(1):23-30.
8. Setyawati T, Nurjannah A, Azam A. Manfaat ekstrak daun sirsak (*Annona muricata*) sebagai antihiperglikemia pada Tikus Wistar diabetik yang diinduksi aloksan. *J Ilmiah Kedokteran*. 2015;2(1):19-30.
9. Najib A, Wahyuni LET, Hayya AW, Rajab AA. Efektifitas ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap kadar glukosa darah Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan. *J Penelitian STIKES NU Tuban*. 2022;4(2):90-97.
10. Pandaleke SS, Queljoe E, Abdullah AA. Uji efektivitas ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) untuk menurunkan kadar gula darah Tikus Putih jantan (*Ratus norvegicus*) yang diinduksi aloksan. *J Pharmacon*. 2022;11(1):1321-1327.

11. Hardianto D. Telaah komprehensif diabetes melitus : Klasifikasi, gejala, diagnosis, pencegahan dan pengobatan. *J bioteknologi & Biosains Indonesia*. 2021;7:304-317.
12. Hasanah N, Ikawati Z. Analisis korelasi gula darah puasa, HbA1C dan karakteristik partisipan. *J Manajemen dan Pelayanan Farmasi*. 2021;11(4):240-253.
13. PERKENI. Konsensus pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 di Indonesia 2015. *PB PERKENI*.
14. *American Diabetes Association*. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2014;14-80.
15. Lestari, Zulkarnain, Sijid SA. Diabetes melitus : Review etiologi, patofisiologi, gejala, penyebab, cara pemeriksaan, cara pengobatan dan cara pencegahan. *J UIN Alauddin Makassar*. 2021;(November):237-241.
16. Sartika F, Hestiani N. Kadar HbA1c pada pasien wanita penderita diabetes mellitus tipe 2 di Rsud Dr. Doris Sylvanus Palangka Raya. *J Borneo Med Lab Technol*. 2019;2(1):97-100.
17. Sayed SA, Sandeep Mukherjee [database on the Internet]. Physiology Pancreas : National Library of Medicine (US); 2023 [Accessed 29 July 2023]. Available from : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459261/>.
18. Widiyari KR, Wijaya IMK, Suputra PA. Diabetes melitus tipe 2 : Faktor risiko, diagnosis dan tatalaksana. *J Ganesh Med*. 2021;1(2):114-120.
19. Yusuf B, Nafisah S, Inayah NN. Literature review : Gula darah puasa pada penyakit diabetes melitus. *Pharmacy Medical Journal*. 2023;6(1):28-33.
20. Ramadhani P, Mahmudiono T. Hubungan konsumsi sugar-sweetened beverages dengan kejadian diabetes melitus pada lansia. *J Unair Media Gizi Indonesia*. 2018;13(1):49-56.
21. Kompas [homepage on the Internet]. 4 Khasiat Daun Sirsak Untuk Kesehatan yang Perlu Diketahui. [Published 2022, Accessed July 29, 2023]. Available from : <https://www.kompas.com/wiken/read/2022/06/04/140000381/4-khasiat-daun-sirsak-untuk-kesehatan-yang-perlu-diketahui?page=all>.

22. Kurniasih N, Kusmiyati M, Nurhasanah, Sari RP, Wafdan R. Potensi daun sirsak (*Annona muricata* Linn), daun binahong (*Anredera cordifolia* (Ten) Steenis) dan daun benalu mangga (*Dendrophthoe pentandra*) sebagai antioksidan pencegah kanker. *J UIN Sunan Gunung Djati*. 2020;9(1):162-184.
23. Rasyidah, Hutasuhut MA. Studi etnobotani dan aktivitas farmakologi ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.). *J Klorofil*. 2019;3(1):10-14.
24. Faperta UMSU [homepage on the Internet]. Manfaat Daun Sirsak Untuk Kesehatan. [Published June 27, 2023, Accessed July 29, 2023]. Available from : <https://faperta.umsu.ac.id/2023/06/27/manfaat-daun-sirsak-untuk-kesehatan/#:~:text=Kandungan%20daun%20sirsak%20mencakup%20bahan%20dan%20kalsium%20%2C09%25>.
25. Widyaningrum H. Sirsak si buah ajaib 10.000x lebih hebat dari kemoterapi. *The Journal of Natural Product Medpress*. 2012.
26. Husaana A, Djam'an Q, Goenarwo E, Chodidjah. Ekstrak daun sirsak (*Annona muricata*) sebagai penghambat perkembangan tumor payudara. *J of Pharmaceutical Science and Pharmacy Practice*. 2015;2(2):41-44.
27. Rahmawati, Rahman S, Mustari. Uji efek antiinflamasi ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap Mencit (*Mus musculus*) jantan yang diinduksi dengan karagen. *J Farmasi As-Syifaa*. 2012;4(1):7-15.
28. Wahyuningsih R, Wiryosendjoyo K. Uji aktivitas anti jamur ekstrak infusa daun sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap *Candida albicans*. *J Medikes*. 2019;6(2):167-176.
29. Fibonacci A, Hulyadi. Uji aktivitas antimikroba daun sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap *Bacillus subtilis* dan *Eschericia coli*. *Walisongo J of Chemistry*. 2018;2(1):14-17.
30. Orak HH, Bahrisefit HS, Sabudak T. Antioxidant activity of extracts of soursop (*Annona muricata* L.) leaves, fruit pulps, peels and seeds. *Polish Journal of Food and Nutrition Science*. 2019;69(4):359-366.

31. Fadlilah S, Sucipto A, Rahil NH, Sumarni S. Daun sirsak (*Annona Muricata* L.) efektif menurunkan kadar gula darah. *J Unhas Medikes*. 2020;16(1):15-25.
32. Oyedeji O, Taiwo FO, Ajayi OS, Ayinde F, Oziegbe M, Oseghare CO. Biocidal and phytochemical analysis of leaf extracts of *Annona muricata*. *J of Sciences : Basic and Applied Research*. 2015:76-87.
33. Hasmila I, Natsir H, Soekamto NH. Phytochemical analysis and antioxidant activity of soursop leaf extract (*Annona muricata* Linn.). *J Phys Conf Ser*. 2019;1341(3).
34. Maley K, Komasara L [database on the Internet]. Introduction to lab animal science; 2003 [Accessed 8 March 2024]. Available from : http://www.medaille.edu/vmacer/120_lab_rodentlab1.htm.
35. Johnson Mary [database on the Internet]. Labome : Laboratory mice and rats; 2012 [Accessed 8 March 2024]. Available from : <http://www.labome.com/method/Laboratory-Mice-and-Rats.html>.
36. Wistar Institute [database on the Internet]. Our history Philadelphia : The wistar institute; 2016 [Accessed 8 March 2024]. Available from : <http://www.wistar.org>.
37. Sirois M. Laboratory animal medicine : Principles and procedures. *Mosby Inc*. 2005
38. Rees DA dan Alcolado JC. Animal models of diabetes melitus. *Diabetic Medicine : A Journal of the British Diabetic Association*.2005;22(4):359-370
39. Lee JH, Yang SH, Oh JM, Lee MG. Pharmacokinetics of drugs in rats with diabetes mellitus induced by alloxan or streptozocin : Comparison with those in patients with type I diabetes mellitus. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*.2010;62(1):1–23.
40. Szkudelski T [database on the Internet]. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas ; 2008 [Accessed 8 March 2024]. Available from : www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11829314

41. Watkins D, Cooperstein SJ, Lazarow A [database on the Internet]. Effect of alloxan on permeability of pancreatic islet tissue in vitro ; 2008 [Accessed 8 March 2024]. Available from :
<http://ajplegacy.physiology.org/cgi/content/abstract/207/2/436>
42. Dorothy, IS and W.R. Animal Models in Diabetes Research. *Animal Models in Diabetes Research*. 2012;933:219–228.
43. Wolfenshon S, Lloyd M. Handbook of laboratory animal management and welfare (third edition). *Blackwell Publishing Ltd*. 2013.
44. Zhang M, Lv XY, Li J, Xu ZG, Chen L. The characterization of high-fat diet and multiple low-dose streptozotocin induced type 2 diabetes rat model. *Exp Diabetes Res*. 2008;23:1-9.
45. Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM). Pedoman uji toksisitas nonklinik secara in vivo. *Perka BPOM No. 875*. 2014
46. Megawati A, Hastuti ED, Sari DEM. Uji ketoksikan akut buah Pajoto segar (*Medinilla speciosa*) terhadap mencit jantan galur swiss. *Cendikian Journal of Pharmacy*. 2017;1(1):1-8
47. A. Natacha *et al*. Evaluation of the toxicity of *Annona muricata* leaf extract on liver and kidney function and investigation of acute and subacute toxicity in Wistar rats. *Am J Pharm Tech*. 2018;8(1):189-217
48. Kemenkes RI. Farmakope herbal Indonesia, Edisi IV. *Kementerian Kesehatan RI*. 2017
49. Rumiyantri L, Rasitiani A, Suka EG. Skrining fitokimia ekstrak daun sirsak (*Annona muricata*) dan pengaruhnya terhadap laju korosi baja karbon ST 37. *J Teori dan Aplikasi Fisika*. 2019;7(1):1-6
50. Asfahani F, Halimatussakdiah, Amna U. Analisis fitokimia ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* Linn.) dari Kota Langsa. *J Kimia Sains dan Terapan*. 2022;4(2):18-22
51. Harborne JB. *Phytochemical methods : A guide to modern techniques of plant analysis*, third edition. *Chapman & Hall*. 1998

52. Alwan IA, Lim V, Samad NA, Widyawati T, Yusoff NA. Effect of *Annona muricata* L. on metabolic parameters in diabetes melitus : A systematic review. *Current Research in Nutrition and Food Science*. 2020;8(1):1-11

LAMPIRAN

Lampiran 1. *Ethical Clearance*



UMSU
Unggul | Cerdas | Terpercaya

KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN
HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
FACULTY OF MEDICINE UNIVERSITY OF MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK
DESCRIPTION OF ETHICAL APPROVAL
"ETHICAL APPROVAL"
No : 1136/KEPK/FKUMSU/2024

Protokol penelitian yang diusulkan oleh :
The Research protocol proposed by

Peneliti Utama : Shiyang Yang Halim
Principal in investigator

Nama Institusi : Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara
Name of the Institution Faculty of Medicine University of Muhammadiyah Sumatera Utara

Dengan Judul
Title

"PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAUN SIRSAK (*Annona muricata* L.) TERHADAP KADAR GLUKOSA DARAH PUASA PADA TIKUS YANG DIINDUKSI ALOKSAN"

"THE EFFECT OF GIVING SOURSOP LEAVES EXTRACT (*Annona muricata* L.) ON FASTING BLOOD GLUCOSE LEVELS IN ALOKSAN-INDUCED RATS"

Dinyatakan layak etik sesuai 7 (tujuh) Standar WHO 2011, yaitu 1) Nilai Sosial, 2) Nilai Ilmiah
3) Pemerataan Beban dan Manfaat, 4) Resiko, 5) Bujukan / Eksploitasi, 6) Kerahasiaan dan Privacy, dan
7) Persetujuan Setelah Penjelasan, yang merujuk pada Pedoman CIOMS 2016. Hal ini seperti yang ditunjukkan oleh terpenuhinya indikator setiap standar.

Declared to be ethically appropriate in accordance to 7 (seven) WHO 2011 Standards, 1) Social Values, 2) Scientific Values, 3) Equitable Assessment and Benefits, 4) Risks, 5) Persuasion / Exploitation, 6) Confidentiality and Privacy, and 7) Informed Consent, referring to the 2016 CIOMS Guidelines. This is as indicated by the fulfillment of the indicator of each standard

Pernyataan Laik Etik ini berlaku selama kurun waktu tanggal 29 Januari 2024 sampai dengan tanggal 29 Januari 2025
The declaration of ethics applies during the periode Januari 29, 2024 until January 29, 2025



Medan, 29 Januari 2024
Ketua
[Signature]
Dr. dr. Nurhady, MKT

Lampiran 2. Surat Izin Penelitian Laboratorium Bagian Biokimia dan Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara



MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI PENELITIAN & PENGEMBANGAN PIMPINAN PUSAT MUHAMMADIYAH
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
FAKULTAS KEDOKTERAN

UMSU Terakreditasi Unggul Berdasarkan Keputusan Badan Akreditasi Nasional Perguruan Tinggi No. 1913/SK/BAN-PT/Ak.KP/PT/XI/2022
 Jl. Gedung Arca No. 53 Medan, 20217 Telp. (061) - 7350163, 7333162, Fax. (061) - 7363488
<https://fk.umsu.ac.id> fk@umsu.ac.id [umsumedan](#) [umsumedan](#) [umsumedan](#) [umsumedan](#)

Unggul | Cerdas | Terpercaya
Dila meringkaskan surat ini agar disebarkan nomor dan tanggalnya

Nomor :166 /IL.3.AU/UMSU-08/F/2024
 Lampiran : -
 Perihal : **Peminjaman Tempat Penelitian**

Medan, 17 Rajab 1445 H
 29 Januari 2024 M

Kepada Yth.
 1. Kepala Bagian Biokimia
 2. Kepala Bagian Farmakologi
Fakultas Kedokteran UMSU
 di-
 Tempat

Assalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh

Sehubungan dengan surat permohonan peminjaman tempat untuk melakukan penelitian pada Laboratorium di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, yaitu:

Nama : **Shiyang Yang Halim**
 NPM : **2008260212**
 Judul Penelitian : **Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata L.*) Terhadap Kadar Glukosa Darah Puasa Pada Tikus Yang Diinduksi Aloksan**

maka kami memberikan izin kepada yang bersangkutan, untuk melakukan penelitian di Laboratorium Biokimia dan Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara. Selama proses pemakaian laboratorium, jika terdapat pemakaian alat yang rusak maka akan menjadi tanggungjawab peneliti dan pemakaian Bahan Habis Pakai (BHP) ditanggung oleh peneliti. Peneliti wajib mengikuti peraturan yang berlaku di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.

Demikian kami sampaikan, atas perhatian kami ucapkan terima kasih.
Wassalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh





dr. Siti Masliana Siregar, Sp.THT-KL(K)
 NIDN: 0106098201

Tembusan Yth :
 1. Ad hoc KTI Mahasiswa FK UMSU
 2. Pertiinggal



Lampiran 4. Surat Selesai Penelitian Laboratorium Penelitian dan Pengembangan Tanaman Obat



SURAT KETERANGAN

Nomor : 257/SKL/LPPTO/2024

Yang bertanda tangan dibawah ini, dengan ini menerangkan bahwa :

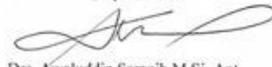
1.	Nama	Shiyang Yang Halim
2.	NIM	2008260212
3.	Fakultas	FK-UMSU
4.	Judul Penelitian	Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Sirsak (<i>Annona muricata</i> L.) terhadap Kadar Glukosa Darah Puasa pada Tikus yang Diinduksi Alokstan
5.	Tanggal Penelitian	1- 5 Februari 2024

Telah menyelesaikan penelitian tersebut pada tahapan pembuatan ekstrak daun sirsak di Laboratorium Penelitian dan Pengembangan Tanaman Obat Aspetri Pengda Sumatera Utara.

Demikian disampaikan agar maklum.

Medan, 6 Februari 2024

Kepala Lab,


Drs. Awaluddin Saragih M.Si. Apt

Lampiran 5. Perhitungan Dosis Aloksan dan Ekstrak Daun Sirsak

1. Perhitungan Dosis Aloksan

Dosis aloksan = 150mg/KgBB

BB standar tikus = 200gr

Dosis aloksan untuk tikus 200gr = $150\text{mg}/1000\text{gBB}$
 $= 30\text{mg}/200\text{gBB}$

Aloksan akan dibuat larutan stok = 150mg serbuk aloksan dan 10mL aquades
(konsentrasi larutan 15mg/mL)

Jumlah tikus yang diinduksi = 21 ekor

Larutan yang diberikan = 2mL (karena 30mg) x 21 ekor = 42mL

Larutan stok = 750mg serbuk aloksan dan 50mL aquades

2. Perhitungan Dosis Ekstrak Daun Sirsak

Dosis ekstrak daun sirsak = 400mg dan 800mg

Konversi dosis manusia 70KgBB ke tikus 200gBB = 0,018

- $400\text{mg} \times 0,018 = 7,2\text{mg}$ (kelompok P1 = 7 ekor)
- $800\text{mg} \times 0,018 = 14,4\text{mg}$ (kelompok P2 = 7 ekor)

Ekstrak daun sirsak akan dibuat larutan stok = 7,2mg ekstrak daun sirsak dan
1mL aquades (konsentrasi larutan 7,2mg/mL)

- Dosis 7,2mg = $1\text{mL} \times 7 \text{ ekor} = 7\text{mL} \times 5 \text{ hari} = 35\text{mL}$
- Dosis 14,4mg = $2\text{mL} \times 7 \text{ ekor} = 14\text{mL} \times 5 \text{ hari} = 70\text{mL}$

Total larutan yang akan diberikan = 105mL

Larutan stok = $7,2\text{mg} \times 200\text{mL} = 1440\text{mg} = 1,44\text{g}$

Formula = ekstrak kental daun sirsak = 1,44g

CMC Na = 0,6g

Aquades = 200mL

Lampiran 6. Perhitungan Dosis Aloksan dan Ekstrak Daun Sirsak Berdasarkan Rata-Rata Berat Badan Tikus

No.	Kelompok Perlakuan	Tikus	Berat Badan (gr)	Dosis Berdasarkan Rata-Rata Berat Badan (mL)
1.	Kontrol Negatif (K-)	1	163,1	Pemberian pakan standar
		2	177,7	
		3	159,4	
		4	167,1	
		5	166,3	
		6	168,2	
		7	181,5	
		Rata-rata	169,0	
2.	Kontrol Positif (K+)	1	170,2	Dosis aloksan $\frac{171,4g}{200g} \times 2mL = 1,7mL$
		2	168,3	
		3	179,0	
		4	168,9	
		5	172,3	
		6	167,4	
		7	173,7	
		Rata-rata	171,4	
3.	Perlakuan 1 (P1)	1	179,7	Dosis aloksan $\frac{171,8g}{200g} \times 2mL = 1,7mL$ Dosis ekstrak daun sirsak $\frac{171,8g}{200g} \times 1mL = 0,8 mL$
		2	173,9	
		3	169,1	
		4	180,9	
		5	162,9	
		6	162,4	
		7	173,6	
		Rata-rata	171,8	

4. Perlakuan 2 (P2)	1	178,6	Dosis aloksan $\frac{175,4\text{g}}{200\text{g}} \times 2\text{mL} = 1,7\text{mL}$ Dosis ekstrak daun sirsak $\frac{175,4\text{g}}{200\text{g}} \times 2\text{mL} = 1,7 \text{ mL}$
	2	189,4	
	3	167,0	
	4	165,4	
	5	154,9	
	6	182,6	
	7	189,6	
	Rata-rata	175,4	

Lampiran 7. Data Statistik SPSS

Uji Normalitas

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Residual for Sesudah_Ekstrak	.123	28	.200 [*]	.957	28	.289
Residual for Sesudah_Induksi	.124	28	.200 [*]	.963	28	.410

^{*} This is a lower bound of the true significance.
a. Lilliefors Significance Correction

Uji Homogenitas

Levene's Test of Equality of Error Variances^{a,b}

		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
Sesudah_Induksi	Based on Mean	2.710	3	24	.067
	Based on Median	1.719	3	24	.190
	Based on Median and with adjusted df	1.719	3	14.371	.208
	Based on trimmed mean	2.551	3	24	.079

Tests the null hypothesis that the error variance of the dependent variable is equal across groups.

- a. Dependent variable: Sesudah_Induksi
b. Design: Intercept + Kelompok

Levene's Test of Equality of Error Variances^{a,b}

		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
Sesudah_Ekstrak	Based on Mean	12.758	3	24	.000
	Based on Median	10.814	3	24	.000
	Based on Median and with adjusted df	10.814	3	10.942	.001
	Based on trimmed mean	12.675	3	24	.000

Tests the null hypothesis that the error variance of the dependent variable is equal across groups.

- a. Dependent variable: Sesudah_Ekstrak
b. Design: Intercept + Kelompok

Uji *One Way ANOVA* sesudah induksi aloksan

ANOVA

Sesudah_Induksi

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	25629.250	3	8543.083	112.198	.000
Within Groups	1827.429	24	76.143		
Total	27456.679	27			

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Sesudah_Induksi
Games-Howell

(I) Kelompok	(J) Kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2	-65.286*	2.423	.000	-72.58	-57.99
	3	-65.571*	4.210	.000	-78.69	-52.45
	4	-76.429*	5.255	.000	-93.31	-59.55
2	1	65.286*	2.423	.000	57.99	72.58
	3	-.286	3.987	1.000	-13.17	12.59
	4	-11.143	5.078	.214	-27.94	5.66
3	1	65.571*	4.210	.000	52.45	78.69
	2	.286	3.987	1.000	-12.59	13.17
	4	-10.857	6.135	.336	-29.26	7.55
4	1	76.429*	5.255	.000	59.55	93.31
	2	11.143	5.078	.214	-5.66	27.94
	3	10.857	6.135	.336	-7.55	29.26

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

Uji *One Way ANOVA* setelah pemberian ekstrak daun sirsak

ANOVA

Sesudah_Ekstrak

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	27155.536	3	9051.845	60.726	.000
Within Groups	3577.429	24	149.060		
Total	30732.964	27			

Robust Tests of Equality of Means

Sesudah_Ekstrak

	Statistic ^a	df1	df2	Sig.
Welch	173.471	3	12.911	.000
Brown-Forsythe	60.726	3	8.672	.000

a. Asymptotically F distributed.

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Sesudah_Ekstrak
Games-Howell

(I) Kelompok	(J) Kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2	-65.857*	3.033	.000	-74.87	-56.84
	3	-4.714	3.142	.467	-14.07	4.64
	4	16.143	8.633	.323	-12.76	45.04
2	1	65.857*	3.033	.000	56.84	74.87
	3	61.143*	3.263	.000	51.45	70.84
	4	82.000*	8.678	.000	53.10	110.90
3	1	4.714	3.142	.467	-4.64	14.07
	2	-61.143*	3.263	.000	-70.84	-51.45
	4	20.857	8.717	.166	-8.04	49.76
4	1	-16.143	8.633	.323	-45.04	12.76
	2	-82.000*	8.678	.000	-110.90	-53.10
	3	-20.857	8.717	.166	-49.76	8.04

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

Lampiran 8. Anggaran Biaya

Jenis Pengeluaran	Biaya
Daun sirsak	Rp. 62.500
Pembuatan ekstrak	Rp. 400.000
Bahan habis pakai	Rp. 667.000
Strip glukosa	Rp. 365.000
Tikus	Rp. 1.960.000
Pakan tikus	Rp. 345.000
Total	Rp. 3.799.500

Lampiran 9. Dokumentasi Penelitian

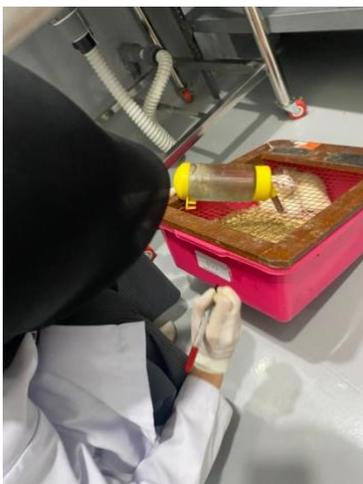
Aklimatisasi Tikus Selama 7 Hari



Penimbangan Berat Badan Tikus



Penomoran Tikus dan Kandang



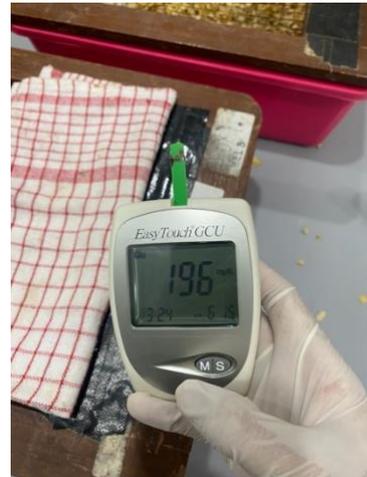
Pengecekan Kadar Glukosa Darah Puasa (H0)



Induksi aloksan (H1)



Pengecekan Kadar Glukosa Darah Puasa (H4)



Pemberian Ekstrak Daun Sirsak (H5-H9)



Pengecekan Kadar Glukosa Darah Puasa (H10)



Pembuatan Ekstrak Daun Sirsak

Pengeringan Daun Sirsak



Penimbangan dan Penghalusan Daun Sirsak Kering



Proses Maserasi dengan Etanol 70%



Proses Penyaringan Filtrat



Proses Penguapan Ekstrak Cair dan Pengentalan



Proses Pembuatan Suspensi CMC dan Larutan Stok

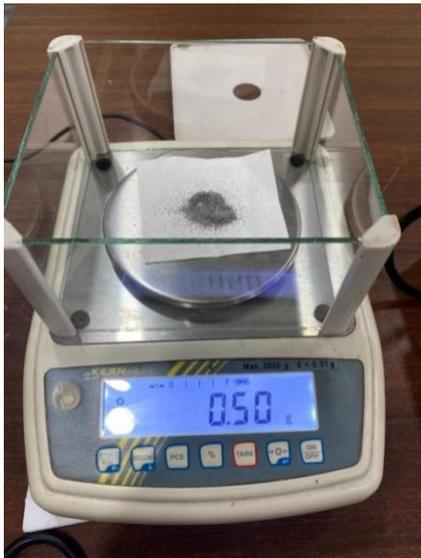


Proses Pembuatan Larutan Alokasin

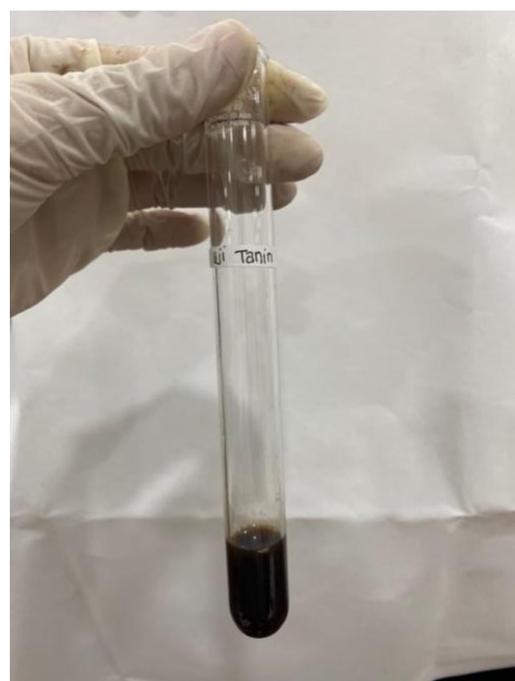


Uji Fitokimia

Uji *Flavonoid*



Uji *Tannin*



Uji Alkaloid



Lampiran 10. Artikel Publikasi

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAUN SIRSAK (*Annona muricata* L.) TERHADAP KADAR GLUKOSA DARAH PUASA PADA TIKUS YANG DIINDUKSI ALOKSAN

Shiyang Yang Halim¹, Huwainan Nisa Nasution²

¹Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

²Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah
Sumatera Utara

Email Korespondensi : huwainannisa@umsu.ac.id

ABSTRAK

Pendahuluan : Tanaman sirsak merupakan salah satu tanaman herbal yang dimanfaatkan masyarakat untuk mengatasi berbagai penyakit. Pemanfaatan tanaman sirsak banyak digunakan bagian daunnya saja. Salah satu manfaat daun sirsak adalah menurunkan kadar glukosa darah. Hal tersebut dikarenakan daun sirsak mengandung senyawa *flavonoid*, *tannin* dan *alkaloid*. Senyawa *flavonoid* memiliki efek hipoglikemik dan bertindak seperti insulin. Senyawa *tannin* mampu mengaktifasi enzim untuk memudahkan glukosa masuk ke dalam sel dan senyawa *alkaloid* dapat meregenerasi sel beta pankreas. **Metode :** Penelitian ini adalah penelitian eksperimental *pretest-posttest with control group design*. Penelitian dilakukan pada tikus jantan putih Galur Wistar yang diberikan ekstrak daun sirsak dengan dosis 7,2mg dan 14,4mg selama 5 hari. Uji analisis yang digunakan adalah *One Way ANOVA*. **Hasil :** Dari penelitian yang dilakukan menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara pemberian ekstrak daun sirsak terhadap kadar glukosa darah puasa pada kelompok intervensi dengan pemberian ekstrak daun sirsak dengan dosis 7,2mg dan 14,4mg dengan nilai $p = 0,000$ pada tikus yang diinduksi aloksan. **Kesimpulan :** Terdapat hubungan pemberian ekstrak daun sirsak terhadap kadar glukosa darah puasa pada tikus yang diinduksi aloksan.

Kata Kunci : Aloksan, Daun sirsak, Kadar glukosa darah puasa, Tikus jantan putih Galur Wistar

ABSTRACT

Introduction : The soursop plant is one of the herbal plants that people use to treat various diseases. Most of the soursop plants are used only for the leaves. One of the benefits of soursop leaves is lowering blood glucose levels. This is because soursop leaves contain flavonoids, tannins and alkaloids. Flavonoid compounds have hypoglycemic effects and act like insulin. Tannin compounds are able to activate enzymes to make it easier for glucose to enter cells and alkaloid compounds can regenerate pancreatic beta cells. **Method :** This research is a *pretest-posttest experimental research with control group design*. The research was conducted on white male Wistar strain rats which were given soursop leaf extract at a dose of 7.2 mg and 14.4 mg for 5 days. The analysis test used is *One Way ANOVA*. **Results :** The research conducted showed that there was a significant relationship between the

administration of soursop leaf extract on fasting blood glucose levels in the intervention group with the administration of soursop leaf extract at doses of 7.2 mg and 14.4 mg with a p value = 0.000 in rats induced by alloxan. Conclusion: There is a relationship between administration of soursop leaf extract on fasting blood glucose levels in rats induced by alloxan.

Keywords : *Aloxan, Soursop leaves, Fasting blood glucose levels, White male Wistar rats*

PENDAHULUAN

Seiring dengan meningkatnya teknologi yang ada pada abad ini membuat aktivitas sehari-hari masyarakat menurun. Kondisi tersebut apabila tidak ditangani dan terus dibiarkan maka akan berdampak buruk terhadap kesehatan termasuk salah satunya diabetes melitus. Karakteristik diabetes melitus salah satunya yaitu hiperglikemia yaitu peningkatan kadar glukosa dalam darah.¹ Penyakit ini terjadi ketika organ pankreas yang memproduksi hormon insulin tidak lagi mampu membuat hormon tersebut, ataupun tubuh tidak mampu mengolah hormon insulin.²

Menurut *International Diabetes Federation* pada tahun 2021, terdapat sekitar 537 juta orang hidup dengan diabetes berusia 20-79 tahun. Sekitar tahun 2030 akan meningkat orang yang hidup dengan diabetes menjadi 643 juta dan tahun 2045 sekitar 783 juta.² Sedangkan peningkatan kasus diabetes melitus tahun 2018 sekitar 6,9 persen dan menjadi 8,5 persen di Indonesia.³

Pemeriksaan kadar glukosa darah pada penyakit diabetes melitus dapat dilakukan dengan beberapa cara yaitu pemeriksaan kadar glukosa darah puasa, kadar glukosa darah sewaktu, glukosa darah 2 jam *post prandial* dan HbA1C. Pemeriksaan kadar glukosa darah puasa dan HbA1C dapat dijadikan sebagai acuan atas status kadar glukosa darah puasa pasien. Pemeriksaan HbA1C dan kadar glukosa darah puasa menuntut pasien untuk selalu merawat diri dengan manajemen glukosa yang baik. Namun, pada pemeriksaan HbA1C memiliki

faktor bias berupa tidak bisa dilakukan pada pasien yang anemia dan riwayat transfusi darah dalam 2-3 bulan terakhir. Hal itu membuat pemeriksaan kadar glukosa darah puasa menjadi salah satu hal yang penting untuk memonitor kadar glukosa darah dalam tubuh pasien.^{4,5}

Tingginya angka kejadian diabetes melitus menuntut untuk diperlukannya pengobatan yang tepat. Pengobatan yang dilakukan untuk mengatasi diabetes saat ini menggunakan farmakoterapi obat kimia. Belakangan ini, banyak peneliti yang meneliti mengenai khasiat tanaman herbal menjadi terapi pengobatan diabetes melitus. Tanaman herbal merupakan pengobatan farmakoterapi yang diwariskan dari orang terdahulu dan mudah ditemukan serta diramu sendiri tanpa resep dokter. Salah satu tanaman yang dapat menurunkan kadar glukosa darah diyakini masyarakat yaitu tanaman sirsak (*Annona muricata* L.).

Pemanfaatan tanaman sirsak dapat sebagai anti diabetes, tetapi yang digunakan yaitu bagian daun. Kandungan sirsak yang berkaitan dengan kadar glukosa darah adalah *flavonoid*, *tannin* dan *alkaloid*. Senyawa *flavonoid* pada daun sirsak memiliki efek hipoglikemik yang akan memperlambat penyerapan glukosa dengan cara *flavonoid* akan bertindak seperti insulin dan merangsang insulin keluar.⁶ Senyawa *tannin* akan memudahkan glukosa masuk ke dalam sel dengan mengaktivasi *Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK)*. Sedangkan senyawa *alkaloid* dapat meregenerasi sel beta pankreas yang rusak.⁷

Penelitian oleh Setyawati *et al.* (2015) pada tikus yang diinduksi aloksan diberikan ekstrak etanol daun sirsak dengan dosis 200mg/Kg, 400mg/Kg dan 800mg/Kg selama 5 hari mampu menurunkan kadar glukosa darah puasa.⁸ Penelitian oleh Pandaleke *et al.* (2022) pada tikus putih yang diinduksi aloksan diberikan ekstrak etanol daun sirsak dengan dosis 7,2mg dan 14,4mg selama 5 hari mampu menurunkan kadar glukosa darah puasa.⁹ Dari penelitian di atas didapatkan bahwa ekstrak daun sirsak berpengaruh terhadap penurunan kadar glukosa darah pada tikus.

Maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian lebih dalam untuk mengetahui apakah terdapat pengaruh pemberian ekstrak daun sirsak selama 5 hari terhadap kadar glukosa darah puasa pada tikus yang telah diinduksi aloksan.

METODE

Jenis dan Rancangan Penelitian

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan *pretest-posttest control group design*. Penelitian dilakukan pada Januari-Februari 2024 di Unit Pengelolaan Hewan Laboratorium Terpadu Bagian Farmakologi di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara. Pada penelitian ini populasinya adalah tikus jantan putih galur Wistar (*Rattus norvegicus L.*) yang dewasa berusia 2-3 bulan. Sampel penelitian berjumlah 28 ekor.

Pembuatan Simplisia dan Proses Ekstraksi Daun Sirsak

Daun sirsak diambil dari pohon yang berada di Kebun Rumah Terasjethi sebanyak 500g. Kemudian dicuci sampai bersih dengan air, ditiriskan dan dikeringkan selama 2 hari. Daun dihaluskan dan setelah menjadi serbuk simplisia ditimbang 100g untuk proses maserasi. Kemudian

ditambahkan etanol 70% dengan perbandingan 1:10 untuk proses maserasi. Setelah 24 jam, diulangi proses di atas dengan perbandingan menjadi 1:5. Maserat diuapkan menggunakan rotavapor pada suhu 40°C ataupun menggunakan penangas air sampai ditemukan ekstrak yang kental.¹⁰

Pemberian Perlakuan Pada Hewan Coba

a. Pembagian Kelompok Perlakuan

Kelompok kontrol negatif (K-) hanya diberikan pakan standar dan tidak diinduksi aloksan maupun diberikan ekstrak daun sirsak. Kelompok kontrol positif (K+) akan diinduksi aloksan pada hari ke 1 dengan dosis 30mg, tetapi tidak diberikan ekstrak daun sirsak. Kelompok perlakuan 1 (P1) akan diinduksi aloksan pada hari ke 1 dengan dosis 30mg dan diberikan ekstrak daun sirsak pada hari ke 5 dengan dosis 7,2mg selama 5 hari berturut-turut sampai hari ke 9. Kelompok perlakuan 2 (P2) akan diinduksi aloksan pada hari ke 1 dengan dosis 30mg dan diberikan ekstrak daun sirsak pada hari ke 5 dengan dosis 14,4mg selama 5 hari berturut-turut sampai hari ke 9. Semua kelompok akan diperiksa kadar glukosa darah puasa pada hari ke 0, hari ke 4 dan hari ke 10.

b. Pembuatan Diabetes Pada Tikus

Tikus akan dibuat menjadi diabetes dengan menginduksi atau menginjeksi larutan aloksan secara intraperitoneal dengan dosis 30mg. Aloksan hanya akan diberi sekali (dosis tunggal) sebanyak 2mL. Efek hiperglikemik akan timbul setelah 72 jam induksi aloksan diberikan.¹¹ Kadar normal glukosa darah puasa yaitu 50-135 mg/dl.¹² Tikus dikatakan diabetes jika kadar glukosa darah puasa $\geq 140\text{mg/dl}$ ($\geq 7,8\text{ mmol/L}$).¹³

c. Pemeriksaan Glukosa Darah

Pengambilan darah dilakukan pada ekor tikus yang sudah dibersihkan dengan alkohol. Darah diambil setelah tikus dipuasakan selama 8-12 jam dengan autoklik dan diukur kadar glukosa darah menggunakan glukometer.¹⁴ Setelah itu darah letakkan di strip glukosa dan tunggu hingga nilainya keluar. Pemeriksaan glukosa darah puasa dilakukan pada hari ke 0, hari ke 4 dan hari ke 10.

d. Pemberian Ekstrak Daun Sirsak

Ekstrak daun sirsak pada kelompok perlakuan diberikan sesuai dosis yaitu 1mL untuk kelompok P1 dan 2mL untuk kelompok P2 secara oral menggunakan sonde dengan *disposable* setiap hari sekali selama 5 hari.

Analisis Data

Analisis data akan dilakukan setelah data-data penelitian terkumpul. Data tersebut akan dianalisa dengan uji *One Way ANOVA*.

HASIL

Kadar Glukosa Darah Puasa Tikus pada H0

Tabel 1 Kadar Glukosa Darah Puasa Tikus pada H0

Kelompok Perlakuan	n	Rata-Rata Kadar Glukosa Darah Puasa (mg/dL) ± SD
K-	7	96,43 ± 6,48
K+	7	97,71 ± 11,64
P1	7	94,43 ± 11,09
P2	7	99,86 ± 6,2

Berdasarkan hasil perhitungan rata-rata kelompok perlakuan pada H0, rata-rata kadar gula darah puasa tertinggi adalah pada kelompok P2 yaitu sebesar 99,86mg/dL ± 6,2. Sementara itu, kelompok P1 memiliki rata-rata kadar glukosa darah puasa terendah yaitu sebesar 94,43mg/dL ± 11,09.

Kadar Glukosa Darah Puasa Tikus pada H4

Tabel 2 Kadar Glukosa Darah Puasa Tikus pada H4

Kelompok Perlakuan	n	Rata-Rata Kadar Glukosa Darah Puasa (mg/dL) ± SD
K-	7	98,57 ± 5,19
K+	7	163,86 ± 3,76
P1	7	164,14 ± 9,86
P2	7	175 ± 12,9

Pada H4, rata-rata kadar glukosa darah puasa tertinggi adalah pada kelompok P2 yaitu sebesar 175mg/dL ± 12,9. Sementara itu, kelompok K- memiliki rata-rata kadar glukosa darah puasa terendah yaitu sebesar 98,57mg/dL ± 5,19.

Kadar Glukosa Darah Puasa Tikus pada H10

Tabel 3 Kadar Glukosa Darah Puasa Tikus pada H10

Kelompok Perlakuan	n	Rata-Rata Kadar Glukosa Darah Puasa (mg/dL) ± SD
K-	7	97,86 ± 5,43
K+	7	163,71 ± 5,91
P1	7	102,57 ± 6,29
P2	7	81,71 ± 22,19

Pada H10, rata-rata kadar glukosa darah puasa tertinggi adalah pada kelompok K+ sebesar 163,71mg/dL \pm 5,91. Sementara itu, kelompok P2 memiliki rata-rata kadar glukosa darah puasa terendah yaitu sebesar 81,71mg/dL \pm 22,19.

Pada penelitian ini, didapatkan bahwa data terdistribusi normal dan homogenitas terpenuhi. Dengan demikian, dapat dilanjutkan uji *One Way ANOVA*.

Tabel 4 Analisis Bivariat pada H4

Kelompok Perlakuan		Perbedaan Rata-Rata Kadar Glukosa Darah Puasa (mg/dL)	Nilai p
K-	K+	-65,29	0,000
	P1	-65,57	0,000
	P2	-76,43	0,000
K+	P1	-0,29	1,000
	P2	-11,14	0,106
P1	P2	-10,86	0,120

Berdasarkan tabel 4, didapatkan bahwa pada H4 rata-rata kadar glukosa darah puasa kelompok K- berbeda dengan kelompok perlakuan lain ($p = 0,000$).

Sementara itu, kelompok K+ tidak berbeda dengan kelompok P1 ($p = 1,000$) dan kelompok P2 ($p = 0,106$) dan rata-rata kadar glukosa darah puasa kelompok P1 tidak berbeda dengan kelompok P2 ($p = 0,12$).

Tabel 5 Analisis Bivariat pada H10

Kelompok Perlakuan		Perbedaan Rata-Rata Kadar Glukosa Darah Puasa (mg/dL)	Nilai p
K-	K+	-65,857	0,000
	P1	-4,714	0,467
	P2	16,143	0,323
K+	P1	61,143	0,000
	P2	82,000	0,000
P1	P2	20,857	0,166

Berdasarkan tabel 5, menunjukkan bahwa terdapat pengaruh pemberian ekstrak daun sirsak dengan dosis 7,2mg dan 14,4mg dibandingkan kelompok K+ yang tidak diberikan perlakuan. Namun rata-rata kadar

glukosa darah puasa kelompok P1 tidak berbeda dengan kelompok P2 ($p = 0,166$). Hal tersebut menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun sirsak dengan dosis 7,2mg dan 14,4mg tidak memiliki perbedaan yang signifikan.

Tabel 6 Uji Fitokimia

Uji Senyawa	Hasil	Interpretasi
<i>Flavonoid</i>	+	Terbentuk warna kuning atau jingga atau merah.
<i>Tannin</i>	+	Terbentuk warna hijau kecoklatan atau hitam kebiruan.
<i>Alkaloid</i>	+	Mayer : Endapan putih Dragendorf : Endapan merah

Berdasarkan tabel 6, didapatkan bahwa di dalam daun sirsak terkandung senyawa *flavonoid*, *tannin* dan *alkaloid*.

PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil penelitian didapatkan hasil bahwa pemberian ekstrak daun sirsak dengan dosis 7,2mg dan 14,4mg selama 5 hari memiliki pengaruh yang signifikan terhadap kadar glukosa darah puasa pada tikus jantan putih Galur Wistar yang diinduksi aloksan.

Berdasarkan tabel 3, menunjukkan bahwa pada H10 terdapat perbedaan rata-rata kadar glukosa darah puasa antarkelompok perlakuan. Rata-rata kadar glukosa darah puasa pada kelompok K- (97,86mg/dL), K+ (163,71mg/dL), P1 (102,57mg/dL) dan P2 (81,71mg/dL). Kelompok K+ tidak mengalami penurunan karena tidak diberikan perlakuan untuk mengatasi hiperglikemia. Sedangkan kelompok P1 dan P2 mengalami penurunan kadar glukosa darah puasa karena diberikan ekstrak daun sirsak dengan dosis 7,2mg dan 14,4mg. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Setyawati *et al.* (2015) pada tikus yang diinduksi aloksan dan diberikan ekstrak daun sirsak selama 5 hari menunjukkan bahwa rata-rata kadar glukosa darah pada *posttest* yaitu kelompok kontrol (103,96mg/dL), plasebo (267,58mg/dL), glibenklamid (99,82mg/dL), ekstrak

200mg/Kg (161,72mg/dL) ekstrak 400mg/Kg (160,12mg/dL) dan ekstrak 800mg/Kg (97,26mg/dL). Rata-rata kadar glukosa darah pada kelompok glibenklamid, ekstrak 200mg/Kg, ekstrak 400mg/Kg dan ekstrak 800mg/Kg mengalami penurunan dikarenakan pemberian glibenklamid dan ekstrak daun sirsak pada kelompok perlakuan.⁸

Sedangkan penelitian yang dilakukan oleh Pandaleke *et al.* (2022) pada tikus yang diinduksi aloksan dan diberikan ekstrak daun sirsak selama 5 hari menunjukkan bahwa rata-rata kadar glukosa darah puasa sesudah pemberian ekstrak daun sirsak pada kelompok K- yang tidak diberikan perlakuan (73,66mg/dL), K+ yang diberikan metformin (109,66mg/dL), PS1 yang diberikan ekstrak daun sirsak sebanyak 7,2mg (96,66mg/dL) dan PS2 yang diberikan ekstrak daun sirsak sebanyak 14,4mg (95mg/dL). Rata-rata kadar glukosa darah puasa pada kelompok K+ mengalami penurunan paling tinggi dikarenakan diberikan metformin sedangkan PS1 dan PS2 hanya mengalami sedikit penurunan rata-rata dikarenakan diberikan ekstrak daun sirsak dengan dosis 7,2mg dan 14,4mg.⁹

Berdasarkan tabel 5, didapatkan bahwa kelompok K+ memiliki perbedaan yang signifikan dengan kelompok P1 dan P2 dengan nilai $p = 0,000$. Hal tersebut menunjukkan bahwa terdapat pengaruh

pemberian ekstrak daun sirsak dengan dosis 7,2mg dan 14,4mg dibandingkan kelompok K+ yang tidak diberikan perlakuan untuk menurunkan kadar glukosa darahnya. Penelitian yang dilakukan oleh Setyawati *et al.* (2015) menunjukkan bahwa kelompok glibenklamid, ekstrak 400mg/Kg dan 800mg/Kg tidak memiliki perbedaan yang signifikan. Kelompok tersebut dapat menurunkan kadar glukosa darah sesudah perlakuan diberikan. Namun, kelompok ekstrak 200mg/Kg tidak terjadi penurunan kadar glukosa darah.⁸ Sedangkan penelitian yang dilakukan oleh Pandaleke *et al.* (2022) menunjukkan bahwa kelompok K+, PS1 dan PS2 tidak berbeda signifikan dikarenakan kelompok K+ pada penelitian Pandaleke *et al.* diberikan perlakuan berupa metformin dan PS1 maupun PS2 diberikan ekstrak daun sirsak dengan dosis 7,2mg dan 14,4mg sebagai perlakuan kepada tikus untuk menurunkan kadar glukosa darah puasa. Hal tersebut menunjukkan bahwa perlakuan pemberian metformin dan ekstrak daun sirsak tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan dalam menurunkan kadar glukosa darah puasa.⁹

Berdasarkan tabel 5, pada kelompok P1 dan P2 tidak terdapat perbedaan yang signifikan dengan nilai $p = 0,166$ dengan dosis ekstrak daun sirsak kelompok P1 adalah 7,2mg dan kelompok P2 adalah 14,4mg. Perbedaan rata-rata kadar glukosa darah puasa pada H10 yaitu sesudah pemberian ekstrak daun sirsak antara kelompok P1 dan P2 adalah 20,857mg/dL. Walaupun tidak terdapat perbedaan rata-rata yang signifikan pada kelompok P1 dan P2, penurunan kadar glukosa darah puasa paling tinggi terjadi pada kelompok P2 yaitu 93,286mg/dL. Tetapi, kelompok P1 juga mampu menurunkan kadar glukosa darah puasa yaitu 61,571mg/dL, namun tidak sebaik kelompok P2. Hal ini sejalan dengan penelitian Setyawati *et al.* (2015) yang

apabila membandingkan kelompok glibenklamid, ekstrak 400mg/Kg dan ekstrak 800mg/Kg, maka ekstrak 800mg/Kg mampu menurunkan kadar glukosa darah yang paling besar dengan rata-rata penurunannya yaitu 50,72mg/dL. Tetapi, penurunan tidak berbeda signifikan antara kelompok glibenklamid dan ekstrak 800mg/Kg.⁸ Sedangkan penelitian Pandaleke *et al.* (2022) yang apabila membandingkan kelompok K+, PS1 dan PS2, maka K+ yang diberikan metformin mampu menurunkan kadar glukosa darah puasa paling besar dengan rata-rata penurunannya 29,67mg/dL. Tetapi penurunan tidak berbeda signifikan antara kelompok K+, PS1 dan PS2.⁹

Tanaman sirsak merupakan tanaman herbal yang dapat menurunkan kadar glukosa darah. Hal ini dikarenakan pada tanaman sirsak bagian daunnya memiliki kandungan senyawa *flavonoid*, *tannin* dan *alkaloid*. Senyawa *flavonoid* memiliki efek hipoglikemik yang akan memperlambat penyerapan glukosa, bertindak seperti insulin dan merangsang pengeluaran insulin, meningkatkan pengambilan glukosa pada jaringan perifer dan meningkatkan toleransi glukosa.⁶ Senyawa *tannin* dapat mengaktivasi mengaktivasi *Phosphoinositide*, MAPK atau *Mitogen-Activated Protein Kinase* untuk meningkatkan pengambilan glukosa sehingga glukosa akan lebih mudah untuk masuk ke dalam sel. Senyawa *alkaloid* membantu peningkatan pengeluaran hormon insulin dan dapat meregenerasi sel-sel beta pankreas yang rusak.⁷

Kandungan yang terdapat pada daun sirsak terbukti mampu berperan sebagai pelindung dan membantu pemulihan dari sel-sel beta pankreas. Sel beta pankreas bertanggungjawab untuk pemulihan dan pengeluaran insulin, yaitu hormon yang penting untuk proses metabolisme

karbohidrat, lemak dan protein. Berkembangnya keadaan hiperglikemik yang kronik akan menjadi diabetes melitus yang terjadi karena sekresi insulin ataupun penggunaan insulin di dalam tubuh bermasalah. Daun sirsak memiliki potensi melindungi pankreas dari rusaknya area pada pulau pankreas dengan meregenerasi sel pankreas, mempertahankan area-area pulau pankreas dan proliferasi sel sehingga menyebabkan peningkatan yang signifikan dalam sekresi insulin yang mengarahkan kadar glukosa darah dalam keadaan normal.¹⁵

KESIMPULAN

Dari penelitian yang dilakukan didapatkan kesimpulan bahwa terdapat hubungan pemberian ekstrak daun sirsak terhadap kadar glukosa darah puasa pada tikus jantan putih Galur Wistar yang diinduksi aloksan dengan nilai $p = 0,000$. Tetapi, tidak terdapat perbedaan pengaruh antara dosis ekstrak daun sirsak 7,2mg dan 14,4mg dengan nilai $p > 0,05$. Namun, penurunan rata-rata kadar glukosa darah puasa terbesar terjadi pada pemberian dosis 14,4mg.

DAFTAR PUSTAKA

1. PERKENI. Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia 2021. *PB PERKENI*.
2. *International Diabetes Federation*, 2021, <https://idf.org/>. [Accessed 29 July 2023].
3. Kemenkes RI. Hasil riset kesehatan dasar tahun 2018. *Kementrian Kesehatan RI*. 2018;53(9):1689-1699.
4. Hardianto D. Telaah komprehensif diabetes melitus : Klasifikasi, gejala, diagnosis, pencegahan dan pengobatan. *J bioteknologi & Biosains Indonesia*. 2021;7:304-317.
5. Hasanah N, Ikawati Z. Analisis korelasi gula darah puasa, HbA1C dan karakteristik partisipan. *J Manajemen dan Pelayanan Farmasi*. 2021;11(4):240-253.
6. Sagita P, Apriliana E, Mussabiq S, Soleha TU. Pengaruh pemberian daun sirsak terhadap penyakit diabetes. *J Medika Hutama*. 2020;02(01):402-406.
7. Iyos RN, Astuti PD. Pengaruh ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap penurunan kadar glukosa darah. *J Majority*. 2017;6(2):144-148.
8. Setyawati T, Nurjannah A, Azam A. Manfaat ekstrak daun sirsak (*Annona muricata*) sebagai antihiperglikemia pada Tikus Wistar diabetik yang diinduksi aloksan. *J Ilmiah Kedokteran*. 2015;2(1):19-30.
9. Pandaleke SS, Queljoe E, Abdullah AA. Uji efektivitas ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) untuk menurunkan kadar gula darah Tikus Putih jantan (*Ratus norvegicus*) yang diinduksi aloksan. *J Pharmacol*. 2022;11(1):1321-1327.
10. Kemenkes RI. Farmakope herbal Indonesia, Edisi IV. *Kementrian Kesehatan RI*. 2017
11. Sindi C, Fitriyasti B, Mahatma G, Salmi. Penurunan kadar glukosa darah Mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi hiperglikemia oleh ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.). *J Penelitian Biologi, Botani, Zoologi dan Mikrobiologi*. 2022;7(1):23-30.
12. Wolfenshon S, Lloyd M. Handbook of laboratory animal management and welfare (third edition). *Blackwell Publishing Ltd*. 2013.
13. Zhang M, Lv XY, Li J, Xu ZG, Chen L. The characterization of high-fat diet and multiple low-dose streptozotocin

- induced type 2 diabetes rat model. *Exp Diabetes Res.* 2008;23:1-9.
14. Prasetyo H, Safitri E. Effects of honey to mobilize endogenous stem cells in efforts intestinal and ovarian tissue regeneration in rats with protein energy malnutrition. *Asian Pacific Journal of Reproduction.* 2016;5(3):198-203.
 15. Alwan IA, Lim V, Samad NA, Widyawati T, Yusoff NA. Effect of *Annona muricata* L. on metabolic parameters in diabetes melitus : A systematic review. *Current Research in Nutrition and Food Science.* 2020;8(1):1-11