

SKRIPSI

**UJI EFEKTIVITAS ANTIDIABETES NANOHERBAL DAN
EKSTRAK ETANOL DAUN TOPPASPARA (*Mikania micrantha*
Kunth.) PADA TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*)
YANG DIINDUKSI STREPTOZOTOSIN**

OLEH:

**PUTRI AYU INDAH SETYARINI
NIM: 2005022**



**PROGRAM STUDI SARJANA FARMASI
SEKOLAH TINGGI ILMU KESEHATAN INDAH
MEDAN
2024**

SKRIPSI

UJI EFEKTIVITAS ANTIDIABETES NANOHERBAL DAN EKSTRAK ETANOL DAUN TOPPASPARA (*Mikania micrantha* *Kunth.*) PADA TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI STREPTOZOTOSIN

Diajukan Untuk Melengkapi dan Memenuhi Syarat-syarat Untuk Memperoleh
Gelar Sarjana Farmasi Pada Program Studi Sarjana Farmasi
Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Indah Medan

OLEH:

**PUTRI AYU INDAH SETYARINI
NIM: 2005022**



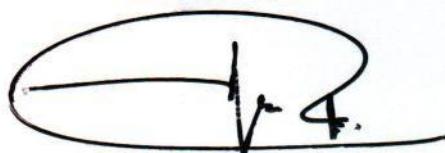
**PROGRAM STUDI SARJANA FARMASI
SEKOLAH TINGGI ILMU KESEHATAN INDAH
MEDAN
2024**

PROGRAM STUDI SARJANA FARMASI
SEKOLAH TINGGI ILMU KESEHATAN INDAH FAKULTAS

TANDA PERSETUJUAN SKRIPSI

Nama : Putri Ayu Indah Setyarini
NPM : 2005022
Program Studi : Sarjana Farmasi
Jenjang Pendidikan : Strata Satu (S-1)
Judul Skripsi : Uji Efektivitas Antidiabetes Nanoherbal dan Ekstrak Etanol Daun Toppaspara (*Mikania micrantha* Kunth.) Pada Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Streptozotosin

Pembimbing I



(apt. Drs. Muhammad Gunawan, M.Si)
NIDN. 0003056711

Pembimbing II



(apt. Safriana, S.Farm., M.Si)
NIDN. 0116099102

Penguji

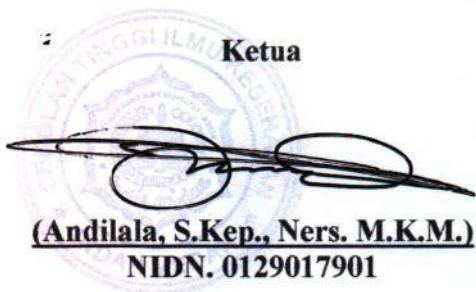


(Dr. apt. Cut Fatimah, M.Si)
NIDK. 9990275012

DIUJI PADA TANGGAL : 1 November 2024
YUDISIUM : 1 November 2024

Panitia Ujian

Ketua



(Andilala, S.Kep., Ners. M.K.M.)
NIDN. 0129017901

Sekretaris



(Dr. apt. Cut Fatimah., M.Si.)
NIDK. 9990275012

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Putri Ayu Indah Setyarini
NIM : 2005022
Program Studi : Sarjana Farmasi
Jenjang Pendidikan : Strata Satu (S-1)
Judul Skripsi : Uji Efektivitas Antidiabetes Nanoherbal dan Ekstrak Etanol Daun Toppaspara (*Mikania micrantha* Kunth.) Pada Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Streptozotosin

Menyatakan bahwa skripsi yang saya buat ini adalah untuk memenuhi persyaratan kelulusan di Program Studi Sarjana Farmasi Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Indah Medan. Skripsi ini adalah hasil karya sendiri, bukan duplikasi dari karya orang lain yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan yang lain atau yang pernah dimuat di suatu publikasi ilmiah, kecuali dalam bentuk kutipan yang telah disebutkan sumbernya dalam pustaka.

Selanjutnya apabila dikemudian hari ada pengaduan dari pihak lain, bukan menjadi tanggung jawab Dosen Pembimbing, Pengaji dan/atau pihak Program Studi Sarjana Farmasi Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Indah Medan, tetapi menjadi tanggung jawab sendiri.

Medan, November 2024

Yang menyatakan



Putri Ayu Indah Setyarini

**UJI EFEKTIVITAS ANTIDIABETES NANOHERBAL DAN
EKSTRAK ETANOL DAUN TOPPASPARA (*Mikania micrantha*
Kunth.) PADA TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*)
YANG DIINDUKSI STREPTOZOTOSIN**

PUTRI AYU INDAH SETYARINI
NIM. 2005022

ABSTRAK

Diabetes melitus adalah suatu penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia, yang disebabkan oleh kurangnya produksi insulin, resistensi insulin atau keduanya. Pemanfaatan bahan alam sebagai pilihan pengobatan diabetes melitus dapat dikembangkan sebagai salah satu alternatif pengobatan, salah satunya tanaman toppaspara (*Mikania micrantha* Kunth.) yang secara tradisional telah dibuktikan secara empiris dapat mengobati diabetes melitus. Ukuran partikel yang sangat kecil dalam bentuk nano dapat meningkatkan aktivitas. Saat ini telah banyak antidiabetes dari bahan kimia sintetis, tetapi sering menimbulkan efek samping maka dicari alternatif dari bahan alam. Maka dilakukan penelitian untuk mengetahui efektivitas nanoherbal dan ekstrak etanol daun toppaspara sebagai antidiabetes.

Penelitian ini dilakukan secara eksperimental yaitu dosis ekstrak dan nanoherbal sebagai variable bebas dan berbagai uji sebagai variable terikat meliputi pembuatan simplisia, karakterisasi simplisia, karakterisasi nanoherbal dan uji efektivitas antidiabetes pada tikus putih jantan yang diinduksikan dengan streptozotosin 2,5% secara intraperitoneal. Pemberian suspensi CMC 0,5% sebagai blanko, nanoherbal dan ekstrak etanol daun toppaspara dosis 50 mg/kgBB, 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB, metformin 45 mg/kgBB sebagai pembanding selanjutnya dihitung persentase penurunan kadar glukosa darah diperoleh dari data penurunan kadar glukosa darah. Data yang diperoleh dianalisis secara statistik menggunakan SPSS ver.23 *One Way ANOVA* dilanjutkan dengan uji Tukey.

Hasil skrining fitokimia dari daun segar, simplisia, ekstrak etanol dan nanoherbal daun toppaspara mengandung senyawa metabolit sekunder alkaloid, tanin, flavonoid, saponin, steroid dan glikosida. Penurunan kadar glukosa darah terlihat pada hari ke-12, pada hasil uji *One Way ANOVA* dan uji Tukey bahwa tidak berbeda nyata nanoherbal 100 mg/kgBB, ekstrak etanol daun toppaspara 200 mg/kgBB dan metformin 45 mg/kgBB sebagai pembanding.

Kata kunci : *antidiabetes, daun toppaspara, diabetes melitus, nanoherbal*

KATA PENGANTAR

Puji Syukur sedalam-dalamnya kehadiran Allah SWT, atas Rahmat dan karunia-Nya serta shalawat dan salam juga saya haturkan kepada Nabi Muhammad SAW dengan terselesaikannya skripsi saya yang berjudul “Uji Efektivitas Antidiabetes Nanoherbal dan Ekstrak Etanol Daun Toppaspara (*Mikania micrantha* Kunth.) sebagai Antidiabetes pada Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Streptozotocin”

Skripsi ini disusun sebagai salah satu syarat kelulusan pada Program Studi Sarjana Farmasi di Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Indah Medan. Penulis berharap skripsi ini dapat menambah pengetahuan penulis dan bagi semua orang yang membaca tulisan ini.

Dalam penyusunan skripsi ini, penulis menyadari tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak sangat tidak mungkin penulis dapat menyelesaikan penulisan skripsi ini. Untuk itu perkenankan penulis memberikan penghormatan yang setinggi-tingginya dan rasa terima kasih yang begitu besar kepada kedua orang tua penulis, Ayahanda tercinta Kawit dan Ibunda tercinta Almarhumah Surani yang selalu mengusahakan kebahagiaan penulis dengan memberikan dukungan terbaiknya serta saudara sekandung penulis Wiwin Indah Pratiwi, Amd. Far, yang selalu ada untuk penulis dan keponakan penulis Aluna Daneen Naezy sebagai *mood booster* terbaik penulis. Dengan cinta dan kasih sayang yang diberikan, penulis lebih bersemangat untuk menyelesaikan skripsi ini sebagai wujud rasa terima kasih penulis atas semua pengorbanan kedua orang tua penulis.

Pada kesempatan ini penulis juga mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Bapak H. Abdul Haris Syarif Hasibuan, SE., selaku Pembina Yayasan Indah Medan, dan Bapak dr. M. Riski Ramadhan Hasibuan, SH., SE., M.K.M., selaku Ketua Yayasan Indah Medan yang telah memberikan sarana dan prasarana selama pendidikan di STIKes Indah Medan.
2. Bapak Andilala, S.Kep., Ners, M.K.M., selaku Ketua STIKes Indah Medan yang telah memberikan bimbingan kepada penulis.

3. Ibu Dr. apt. Cut Fatimah, M.Si., selaku Ketua Prodi S1 Farmasi STIKes Indah Medan yang telah memberikan bimbingan kepada penulis.
4. Bapak apt. Drs. M. Gunawan. M.Si., selaku pembimbing I yang telah membimbing, memberikan masukan dan memberi semangat kepada penulis.
5. Ibu apt. Safriana, S.Farm., M.Si., selaku pembimbing II yang telah membimbing, memberikan masukan dan memberi semangat kepada penulis.
6. Bapak Dian Zulkarnain Lubis, S.Farm., selaku kepala Laboratorium yang telah membantu penulis selama penelitian.
7. Bapak/ibu dosen serta Staf pegawai di Prodi S1 Farmasi STIKes Indah Medan yang telah mendidik dan membantu penulis sampai sekarang ini.
8. Teruntuk Sartika Sri Agus Napitupulu, Amd. Far, terima kasih telah berusaha menemani penulis bagaimana pun kondisi penulis.
9. Terima kasih kepada sahabat penulis Dumeland Silitonga yang telah membantu selama penelitian penulis dan Triand Ester Dian Purnama Sitohang, karena sudah menemani selama ini melewati semua hal yang terjadi. Serta teman-teman seangkatan penulis yang tidak dapat disebutkan satu-satu.

Penulis mendoakan semoga kebaikan yang diberikan oleh pihak yang disebutkan di atas mendapat balasan dari Allah SWT diberikan umur panjang dan kesehatan selalu. Penulis menyadari hasil penelitian ini jauh dari kesempurnaan, oleh karena itu penulis terbuka dalam menerima kritik dan saran yang membangun. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat khususnya bagi dunia kefarmasian.

Medan, November 2024



Putri Ayu Indah Setyarini

DAFTAR ISI

	Halaman
JUDUL	i
HALAMAN JUDUL.....	i
TANDA PERSETUJUAN SKRIPSI.....	iii
SURAT PERNYATAAN.....	iv
ABSTRAK.....	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan masalah.....	3
1.3 Hipotesis	3
1.4 Tujuan penelitian.....	3
1.5 Manfaat penelitian.....	4
1.6 Kerangka Pikir Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Diabetes Melitus.....	6
2.1.1 Pengertian diabetes melitus	6
2.1.2 Klasifikasi diabetes melitus.....	6
2.1.3 Penyebab diabetes melitus.....	8
2.1.4 Tanda dan gejala diabetes.....	9
2.1.5 Penatalaksanaan diabetes.....	11
2.2 Tumbuhan Toppaspara (<i>Mikania micrantha</i> Kunth.).....	17
2.2.1 Klasifikasi tumbuhan toppaspara	17
2.2.2 Morfologi tumbuhan toppaspara	19
2.2.3 Manfaat tumbuhan toppaspara	19
2.3 Ekstrak.....	20
2.3.1 Ekstraksi	20
2.3.2 Metode ekstraksi.....	21
2.4 Uraian Senyawa Kimia.....	23

2.4.1 Alkaloid	23
2.4.2 Flavonoid.....	24
2.4.3 Tanin.....	25
2.4.4 Triterpenoid/steroid	26
2.4.5 Glikosida	27
2.4.6 Saponin.....	28
2.5 Tikus (<i>Rattus norvegicus</i>).....	29
2.6 Nanopartikel	30
2.6.1 Definisi nanopartikel	30
2.6.2 Jenis-jenis nanopartikel	31
2.6.3 Metode pembuatan nanopartikel	34
2.6.4 Karakterisasi nanopartikel	36
2.7 Streptozotosin	38
BAB III METODE PENELITIAN.....	40
3.1 Alat dan Bahan	40
3.1.1 Alat	40
3.1.2 Bahan.....	40
3.2 Identifikasi Tumbuhan	41
3.3 Prosedur Pembuatan Simplisia.....	41
3.3.1 Pengambilan bahan.....	41
3.3.2 Pembuatan simplisia.....	41
3.4 Pemeriksaan karakteristik simplisia	42
3.4.1 Pemeriksaan makroskopik.....	42
3.4.2 Pemeriksaan mikroskopik	42
3.4.3 Penetapan kadar air.....	42
3.4.4 Penetapan kadar sari larut dalam air.....	43
3.4.5 Penetapan kadar sari larut dalam etanol	44
3.5 Pembuatan Larutan Pereaksi	44
3.5.1 Larutan pereaksi Bouchardat.....	44
3.5.2 Larutan pereaksi Mayer.....	44
3.5.3 Larutan pereaksi Dragendorff.....	45
3.5.4 Larutan pereaksi Molisch	45
3.5.5 Larutan pereaksi asam klorida 2 N.....	45
3.5.6 Larutan pereaksi besi (III) klorida 1%	45
3.5.7 Larutan pereaksi timbal (II) asetat 0,05 M	45

3.5.9 Larutan pereaksi asam sulfat	45
3.5.10 Larutan pereaksi Liebermann-Burchard.....	46
3.6 Skrining Fitokimia.....	46
3.6.1 Pemeriksaan alkaloid.....	46
3.6.2 Pemeriksaan flavonoid	46
3.6.3 Pemeriksaan saponin	47
3.6.4 Pemeriksaan tanin.....	47
3.6.5 Pemeriksaan steroid dan triterpenoid	47
3.6.6 Pemeriksaan glikosida	47
3.7 Proses Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Toppaspara (EEDT)	48
3.8 Pembuatan Nanoherbal.....	49
3.9 Pembuatan Bahan Untuk Pengujian Antidiabetes	49
3.9.1 Pembuatan suspensi Na. CMC 0,5%	49
3.9.2 Pembuatan suspensi ekstrak etanol daun toppaspara (EEDT) dan nanoherbal daun toppaspara (NDT) 2%	50
3.9.3 Pembuatan suspensi metformin dosis 45 mg/kg bb 0,5%	50
3.9.4 Pembuatan larutan streptozotosin 2,5%.....	50
3.9.5 Pengujian efektivitas penurunan kadar gula darah	51
3.10 Analisis Data.....	52
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	54
4.1 Hasil Identifikasi Tanaman Toppaspara	54
4.2 Hasil Pemeriksaan Makroskopik Daun Toppaspara.....	54
4.3 Hasil Pemeriksaan Mikroskopik Serbuk Simplisia	54
4.4 Hasil Pemeriksaan Kadar Air	55
4.5 Hasil Pemeriksaan Kadar Sari Larut Dalam Air	55
4.6 Hasil Pemeriksaan Kadar Sari Larut Dalam Etanol	56
4.7 Hasil Skrining Fitokimia Daun Toppaspara	56
4.8 Hasil Karakterisasi Nanoherbal	57
4.8.1 Hasil pemeriksaan <i>Particle Size Analyzer</i> (PSA)	57
4.8.2 Hasil pemeriksaan <i>Zeta Potential Analyzer</i> (ZPA)	57
4.8.3 Hasil pemeriksaan <i>Scanning Electron Microscope</i> (SEM)	58
4.9 Hasil Pengujian Efektivitas Antidiabetes Nanoherbal dan Ekstrak Etanol Daun Toppaspara	58
4.9.1 Hasil perhitungan kadar glukosa darah	58
4.9.2 Hasil perhitungan presentase penurunan kadar glukosa darah .	61
4.10 Uji statistik ANOVA dan Tukey	62

BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	67
5.1 Kesimpulan.....	67
5.2 Saran.....	68
DAFTAR PUSTAKA	69
LAMPIRAN	72

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1.1 Kerangka pikir penelitian.....	5
Gambar 2.1 Toppaspara	18
Gambar 2.2 Contoh struktur senyawa alkaloid	23
Gambar 2.3 Struktur dasar senyawa flavonoid	24
Gambar 2.4 Contoh struktur senyawa tanin.....	25
Gambar 2.5 Struktur dasar senyawa steroid dan triterpenoid	26
Gambar 2.6 Contoh struktur senyawa glikosida	27
Gambar 2.7 Contoh struktur senyawa saponin	28
Gambar 2.8 Hewan coba tikus	29
Gambar 2.9 Struktur kimia <i>Streptozotosin</i>	38
Gambar 4.1 Rata-rata jumlah KGD tikus setelah pemberian bahan uji.....	59
Gambar 4.2 Presentase penurunan KGD berbagai bahan uji.....	61

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 Nilai kadar glukosa darah	11
Tabel 2.3 Data biologis tikus	29
Tabel 4.1 Skrining fitokimia daun toppaspara	55
Tabel 4.2 Data orientasi rata-rata kadar glukosa darah sebelum dan sesudah induksi.....	58
Tabel 4.3 Rata-rata kadar glukosa darah setelah pemberian bahan uji	59
Tabel 4.4 Presentase penurunan KGD setelah pemberian bahan uji.....	60
Tabel 4.5 Hasil uji Tukey hari ke-3.....	62
Tabel 4.5 Hasil uji Tukey hari ke-6.....	63
Tabel 4.5 Hasil uji Tukey hari ke-9.....	64

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Hasil identifikasi tumbuhan	72
Lampiran 2. Gambar tanaman toppaspara dan hasil pengolahannya.....	73
Lampiran 3. Rekomendasi ersetujuan etik penelitian.....	75
Lampiran 4. Gambar mikroskopik daun toppaspara.....	76
Lampiran 5. Hasil skrining fitokimia daun toppaspara.....	77
Lampiran 6. Bagan alir uji kadar air dari simplisia daun toppaspara	78
Lampiran 7. Hasil penetapan kadar air.....	79
Lampiran 8. Bagan alir uji kadar air dari simplisia daun toppaspara	80
Lampiran 9. Hasil penetapan kadar sari larut dalam air	81
Lampiran 10. Hasil penetapan kadar sari larut dalam etanol.....	82
Lampiran 11. Bagan alir pembuatan nanoherbal daun toppaspara	83
Lampiran 12. Bagan alir pembuatan ekstrak etanol daun toppaspara	84
Lampiran 13. Hasil pemeriksaan <i>Particle Size Analyzer</i> (PSA).....	85
Lampiran 14. Hasil pemeriksaan <i>Zeta Potential Analyzer</i> (ZPA)	86
Lampiran 15. Hasil pemeriksaan Scanning Electron Microscope (SEM)	87
Lampiran 16. Bagan alir penelitian	88
Lampiran 17. Bagan alir uji antidiabetes nanoherbal dan ekstrak etanol daun toppaspara.....	89
Lampiran 18. Tabel konversi dosis	91
Lampiran 19. Tabel volume maksimum lambung pada hewan	92
Lampiran 20. Perhitungan dosis nanopartikel ekstrak etanol daun toppaspara .	93
Lampiran 21. Kadar glukosa darah sebelum dan sesudah induksi	95
Lampiran 22. Data dan hasil perhitungan presentase penurunan KGD.....	96
Lampiran 23. Contoh perhitungan presentase penurunan KGD setelah pemberian bahan uji	99
Lampiran 24. Contoh perhitungan standar deviasi	101
Lampiran 25. Hasil data SPSS 23.....	103

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus adalah suatu penyakit metabolism yang ditandai dengan hiperglikemia, yang disebabkan oleh kurangnya produksi insulin, resistensi insulin atau keduanya (Dipiro *et al.*, 2011). Umumnya diabetes melitus (DM) digolongkan menjadi DM tipe 1 dan DM tipe 2. DM tipe 1 (*insulin dependent diabetes mellitus*) diberita oleh 5-10 % dari penderita DM, terjadi karena adanya kerusakan sel beta pankreas dan menyebabkan ketergantungan insulin seumur hidup, sedangkan DM tipe 2 (*non insulin dependent diabetes mellitus*) diberita oleh 90-95% penderita DM, terjadi karena adanya resistensi insulin, kurangnya produksi insulin (Wardani, 2016).

Pemanfaatan bahan alam sebagai pilihan pengobatan diabetes melitus dapat dikembangkan sebagai salah satu alternatif pengobatan. Salah satunya berasal dari tanaman toppaspara (*Mikania micrantha* Kunth.) dengan nama lokal sembung rambat. *Mikania micrantha* Kunth merupakan tumbuhan gulma merambat yang termasuk dalam spesies Mikania dari famili *Asteraceae* (Andriani *et al*, 2020). *Mikania micrantha* Kunth merupakan tanaman asli Amerika Selatan dan Amerika Tengah yang dimanfaatkan sebagai antibakteri, antiinflamasi, antidiabetes, antihelmintik, dan antikanker, hal ini dikarenakan terdapat metabolit sekunder pada tanaman *Mikania micrantha* Kunth seperti flavonoid, dilakton seskuiterpen (seluruh bagian tanaman) alkaloid, polifenol, saponin, tanin (bagian daun) terpenoid (bagian daun dan batang), dan fenolat (bagian akar) (Andriani *et al*, 2020).

Penggunaan ekstrak sebagai salah satu pengobatan alternatif pada bahan alam seringkali menimbulkan efek yang lambat disebabkan penghantaran obat untuk mencapai sel target harus melalui mikrosirkulasi oleh kapiler darah atau pori-pori yang ada di berbagai permukaan dan membran. Maka perlu dicari alternatif lain yaitu dibuat dalam bentuk nanoherbal dikarenakan bentuk nanoherbal memiliki ukuran partikel lebih kecil sehingga penghantaran obat lebih cepat (Nepheline, 2019).

Ukuran partikel yang sangat kecil tersebut dimanfaatkan untuk mendesain dan menyusun atau memanipulasi material sehingga dihasilkan material dengan sifat dan fungsi baru. Nanopartikel memiliki keunggulan seperti ukuran partikel yang lebih kecil yaitu rentang 1 - 1000 nm sehingga dapat meningkatkan penyerapan obat dalam tubuh, meningkatkan aktifitas simplisia, memperkecil dosis dan meminimalisir efek samping, sehingga simplisia dalam bentuk nanopartikel akan lebih efisien digunakan jika dibuat dalam sediaan obat antidiabetes (Nepheline, 2019).

Berdasarkan hal tersebut, peneliti memanfaatkan simplisia daun toppaspara (*Mikania micrantha* Kunth.) dan membuat dalam bentuk ekstrak dan nanoherbal dan di uji efektivitas antidiabetes pada tikus yang diinduksi dengan streptozotosin sehingga dapat diketahui perbedaan efektivitas antidiabetes dari ekstrak dan nanoherbal. Ekstrak dan nanoherbal akan lebih efektif jika dimanfaatkan pada bidang kesehatan sebagai salah satu bentuk pengembangan sediaan farmasi khususnya dalam terapi antidiabetes.

1.2 Rumusan masalah

Berdasarkan informasi di atas, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah:

- a. Apakah daun segar, simplisia, ekstrak etanol dan nanoherbal daun toppaspara (*Mikania micrantha* Kunth.) mengandung metabolit sekunder?
- b. Apakah simplisia daun toppaspara (*Mikania micrantha* Kunth.) dapat dibuat menjadi sediaan nanoherbal?
- c. Apakah nanoherbal dan ekstrak etanol daun toppaspara (*Mikania micrantha* Kunth.) efektif sebagai antidiabetes?
- d. Apakah bentuk nanoherbal lebih efektif jika dibandingkan dengan bentuk ekstrak?

1.3 Hipotesis

Berdasarkan rumusan masalah di atas, maka hipotesis dalam penelitian ini sebagai berikut:

- a. Daun segar, simplisia, ekstrak etanol dan nanoherbal daun toppaspara (*Mikania micrantha* Kunth) mengandung metabolit sekunder
- b. Simplisia daun toppaspara (*Mikania micrantha* Kunth.) dapat dibuat menjadi sediaan nanoherbal
- c. Nanoherbal dan ekstrak etanol daun toppaspara (*Mikania micrantha* Kunth.) efektif sebagai antidiabetes
- d. Bentuk nanoherbal lebih efektif jika dibandingkan dengan bentuk ekstrak

1.4 Tujuan penelitian

Adapun tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

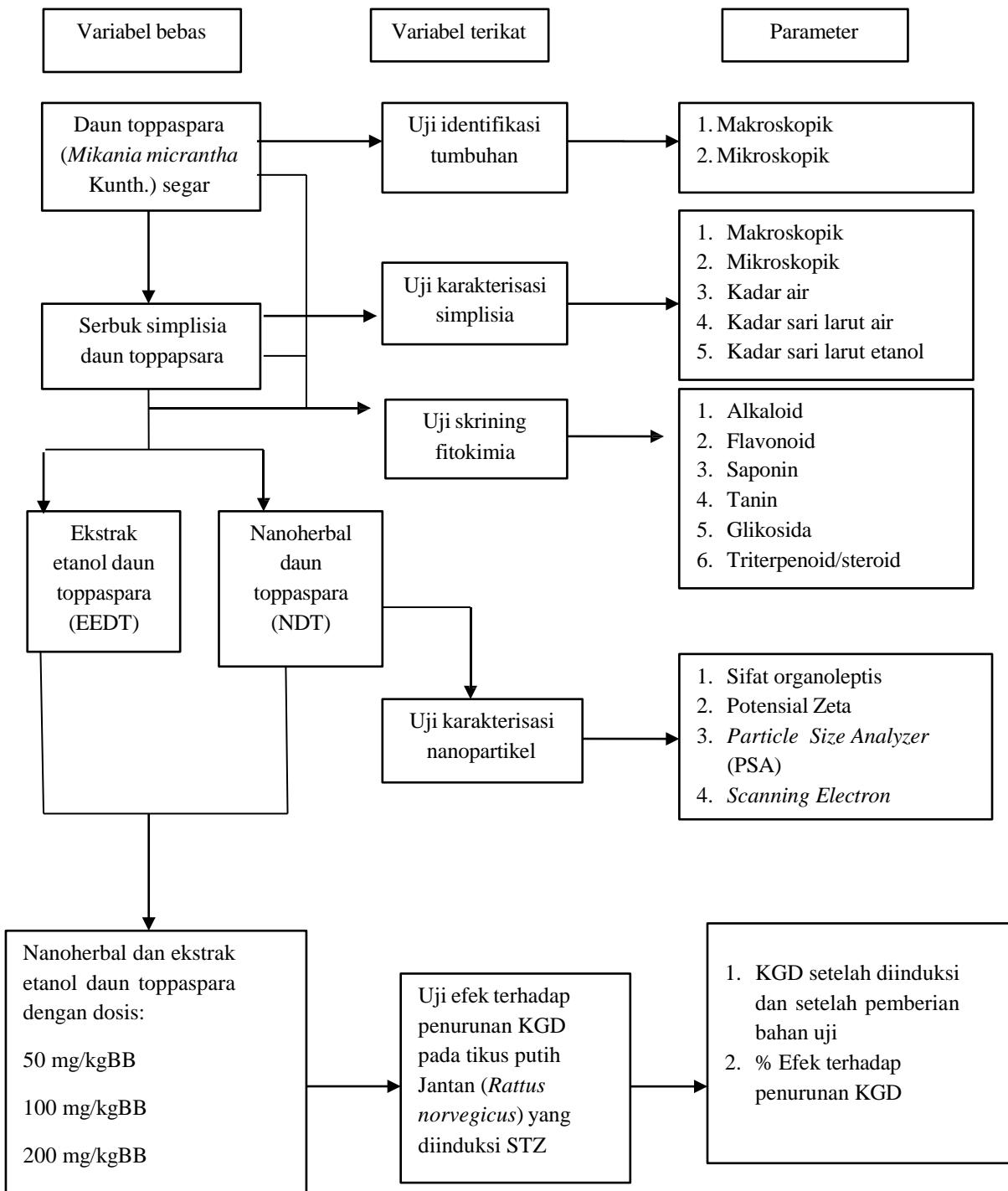
- a. Untuk mengetahui daun segar, simplisia, ekstrak etanol dan nanoherbal daun toppaspara (*Mikania micrantha* Kunth.) mengandung metabolit sekunder
- b. Untuk mengetahui simplisia daun toppaspara (*Mikania micrantha* Kunth.) dapat dibuat menjadi sediaan nanoherbal
- c. Untuk mengetahui nanoherbal dan ekstrak etanol daun toppaspara (*Mikania micrantha* Kunth.) efektif sebagai antidiabetes
- d. Untuk mengetahui bentuk nanoherbal lebih efektif jika dibandingkan dengan bentuk ekstrak

1.5 Manfaat penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah data penunjang untuk penelitian-penelitian selanjutnya dalam upaya pengembangan obat herbal dari tanaman tradisional dalam bentuk ekstrak dan nanoherbal sebagai antidiabetes yang aman dan efektif, serta dapat dijadikan referensi bagi peneliti lain yang akan mengangkat tema yang sama namun dengan sudut pandang yang berbeda.

1.6 Kerangka Pikir Penelitian

Penelitian ini dilakukan seperti yang ditunjukkan pada Gambar 1.1



Gambar 1.1 Kerangka pikir penelitian

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus

2.1.1 Pengertian diabetes melitus

Diabetes melitus merupakan gangguan metabolismik ditandai dengan peningkatan kadar glukosa dalam darah (hiperglikemia). Hal ini dihubungkan dengan keadaan abnormalitas metabolisme karbohidrat, lemak dan protein yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin (sensitivitas) atau keduanya, dari faktor genetik serta faktor lingkungan dan mengakibatkan komplikasi kronis termasuk mikrovaskuler, makrovaskuler dan neuropati kronis (Wardani, 2016).

2.1.2 Klasifikasi diabetes melitus

Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) mengakui 3 bentuk DM, yaitu:

a. Diabetes Melitus tipe 1

Diabetes melitus tipe 1 disebut juga *insulin-dependent diabetes mellitus* (IDDM, diabetes yang bergantung pada insulin), atau diabetes anak-anak, dicirikan dengan hilangnya sel beta penghasil insulin pada pulau-pulau langerhans pankreas sehingga terjadi kekurangan insulin pada tubuh. Diabetes tipe ini dapat diderita oleh anak-anak maupun orang dewasa. Kebanyakan penderita diabetes tipe 1 memiliki kesehatan dan berat badan yang baik saat penyakit ini mulai dideritanya. Selain itu, sensitivitas maupun respon tubuh terhadap insulin umumnya normal, terutama pada tahap awal. Penyebab terbanyak dari kehilangan sel beta pada diabetes tipe 1 adalah kesalahan reaksi autoimunitas yang menghancurkan sel beta pankreas. Reaksi autoimunitas tersebut dapat dipicu oleh adanya infeksi pada tubuh. Saat ini, diabetes tipe 1

hanya dapat diobati dengan menggunakan insulin, dengan pengawasan yang teliti terhadap tingkat glukosa darah melalui alat monitor pengujian darah. Pengobatan dasar diabetes tipe 1, bahkan untuk tahap paling awal sekalipun, adalah penggantian insulin. Tanpa insulin, *ketosis* dan *diabetic ketoacidosis* dapat menyebabkan koma, bahkan dapat mengakibatkan kematian. Penekanan juga diberikan pada penyesuaian gaya hidup (diet dan olahraga). Terlepas dari pemberian injeksi pada umumnya, juga dimungkinkan pemberian insulin 24 jam sehari pada tingkat dosis yang telah ditentukan. Juga dimungkinkan pemberian dosis dari insulin yang dibutuhkan pada saat makan. Serta dimungkinkan juga untuk pemberian masukan insulin melalui “*inhaled powder*” (Pongbala, 2013).

b. Diabetes Melitus tipe 2

Diabetes melitus tipe 2 disebut juga *non-insulin-dependent diabetes mellitus* (NIDDM, diabetes yang tidak bergantung pada insulin) terjadi karena kombinasi dari “kecacatan dalam produksi insulin” dan “resistensi terhadap insulin” (adanya efek respon jaringan terhadap insulin) yang melibatkan reseptor insulin di membran sel. Pada tahap awal abnormalitas yang paling utama adalah berkurangnya sensitifitas terhadap insulin, yang ditandai dengan meningkatnya kadar insulin di dalam darah. Pada tahap ini, hiperglikemia dapat diatasi dengan berbagai cara dan disertai obat anti diabetes yang dapat meningkatkan sensitifitas terhadap insulin atau mengurangi produksi glukosa dari hepar, namun semakin parah penyakit, sekresi insulin pun semakin berkurang (Pongbala, 2013).

c. Diabetes Gestasional

Diabetes melitus pada kehamilan atau sering disebut diabetes melitus gestasional merupakan penyakit diabetes yang terjadi pada ibu-ibu yang sedang hamil. Gejala utama dari kelainan ini pada prinsipnya sama dengan gejala utama pada penyakit diabetes melitus lainnya yaitu sering buang air kecil (poliuria), selalu merasa haus (polidipsia) dan sering merasa lapar (polifagia). Yang membedakannya adalah keadaan pasien saat ini sedang hamil (Pongbala, 2013).

2.1.3 Penyebab diabetes melitus

Terdapat banyak kondisi yang dapat menyebabkan penyakit diabetes melitus karena pengaruh produksi insulin atau insulin yang tersedia tidak bekerja dengan semestinya yaitu dalam proses pengubahan glukosa menjadi energi serta sintesis lemak. Beberapa faktor yang dapat berperan dalam timbulnya diabetes melitus yaitu:

- a. Gen insulin abnormal. Kadang-kadang gen insulin menghasilkan insulin yang sedikit berbeda yang tidak bekerja dengan seharusnya.
- b. Produksi insulin tidak mencukupi. Sel-sel yang menghasilkan insulin dapat dirusak oleh peradangan pankreas (*pankreatitis*) atau endapan-endapan besi dalam pankreas (*hemokromatosis* atau *hemosiderosis*).
- c. Kerja insulin terganggu. Cara kerja insulin dapat dipengaruhi oleh beberapa obat seperti steroid, kontrasepsi oral, dan diuretik atau oleh penyakit seperti gangguan hati, dan gangguan hormon (misalnya penyakit tiroid). Kadang-kadang syok dapat menyebabkan perubahan hormonal pada penderita diabetes

yang tidak terdiagnosis hingga menyebabkan timbulnya gejala. Tapi, syok itu sendiri tidak dapat menyebabkan diabetes.

- d. Darah. Adanya antibodi insulin, meningkatkan ikatan insulin oleh protein plasma, meningkatnya hormon-hormon kontra insulin seperti kortison, hormon plasma, meningkatnya hormon pertumbuhan, katekolamin dan lain-lain. Juga karena meningkatnya lemak darah.
- e. Virus. Beberapa virus yang diduga dapat menimbulkan diabetes melitus seperti virus *Encephalomyocarditis* (EMC), virus *mumps* dan virus *pyehepatitis*.
- f. Keturunan. Keluarga penderita diabetes mellitus mempunyai resiko menderita diabetes melitus.
- g. Kurang gerak. Kemalasan, segan olahraga dan bekerja dapat menjadi penyebab diabetes melitus.
- h. Kegemukan. Penderita diabetes melitus sekitar 50 - 60 % biasanya mempunyai tubuh yang gemuk.
- i. Usia. Penyakit diabetes melitus biasa menyerang pada usia 40 tahun ke atas.
- j. Ketegangan. Ketegangan jiwa dapat merupakan pencetus terjadi diabetes melitus yang lebih berat.
- k. Kehamilan. Wanita yang sering melahirkan dan memiliki riwayat diabetes mempunyai resiko terserang diabetes melitus (Pongbala, 2013).

2.1.4 Tanda dan gejala diabetes

Menurut Parkeni (2011) tanda dan gejala diabetes dapat dibedakan menjadi gejala akut dan kronik:

a. Gejala Akut Penyakit Diabetes

Menurut Wardani (2016), gejala penyakit diabetes sangat bervariasi antara satu penderita dengan penderita lain. Permulaan gejala yang ditunjukkan yaitu:

- i. Polifagi (banyak makan), penderita diabetes merasakan lapar yang berlebih dikarenakan kurangnya kemampuan insulin untuk mengelola kadar gula dalam darah. Pemasukan gula ke dalam sel-sel tubuh kurang sehingga energi yang dibentuk juga kurang, hal tersebut menyebabkan otak mengira bahwa kurang energi karena kurang makanan. Oleh karena itu, tubuh berusaha meningkatkan asupan makanan dengan menimbulkan rasa lapar sehingga timbulah perasaan selalu ingin makan.
- ii. Polidipsi (banyak minum), penyebab penderita banyak minum karena penderita merasakan haus yang berlebihan. Hal ini terjadi karena jumlah urin yang dikeluarkan penderita banyak dan badan akan kekurangan air atau dehidrasi. Untuk mengatasi hal tersebut, timbulah rasa haus sehingga orang ingin selalu minum dan ingin yang dingin, manis serta banyak minum.
- iii. Poliuri (banyak berkemih), penderita diabetes akan sering berkemih dalam jumlah yang banyak. Hal ini dikarenakan kadar glukosa yang tinggi akan dikeluarkan melalui air kemih dan jika semakin tinggi kadar glukosa darah maka ginjal akan menghasilkan air kemih dalam jumlah banyak. Kondisi ini terjadi apabila kadar gula darah sampai diatas 160-180 mg/dl.

Keadaan tersebut jika tidak segera diobati maka akan timbul gejala banyak minum, banyak kencing, nafsu makan mulai berkurang yang menyebabkan penurunan berat badan, mudah lelah. Gejala-gejala tersebut jika tidak segera

diobati, penderita akan merasakan mual, bahkan penderita akan mengalami koma yang disebut juga koma diabetik.

b. Gejala Kronik Penyakit Diabetes

Adapun gejala kronik yang sering dialami oleh penderita diabetes seperti kesemutan, kulit terasa panas dan seperti tertusuk jarum, rasa tebal dikulit, mudah capai, mudah mengantuk, mata kabur, gatal di sekitar kemaluan (terutama wanita), gigi mudah goyah dan lepas, kemampuan seksual menurun dan pada ibu hamil sering mengalami keguguran atau kematian janin dalam kandungan, atau dengan bayi berat lahir lebih dari 4 kg (Wardani, 2016).

Tabel 2.1 Nilai kadar glukosa darah (DiPiro, 2005, telah diolah kembali)

No.	Kategori	Gula Darah Puasa		Gula Darah Postprandial	
		(mg/dL)	(mmol/L)	(mg/dL)	(mmol/L)
1.	Normal	<100	<5,6	<140	<7,8
2.	Pradiabetes	100-125	5,6-6,9	140-199	7,8-11,1
3.	Diabetes Melitus	≥126	≥7,0	≥200	≥11,1

2.1.5 Penatalaksanaan diabetes

Menurut Perkeni (2006) tujuan penatalaksanaan secara umum adalah untuk meningkatkan kualitas hidup penderita diabetes melitus.

a. Edukasi

Diabetes umumnya terjadi karena pola gaya hidup dan perilaku yang sudah jadi kebiasaan. Selain keluarga, tim kesehatan harus mendampingi penderita untuk melakukan perubahan prilaku. Edukasi secara individual dan pendekatan berdasarkan penyelesaian masalah merupakan inti perubahan perilaku yang berhasil (Perkeni, 2006).

b. Diet

Diet pada penderita diabetes dianjurkan untuk mempertahankan kadar glukosa darah mendekati normal, mencapai kadar serum lipid yang optimal dan menangani komplikasi akut dan meningkatkan kesehatan secara keseluruhan. Standar dianjurkan adalah makanan dengan komposisi seimbang (Perkeni, 2006).

- i. Karbohidrat : 60 – 70 % total asupan energi
- ii. Protein : 10 – 20 % total asupan energi
- iii. Lemak : 20 – 25 % kebutuhan kalori

c. Olahraga

Olahraga dianjurkan secara teratur (3-4 kali seminggu) selama kurang lebih 30 menit yang sesuai dengan CRIPE (*Continous, Rhythrical, Interval, Progresive, Endurance Training*) sesuai dengan kemampuan pasien (Soegondo, 2005).

d. Terapi Obat

Menurut Wardani (2016) berdasarkan cara pemberiannya obat hipoglikemik terdiri dari obat hipoglikemik oral dan hipoglikemik suntik yang mengandung insulin. Saat ini ada beberapa kelas obat oral antidiabetes sebagai berikut:

- i. Golongan Sulfonilurea Penurunan kadar glukosa darah yang terjadi setelah pemberian sulfonilurea disebabkan oleh perangsangan sekresi insulin pankreas. Sifat perangsangan sulfonilurea berbeda dengan perangsangan oleh glukosa, dan ternyata pada saat hiperglikemia gagal merangsang sekresi insulin dalam jumlah yang mencukupi, tetapi obat-obat tersebut masih mampu meninggikan sekresi insulin. Itulah sebabnya mengapa obat-obat ini sangat bermanfaat pada penderita diabetes yang pankreasnya masih mampu

memproduksi insulin. Pada penderita dengan kerusakan sel pulau langerhans, pemberian obat derivat sulfonilurea tidak bermanfaat. Absorpsi derivat sulfonilurea melalui usus baik, sehingga dapat diberikan per oral, setelah diabsorpsi obat ini tersebar ke seluruh cairan ekstrasel dalam plasma, dan sebagian terikat pada protein plasma terutama albumin (70-90%). Pemilihan preparat tergantung dari lama, cara kerja dan kerja ikatannya. Sulfonilurea generasi pertama:

1. Tolbutamid

Tolbutamid dengan rumus kimia $C_{12}H_{18}N_2O_3S$ adalah kelompok obat yang disebut sulfonylureas, obat diabetes oral ini membantu mengontrol kadar gula dalam darah. Tolbutamid diabsorbsi dengan baik tetapi cepat dimetabolisme dalam hati. Sediaan ini bekerja singkat dengan kadar maksimal dicapai dalam 3-5 jam dengan waktu paruh eliminasi 4-5 jam, dan karena itu merupakan sulfonilurea yang paling aman digunakan untuk pasien diabetes berusia lanjut. Utamanya diberikan pada penderita yang teratur jam makannya, atau puasa. Dalam darah, tolbutamid terikat protein plasma, di dalam hati obat ini diubah menjadi karboksitolbutamid untuk diekskresi melalui ginjal. Tolbutamid paling baik diberikan dalam dosis terbagi (misalnya 500 mg sebelum makan & sebelum tidur); namun beberapa pasien hanya memerlukan satu atau dua tablet sehari. Reaksi toksik yang akut jarang terjadi. Jarang dilaporkan terjadinya hipoglikemia yang berlangsung lama, terutama hanya terjadi pada pasien yang menerima obat tertentu (misalnya dicumarol, phenylbutazone, atau sulfonamid tertentu) yang menghambat metabolisme Tolbutamid.

2. Glibenklamid

Glibenklamid dengan rumus kimia $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$ adalah obat yang digunakan untuk pengendalian kadar gula darah yang tinggi pada pasien diabetes tipe 2. Obat ini 200 kali lebih kuat daripada Tolbutamid, tetapi efek hipoglikemiknya maksimal mirip dengan sulfonilurea lainnya. Dimetabolisme di hati hanya 25%, metabolit diekskresi melalui urin dan sisanya diekskresi melalui empedu dan tinja. Mekanisme kerja sediaan ini yaitu dengan merangsang sel β pankreas untuk melepaskan insulin. Glibenklamid efektif pada pemberian dosis tunggal, bila pemberian dihentikan, obat akan bersih dari serum sesudah 36 jam.

3. Klorpropamid

Klorpropamid dengan rumus kimia $C_{10}H_{13}N_2O_3S$ memiliki waktu paruh 32 jam dan dimetabolisme dengan lambat menjadi produk yang masih mempertahankan beberapa aktivitas biologisnya. Sekitar 20-30% diekskresi dalam bentuk tidak berubah di dalam urin. Rata-rata dosis pemeliharaannya adalah sebesar 250 mg sehari yang diberikan dalam dosis tunggal pada pagi hari. Reaksi hipoglikemik yang berlangsung dalam waktu panjang lebih lazim terjadi dibandingkan dengan tolbutamid. Golongan Sulfonilurea Generasi Pertama lainnya adalah asetoheksamid & tolazamid. Sulfonilurea generasi kedua yaitu: gliburid glipizid, glimepirid. Ketiga jenis obat ini sebaiknya digunakan dengan hati-hati pada pasien dengan penyakit kardiovaskular ataupun pada pasien usia lanjut karena hipoglikemia akan sangat berbahaya bagi mereka. Efek samping golongan sulfonilurea:

- a. Mual, muntah, sakit kapala, vertigo dan demam
 - b. Kelainan-kelainan pada kulit, dermatitis, pruritus
 - c. Kelainan hematologik : lekopeni, trombositopeni, anemia ikterus kolestatik.
- ii. Golongan Meglitinid (Glinid)

Meglitinid adalah golongan obat antidiabetes yang termasuk dalam sekretagog insulin. Mekanisme kerja obat ini sama dengan sulfonilurea, menutup enzim *adenosin trifosfat (ATP) sensitivie potassium channel*, yang kemudian menyebabkan depolarisasi, influx kalsium dan meningkatkan sekresi insulin. Obat diabsorbsi cepat setelah pemberian peroral dan dieliminasi secara cepat melalui hati. Efek samping obat golongan ini adalah hipoglikemik, tetapi pada tingkat yang rendah. Contoh obat ini yaitu repaglinid dan nateglinid.

iii. Golongan Biguanid

Biguanid adalah senyawa organik dengan rumus $\text{HN}(\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2)_2$ adalah padatan tak berwarna yang larut dalam air untuk menghasilkan larutan yang sangat basa. Contoh obat golongan biguanid seperti metformin, fenformin dan buformin. Metformin adalah obat yang paling banyak diresepkan untuk pengobatan diabetes tipe 2 (T2D) dan dianggap sebagai “obat esensial” oleh Organisasi Kesehatan Dunia (WHO). Salah satu mekanisme kerja metformin yang diusulkan adalah penghambatan *glycerol-3-phosphate dehydrogenase 2* (GPD2), yang menyebabkan berkurangnya *glukoneogenesis* hati dengan cara yang spesifik pada substrat dan bergantung pada redoks. Hal ini didukung oleh pengamatan

pengobatan metformin akut meningkatkan konsentrasi gliserol plasma dan *gliserol-3-fosfat* (G3P) hati pada hewan pengerat, yang menunjukkan berkurangnya *glukoneogenesis* dari gliserol (Lamoia *et al.* 2021).

Mekanisme kerja metformin yang baru-baru ini diusulkan adalah peningkatan redoks sitosol karena penghambatan aktivitas GPD2 hati. Di hati, gliserol difosforilasi menjadi G3P dan diubah menjadi *dihidroksiaseton fosfat* (DHAP) oleh GPD2. Dengan demikian, GPD2 diperlukan untuk masuknya gliserol ke jalur *glukoneogenik*. GPD2 juga merupakan enzim yang bergantung pada redoks yang merupakan komponen kunci dari *shuttle α-gliserofosfat*, 1 dari 2 *shuttle redoks* utama (yang kedua adalah *shuttle malate aspartate*) (Lamoia *et al.* 2021).

Metformin tidak mempunyai efek langsung pada sel β-pankreas, meskipun kadar insulin menurun. Diketahui efek utama dari obat ini adalah dengan menurunkan produksi glukosa hepatik melalui aktivasi enzim *AMP-activated protein kinase* dan meningkatkan stimulasi ambilan glukosa oleh otot skelet dan jaringan lemak (Katzung, 2011).

Efek samping dari obat ini yaitu rasa tidak nyaman pada perut pada 30% pasien. Anoreksia, mual, dan rasa penuh pada perut dilaporkan terjadi.

Obat diberikan pada saat atau sesudah makan (Triplitt, *et al.*, 2008).

iv. Golongan Thiazolidinedion

Thiazolidinedion adalah golongan senyawa heterosiklik yang terdiri dari cincin C₃NS beranggota lima. Golongan ini bekerja dengan cara berikatan pada *peroxisome proliferator activated receptor gamma* (PPAR Gamma), yaitu suatu reseptor inti di sel otot dan sel lemak. Obat ini juga mempunyai

efek menurunkan resistensi insulin dengan meningkatkan ambilan glukosa di perifer. Contohnya antara lain pioglitazon (actos), rosiglitazon (avandia). Obat ini mempunyai efek samping retensi cairan (Triplitt *et al.*, 2008 ; Kroon dan Williams, 2013).

v. Golongan α -glukosidase inhibitor

Akarbose dan miglitol secara kompetitif menghambat kerja enzim (maltase, isomaltase, sukrosa dan glukoamilase) pada usus kecil sehingga menunda pemecahan sukrosa dan karbohidrat. Efek dari obat ini adalah menurunkan kadar glukosa postpandrial. Efek samping yang sering terjadi yaitu flatulen, kembung, ketidaknyamanan pada perut dan diare (Triplitt *et al.*, 2008 ; Kroon dan Williams, 2013).

vi. Golongan DPP-IV Inhibitor

Golongan ini menghambat degradasi *glucagon like peptide 1* (GLP-1) dan GIP, dengan demikian meningkatkan efek kedua incretin pada fase awal sekresi insulin dan penghambat glukagon. Efek samping obat ini yaitu risiko infeksi saluran pernafasan atas, sakit kepala dan hipersensitivitas.

2.2 Tumbuhan Toppaspara (*Mikania micrantha* Kunth.)

2.2.1 Klasifikasi tumbuhan toppaspara

Toppaspara atau biasanya disebut juga dengan sembung rambat (*Mikania micrantha* Kunth.) termasuk dalam famili asteraceae, tumbuhan ini merupakan gulma invasif. *Mikania micrantha* Kunth. tumbuh merambat menutupi inangnya dan berkompetensi untuk mendapatkan nutrisi (Sankaran, 2015). *Mikania micrantha* Kunth. merupakan tumbuhan asli Amerika Selatan dan Amerika

Tengah. Tumbuhan ini memiliki potensi penyebaran di negara dengan iklim tropis. Tumbuhan ini banyak tumbuh di daerah lembab dan sering dijumpai di daerah Asia Tenggara biasanya tumbuh pada lahan-lahan perkebunan dan pertanian seperti kelapa sawit, teh, dan karet (Ardianto *et al.* 2022)

Mikania micrantha Kunth. mudah didapatkan di alam dikarenakan habitatnya yaitu daerah basah, hutan, lahan terbuka dan wilayah pertanian. *Mikania micrantha* tumbuh dengan baik pada keadaan lingkungan yang terpapar sinar matahari tinggi, suhu $> 21^{\circ}\text{C}$, pH tanah 4,15- 8 (Tripathi *et al.*, 2011).

Menurut Sistematika Tumbuhan Herbarium Medanense (MEDA) Universitas Sumatera Utara, sistematika tumbuhan kundur sebagai berikut:

Kingdom	:	Plantae
Divisi	:	Spermatophyta
Kelas	:	Dicotyledoneae
Ordo	:	Asterales
Famili	:	Asteraceae
Genus	:	Mikania
Spesies	:	<i>Mikania micrantha</i> Kunth.
Nama Lokal	:	Daun Toppaspara



Gambar 2.1 Tanaman toppaspara

2.2.2 Morfologi tumbuhan toppaspara

Toppaspara (*Mikania micrantha* Kunth.) memiliki akar tunggang primer atau akar lembaga yang terus membesar dan memanjang. Batang toppaspara berwarna hijau muda, berambut, tumbuh menjalar, memiliki banyak cabang dan panjang batang bisa mencapai 3-6 m. Tanaman ini dikatakan gulma yang berdaun lebar dengan bentuk daun segitiga (*cordate*) ujung meruncing dan tepi bergerigi yang terdapat pada ruas batang dengan letak saling berhadapan. Bunga toppaspara berwarna putih, tumbuh dari ketiak daun atau ujung tunas, bunga berukuran kecil dengan panjang 4,5-6 mm. Biji toppaspara berwarna cokelat kehitaman panjangnya 2 mm, biji dihasilkan dalam jumlah cukup besar (Majidah, 2022).

2.2.3 Manfaat tumbuhan toppaspara

Toppaspara telah digunakan di Amerika Selatan dan Asia Tenggara sebagai obat tradisional untuk mengobati beberapa penyakit. Daun toppaspara dikonsumsi sebagai jus dan sebagai tapal untuk mengobati gigitan serangga atau sengatan kalajengking. Tumbuhan ini juga digunakan untuk mengobati penyakit kulit seperti ruam dan gatal-gatal (Ishak *et al.*, 2016). Toppaspara telah dikonsumsi di Malaysia sebagai jus (dibuat dengan metode rebusan) untuk mengobati diabetes, stroke, hipercolesterolemia dan hipertensi. Selain itu daunnya digunakan untuk mengobati sakit perut, sakit kuning dan ditempatkan di bak air hangat untuk wanita setelah persalinan. Toppaspara juga telah digunakan untuk mengobati demam, rematik, dan penyakit pernapasan (Chetia *et al.*, 2014).

Senyawa yang memiliki potensi sebagai antidiabetes yaitu alkaloid, flavonoid dan fenolik yang terkandung dalam tumbuhan toppaspara. Hal ini diperkuat dengan penelitian Wati (2018) yang menemukan bahwa senyawa yang

memiliki aktivitas antioksidan adalah senyawa fenolik berupa asam klorogenat dan asam ferulat. Aktivitas senyawa asam klorogenat sebagai antidiabetes yaitu menurunkan kadar glukosa darah dengan meningkatkan metabolisme gula melalui sensitivitas insulin dengan aktivasi enzim AMPK dan ppar- γ (Shiyan *et al.*, 2017). Sedangkan asam ferulat memiliki mekanisme dengan menetralkan radikal bebas pada pankreas, sehingga membantu sel untuk mendapatkan proliferasi dan memproduksi insulin (Kumar dan Pruthi, 2014).

2.3 Ekstrak

Ekstrak adalah sediaan kering, kental atau cair dibuat dengan menyeri simplisia nabati atau hewani menurut cara yang cocok diluar pengaruh dari sinar matahari langsung (Depkes RI, 2008).

Cara pembuatan ekstrak diawali dengan proses penyarian. Penyarian simplisia dilakukan dengan cara maserasi, perkolasai atau penyeduhan dengan air mendidih. Penyarian dengan campuran etanol dan air dapat dilakukan dengan cara maserasi atau perkolasai (Depkes RI, 2008).

2.3.1 Ekstraksi

Ekstraksi adalah suatu cara pemisahan senyawa dari campurannya yang biasanya menggunakan pelarut tertentu dengan prinsip perbedaan kelarutan. Salah satu parameter mutu ekstrak adalah rendemen ekstrak yang dihasilkan, kekentalan dan kualitas senyawa metabolit yang terdapat didalamnya yang dapat digunakan. Rendemen adalah perbandingan antara ekstrak yang diperoleh dengan jumlah simplisia awal. Rendemen menggunakan satuan persen (%), semakin tinggi nilai rendemen yang dihasilkan menandakan ekstrak yang dihasilkan semakin

(Handayani, 2016). Berdasarkan (Depkes RI, 2000) proses pembuatan ekstrak yang baik harus melewati beberapa tahapan proses, yaitu:

- a. Pembuatan serbuk simplisia
- b. Pemilihan cairan pelarut
- c. Separasi dan pemurnian
- d. Pemekatan/penguapan
- e. Pengeringan ekstrak
- f. Rendemen

2.3.2 Metode ekstraksi

Adapun beberapa metode ekstraksi yang telah disebutkan oleh parameter Standar Umum Ekstrak (2000) yaitu cara panas dan cara dingin.

- a. Ekstraksi cara dingin adalah metode ekstraksi yang tidak menggunakan pemanasan selama proses ekstraksi. Tujuannya adalah untuk menghindari kerusakan senyawa yang tidak tahan panas, ekstraksi cara dingin terbagi menjadi maserasi dan perkolasii.
 - i. Maserasi adalah proses pengekstrakan simplisia dengan menggunakan pelarut dan beberapa kali pengocokan atau pengadukan dengan temperatur ruangan (kamar). Secara teknologi termasuk ekstraksi dengan prinsip metode pencapaian konsentrasi pada keseimbangan. Maserasi kinetik berarti dilakukan pengadukan yang kontinyu (terus-menerus). Remaserasi adalah dilakukan penambahan pelarut setelah dilakukan penyaringan maserat pertama dan seterusnya.

- ii. Perkolasi adalah ekstraksi dengan menggunakan pelarut yang berulang-ulang sampai sempurna yang umumnya dilakukan pada temperatur ruangan.
- b. Ekstraksi cara panas adalah metode ekstraksi yang menggunakan pemanasan untuk mengekstraksi simplisia dengan pelarut yang lebih sedikit dan waktu yang lebih cepat. Metode ekstraksi panas dapat mempercepat proses penyarian dibandingkan dengan cara dingin.
 - i. Refluks adalah ekstraksi dengan pelarut pada temperatur titik didihnya, selama waktu tertentu dan jumlah pelarut terbatas yang relatif konstan dengan adanya pendingin balik.
 - ii. Soxhlet adalah ekstraksi menggunakan pelarut yang berulang-ulang umumnya dilakukan dengan alat khusus sehingga terjadi ekstraksi kontinyu dengan jumlah pelarut relatif konstan dengan adanya pendingin balik.
 - iii. Digesti adalah maserasi kinetik (dengan pengadukan kontinyu) pada temperatur yang lebih tinggi dari temperatur 40-50 °C.
 - iv. Infudasi adalah ekstraksi dengan pelarut air pada temperatur penangas air (bejana infus tercelup dalam penangas air mendidih, temperatur terukur 96-98 °C) selama waktu tertentu (15-20 menit).
 - v. Dekoktasi adalah infus pada waktu yang lebih lama (30 menit) dan temperatur sampai titik didih air.

2.4 Uraian Senyawa Kimia

2.4.1 Alkaloid

Alkaloid adalah senyawa bersifat basa yang mengandung unsur nitrogen (N) umumnya pada cincin heterosiklis. Senyawa alkaloid kebanyakan berbentuk padatan dan berwarna putih, ada yang berupa cairan yaitu nikotin, ada juga yang berwarna kuning, seperti berberin dan serpentin, sedangkan, kolkisin dan risin merupakan alkaloid yang bersifat tidak basa (Hanani, 2015). Dilihat letak unsur N pada golongan alkaloid sebagai berikut:

a. Alkaloid Non heterosiklis

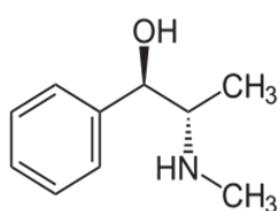
Alkaloid Non heterosiklis yaitu unsur N nya tidak terletak pada rantai heterosiklis, tetapi pada rantai alifatis sering disebut dengan istilah aminalkaloid atau protoalkaloid. Contoh : Efedrin, Meskain dan Capcaisin.

b. Alkaloid heterosiklis

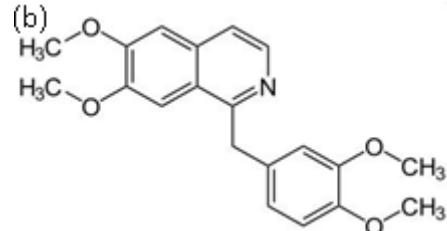
Alkaloid heterosiklis yaitu unsur N nya terletak pada rantai heterosiklis dan dikenal bermacam-macam inti antara lain pirolidin, piperidin, kuinolin, isokuinolin, xantin, tropan dan indol.

Contoh struktur alkaloid sebagai berikut:

(a)



(b)



(a) Efedrin (Golongan non heterosiklis)

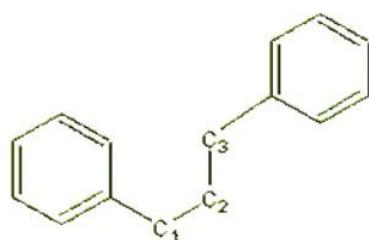
(b) Kofein (inti xantin), (Golongan heterosiklik)

Gambar 2.2 Contoh struktur kimia alkaloid (Sumber: Harbone, 1984)

2.4.2 Flavonoid

Flavonoid merupakan golongan fenol terbesar yang struktur senyawa nya yang terdiri dari C6-C3-C6 dan sering ditemukan di berbagai macam tumbuhan dalam bentuk glikosida atau gugusan gula bersenyawa pada satu atau lebih grup hidroksil fenolik (Bhat et al., 2009). Flavonoid merupakan golongan metabolit sekunder yang disintesis dari asam piruvat melalui metabolisme asam amino (Bhat et al., 2009). Terdapat sekitar 10 jenis flavonoid yaitu antosianin, proantosianidin, flavonol, flavon, glikoflavon, biflavonil, khalkon, auron, flavanon, dan isoflavon (Harborne, 1987).

Penamaan flavonoid berasal dari bahasa latin yang mengacu pada warna kuning dan sebagian besar flavonoid adalah berwarna kuning. Flavonoid sering ditemukan dalam bentuk pigmen dan co-pigmen. Flavonoid adalah golongan pigmen organik yang tidak mengandung molekul nitrogen. Kombinasi dari berbagai macam pigmen ini membentuk pigmentasi pada daun, bunga, buah dan biji tanaman. Pigmen ini merupakan antraktan bagi serangga dan merupakan agen polinasi. Pigmen juga bermanfaat bagi manusia dan salah satu manfaat yang penting adalah sebagai antioksidan. Bagi manusia, flavon dalam dosis kecil bekerja 10 sebagai stimulan pada jantung dan pembuluh darah kapiler, sebagai diuretic dan antioksidan pada lemak (Bhat *et al*, 2009).



Gambar 2.3 Struktur dasar flavonoid

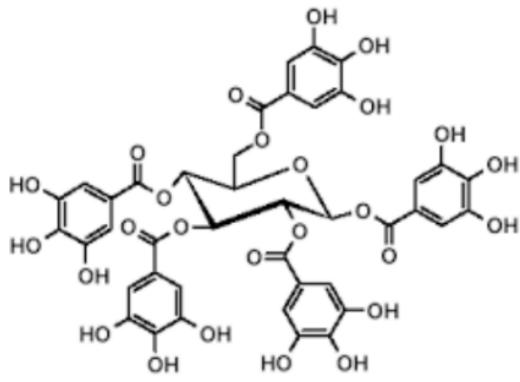
2.4.3 Tanin

Tanin merupakan senyawa polimer dari polifenol yang tersebar luas dalam tumbuhan, dan beberapa tanaman terdapat terutama dalam jaringan kayu seperti kulit batang, dan jaringan lain, yaitu daun dan buah. Beberapa pustaka mengelompokan tanin dalam senyawa golongan fenol (Hanani, 2015). Secara garis besar ada dua golongan tanin yaitu tanin terhidrolisis dan tanin terkondensasi.

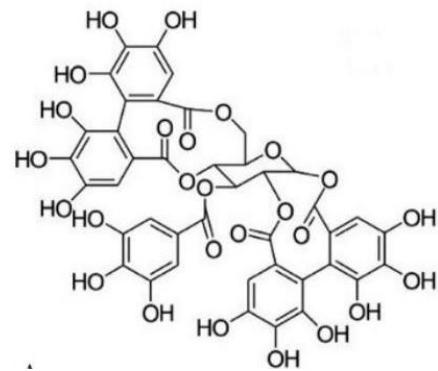
- a. Tanin terhidrolisa terdiri dari polihidrik yang mengandung ester glikosida.

Tanin dapat terhidrolisa dengan asam atau enzim dan bila terhidrolisa tanin ini menghasilkan warna ungu kehitaman. Contohnya asam gallat dan asam ellagat, maka disebut gallotanin.

- b. Tanin terkondensasi merupakan polimer senyawa flavonoid dengan ikatan kerbon-karbon berupa cathecin dan gallocathecin. Struktur kimia dapat dilihat pada gambar 2.4



Tanin terhidrolisis (Galotanin)



Tanin terkondensasi (Prosianidin)

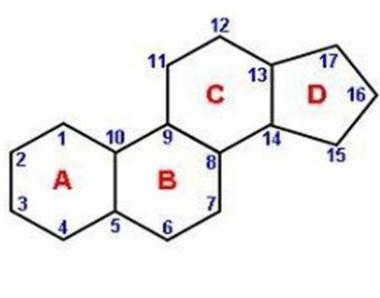
Gambar 2.4 Contoh struktur kimia tanin

Karakteristik tanin adalah memiliki paling tidak 12 gugus hidroksil atau 5 gugus fenil yang dapat berfungsi dalam mengikat protein. Dari sifat kimianya

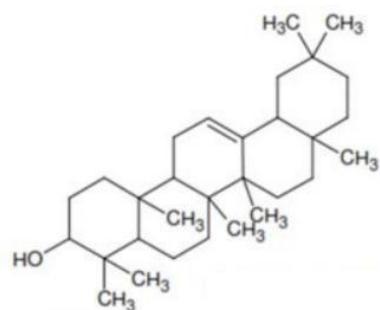
inilah tanin mampu mengendapkan protein dari larutannya dengan cara mengikatnya. Melimpahnya jumlah hidroksil memungkinkan tanin sebagai senyawa pengikat logam yang kuat. Untuk itu, konsumsi tanin yang terlalu tinggi dapat menyebabkan anemia karena mengikat zat besi dalam darah (Agung, 2017).

2.4.4 Triterpenoid/steroid

Triterpenoid adalah senyawa yang kerangka karbonnya berasal dari enam satuan isoprene dan secara biosintesis diturunkan dari hidrokarbon C-30 asiklik yaitu skualena. Senyawa ini tidak berwarna, berbentuk kristal, biasanya berbintik leleh tinggi dan optis aktif. Berbagai macam fisiologis yang ditunjukkan oleh beberapa triterpenoida dan merupakan aktivitas komponen aktif dalam tumbuhan yang telah digunakan untuk penyakit diabetes, gangguan menstruasi, patukan ular, 13 gangguan kulit, kerusakan hati dan malaria. Beberapa senyawa triterpenoid menunjukkan aktivitas antibakteri dan antivirus (Rabison, 1995). Steroida adalah senyawa triterpenoid yang kerangka dasarnya adalah sistem cincin siklopantanoperhidropenantren (Harbone, 1987).



Struktur steroid



Struktur triterpenoid

Gambar 2.5 Struktur dasar steroid dan triterpenoid (Harbone, 1984)

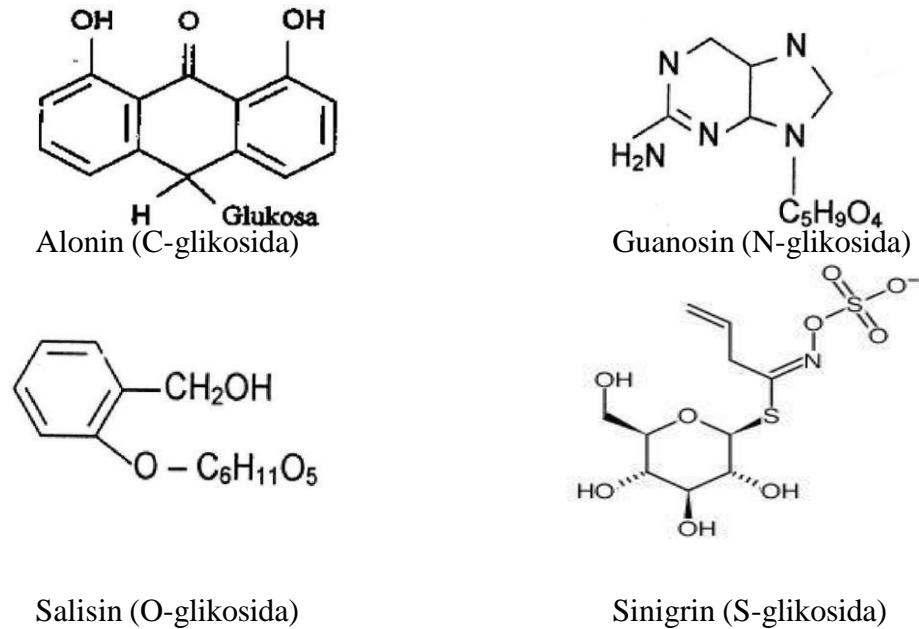
2.4.5 Glikosida

Glikosida adalah senyawa alami yang terdiri dari bagian karbohidrat dan bagian bukan karbohidrat. Bukan karbohidrat paling banyak ditemukan adalah triterpen, steroid, dan flavanoid. sedangkan molekul karbohidrat yang paling banyak ditemukan adalah glukosa, galaktosa, xilosa, dan arabinosa. Glikosida atau gula yang umumnya bersifat oksidator yang disebut dengan glikon, sedangkan bukan gula disebut dengan aglikon (Saputri, 2016).

Secara kimia glikosida adalah asetal, yaitu gugus hidroksil dari komponen non-gulanya dan gugus hidroksil lain berkondensasi ke dalam gulanya membentuk cincin oksida. Sebagai senyawa hidroksil, membentuk eter dengan alkohol lain. Sifat yang paling penting dari eter tersebut adalah mudah dihidrolisis bagian gula terlepas dari bagian aglikon. Berdasarkan aglikonnya, dikenal beberapa macam glikosida yaitu: kardioaktif, fenol, alkohol, aldehid, lakton, saponin, antrakinon, isotiosinat, sianogenik, dan flavonol (Robinson, 1995).

Berdasarkan atom penghubung bagian gula (glikon) dan bukan gula (aglikon), glikosida dapat dibedakan menjadi (Robinson, 1995):

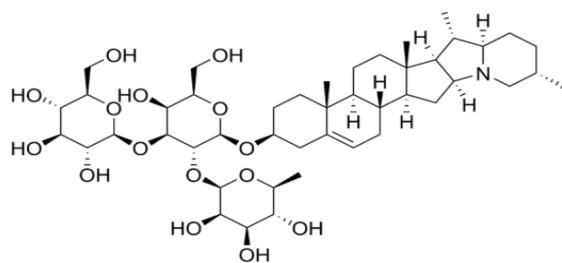
1. C-glikosida, jika atom C menghubungkan bagian glikon dan aglikon, contohnya: Alonin.
2. N-glikosida, jika atom N menghubungkan bagian glikon dan aglikon, contohnya: Guanosin.
3. O-glikosida, jika atom O menghubungkan bagian glikon dan aglikon, contohnya: salisin.
4. S-glikosida, jika atom S menghubungkan bagian glikon dan aglikon, contohnya: sinigrin.



Gambar 2.6 Contoh struktur glikosida (Robinson, 1995).

2.4.6 Saponin

Saponin adalah jenis senyawa kimia yang berlimpah dalam berbagai spesies tumbuhan. Saponin merupakan bentuk glikosida dengan molekul gula yang terikat dengan aglikon triterpen atau steroid. Molekul gula biasanya terikat pada gugus OH terutama pada posisi C-3. Senyawa ini merupakan glikosida amfipatik yang dapat mengeluarkan busa jika dikocok dengan kencang di dalam larutan. Busanya bersifat stabil dan tidak mudah hilang. Kata saponin berasal dari tanaman *Saponaria vaccaria* yang dapat digunakan sebagai sabun dan ternyata mengandung saponin. Saponin merupakan bentuk glikosida dengan molekul gula terikat dengan aglikon triterpen atau steroid. Molekul gula terikat pada gugus OH terutama pada posisi C-3 (Hanani, 2015).



Gambar 2.7 Contoh struktur saponin (Harborne, 1987).

2.5 Tikus (*Rattus norvegicus*)

Tikus jantan banyak digunakan dibandingkan dengan tikus betina karena tikus jantan menunjukkan periode pertumbuhan yang lebih lama dibandingkan dengan betina. Taksonomi dari tikus putih adalah sebagai berikut (Moore, 2000):

Kingdom	: Animalia
Divisi	: Chordata
Kelas	: Mammalia
Ordo	: Rodentia
Famili	: Muridae
Genus	: Rattus
Spesies	: <i>Rattus norvegicus</i>



Gambar 2.8 Hewan coba tikus (*Rattus norvegicus*)

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) atau yang disebut dengan *norway rat* yang berasal dari negeri China yang kemudian menyebar di daerah Eropa bagian barat.

Dan pada wilayah Asia Tenggara, tikus putih ini berkembang biak di Filipina, Indonesia, Laos, Singapura dan Malaysia (Moore, 2000). Tikus wistar ini adalah salah satu jenis *strain* tikus yang hampir banyak digunakan sebagai penelitian laboratorium. Tikus wistar memiliki ciri khas yaitu telinga panjang, kepala lebar, dan memiliki panjang ekor yang selalu kurang dari panjang tubuhnya. Tikus wistar lebih agresif dari pada dengan tikus *sprague dawyle*.

Tabel 2.2 Data Biologis Tikus (Kusumawati, 2004)

No.	Kriteria	Jumlah
1	Berat badan jantan	300 - 400 g
2	Berat badan betina	250 - 300 g
3	Lama hidup	2,5 - 3 tahun
4	Temperature	37,5 °C
5	Kebutuhan makanan	5g/100g BB
6	Kebutuhan air	8 – 11
7	Kolesterol	10,0 – 54,0 mg/dl
8	Glukosa	50 – 135 mg/dl

2.6 Nanopartikel

2.6.1 Definisi nanopartikel

Nanopartikel merupakan partikel berukuran 1-1000 nanometer yang kebanyakan metode menyarankan sebaiknya ukuran diameter partikel antara 200 dan 500 nm. Nanopartikel menurut bidang farmasi yaitu senyawa obat dengan cara tertentu dibuat berukuran nanometer disebut nanokristal atau senyawa obat dienkapsulasi dalam suatu sistem pembawa tertentu disebut nanocarrier (Ochekpe *et al.*, 2009). Nanopartikel bertujuan untuk mengatasi kelarutan zat aktif yang sukar larut, meningkatkan bioavailabilitas, memodifikasi sistem penghantaran obat sehingga obat dapat langsung menuju daerah yang spesifik, meningkatkan stabilitas zat aktif dari degradasi lingkungan (penguraian enzimatis, oksidasi,

hidrolisis), memperbaiki absorpsi suatu senyawa makromolekul dan mengurangi efek iritasi zat aktif pada saluran cerna (Abdassah, 2017).

2.6.2 Jenis-jenis nanopartikel

Nanopartikel dibagi menjadi nanoherbal, nanokristal dan *nanocarrier*. Terdapat bermacam-macam nanocarrier seperti nanotube, liposom, misel, dan lain-lain.

a. Nanoherbal

Nanoherbal adalah sediaan obat herbal dapat berupa simplisia kering yang dibuat dengan menggunakan nanoteknologi, dengan kisaran partikel herba sekitar 1–1000 nm. Ukuran nano memiliki kelebihan dibandingkan dengan ukuran yang lebih besar. Semakin kecil ukuran partikel, maka luas permukaannya akan semakin besar. Material nano herbal dilengkapi dengan NDDS telah memudahkan komponen bioaktif herbal untuk meresap dan sampai pada situs yang ditargetkan, sehingga dapat meningkatkan bioaktivitas dari komponen herbal tersebut(MASFRIA, 2024).

b. Nanokristal

Nanokristal adalah gabungan dari banyak molekul yang membentuk kristal, merupakan senyawa obat murni dengan penyaluran tipis menggunakan surfaktan. Nanokristal tidak membutuhkan banyak surfaktan agar stabil karena gaya elektrostatik sehingga mengurangi keracunan oleh bahan tambahan (Rawat *et al.*, 2006). Nanokristal memungkinkan pengembangan formulasi melalui rute pemberian dimana ukuran partikel merupakan faktor kritis, seperti obat tetes mata, cairan infus, dan obat suntik (Rachmawati, 2007).

c. *Nanocarrier*

Nanocarrier merupakan suatu sistem pembawa dalam *Nanocarrier* meliputi :

i. *Nanotube* ukuran nanometer

Merupakan lembaran atom yang diatur menjadi bentuk *tube* dalam skala nanometer yang mempunyai rongga di tengah serta strukturnya menyerupai sangkar berbahan dasar karbon. *Nanotube* berdinding tunggal yang dipakai sebagai sistem penyalur obat dalam gen dan bentuknya menyerupai asam nukleat. *Nanotube* ini berdinding ganda yang dipakai sebagai pembawa untuk transformasi sel bakteri dan untuk *elektroporasi* sel (Rawat *et al.*, 2006).

ii. *Nanoliposom*

Liposom yang merupakan konsentrat vesikel lapis ganda yang terdapat cairan di dalamnya dengan dibungkus membrane lipid lapis ganda terbuat dari fosfolipid alam umumnya. Liposom terjadi ketika lapisan lipid tipis terhidrasi serta sejumlah kristal cair lapis ganda mengembang. Liposom biasanya dipakai sebagai pembawa obat sediaan mempertahankan kosmetik kelembaban untuk kulit (Rachmawati, 2007). Nanoliposom dimanfaatkan sebagai perlindungan terhadap obat dari degradasi biologis sebelum sampai pada tempat yang dituju (Martien, 2012).

iii. *Nanopartikel Lipid Padat*

Merupakan pembawa koloidal dengan bahan dasar lipid serta ukuran 20-1000 terdispersi nanometer yang dalam air atau larutan surfaktan dalam air, berisi inti hidrofob padat yang disalut oleh fosfolipid lapis tunggal. Inti

padat ini berisi senyawa obat yang didispersikan dalam matriks lemak padat yang mudah mencair (Rawat *et al.*, 2006).

iv. Misel

Menurut Rachmawati (2007), misel merupakan agregat molekul ampifatik dalam air dengan bagian nonpolar di dalam dan polar di luar pada bagian yang terpapar air. Dengan struktur itu obat yang bersifat hidrofob terdisposisi di bagian dalam inti misel sehingga cocok sebagai pembawa obat yang tidak larut air (Rawat *et al.*, 2006). Misel memiliki kegunaan pada stabilitas termodinamik dalam larutan fisiologis yang mengakibatkan disolusi lambat secara *in vivo*.

v. Dendrimer

Menurut Rawat Rachmawati (2007), dendrimer adalah makromolekul terjadi atas cabang-cabang yang terdapat di sekeliling inti pusat, bentuk dan ukurannya dapat diubah sesuai yang diinginkan. Molekul obat dapat dimuat baik dalam dendrimer atau diabsorpsi pada permukaannya. Dendrimer cocok sebagai zat penyalut sebagai perlindungan serta penghantaran obat menuju target yang spesifik sehingga dapat mengurangi toksisitas.

vi. Nanopartikel Polimerik

Menurut Delie (2005), nanopartikel polimerik terbagi menjadi nanokapsul dan nanosfer. Nanokapsul terdiri dari polimer yang membentuk dinding yang melingkupi inti dalam di mana obat dijerat. Nanosfer terbuat dari matrik polimer padat dan senyawa obat terdispersi di dalamnya. Polimer yang biasa digunakan antara lain poli asam laktat (PLA), poli asam

glikolat (PGA), poli alkilsianiakrilat (PACA), dan lainnya. Beberapa polimer alam antara lain yaitu kitosan.

vii. Nanopartikel *cross link*

Nanopartikel *cross* nanopartikel yang terbentuk dari proses sambung silang antara elektrolit dengan pasangan ionnya. Ikatan sambung silang ini terjadi secara ionik maupun kovalen. Pembuatan nanopartikel sambung silang dilakukan menggunakan metode gelasi ionik. Metode sambung silang yang biasa digunakan adalah gelasi ionik, karena menggunakan pasangan ion yang lebih sesuai untuk protein dan menghindari pengadukan berlebihan, panas tinggi, dan penggunaan pelarut organik (Vauthier *et al.*, 2007). Mekanisme pembentukan nanopartikel kitosan didasarkan pada interaksi elektrostatik antara amin dari kitosan; muatan negatif dari polianion. Kitosan dapat dilarutkan dengan asam asetat. Polianion kemudian ditambahkan, sehingga terbentuk nanopartikel secara spontan dengan pengadukan magnetic stirrer (Sailaja *et al.*, 2010).

2.6.3 Metode pembuatan nanopartikel

Menurut Delie (2005) pemilihan metode pembuatan nanopartikel bergantung pada polimer dan sifat obat. Pembuatan nanopartikel dapat diklasifikasikan secara luas menjadi dua kategori yaitu:

a. Proses *top-down*

Proses ini terjadi karena pengurangan ukuran partikel dari partikel besar menjadi partikel lebih kecil dengan memakai teknik penggilingan (*milling*) yang bervariasi seperti penggilingan media, mikrofluidisasi serta homogenisasi tekanan tinggi. Dalam teknik ini tidak menggunakan pelarut

keras. Meski begitu, semua proses penggilingan media membutuhkan energi yang tinggi dan tidak efisien. Pertimbangan yang dilakukan terhadap banyaknya panas yang dihasilkan dalam membuat pengolahan material yang termolabil menjadi sulit (Patravale, 2004).

b. Proses *bottom-up*

Menurut Patravale (2004) pembuatan *bottom-up* berupa pembentukan nanostruktur atom demi atom atau molekul demi molekul. Pada pendekatan *bottom-up*, obat dilarutkan dalam pelarut organik dan kemudian diendapkan pada penambahan *antisolvent* dalam adanya *stabilizer*.

Metode pembuatan nanopartikel dengan sistem polimer memiliki dua metode yang umum digunakan. Metode polimerisasi monomer sintesis dan dispersi polimer (Schmidt and Lamprecht, 2009).

- i. Polimerisasi Monomer Sintesis Nanopartikel didapatkan dengan menginduksi reaksi polimerisasi dari monomer agar membentuk polimer sebagai suatu pembawa (Abdassah, 2017). Prosesnya yaitu dengan mendispersikan suatu monomer yang tidak larut air ke dalam fase pendispersi air, kemudian diinduksi dan diberi pengendali reaksi berupa inisiator kimia, variasi pH, dan stabilizer (Delie and Blanco-Prieto, 2005).
- ii. Dispersi Polimer Pembuatan nanopartikel menggunakan polimer memiliki prinsip presipitasi. Pada dasarnya proses ini dibuat dengan pembentukan emulsi dari fase organik yang terlarut polimer di dalamnya dengan fase air, kemudian untuk pembentukan partikel maka fase organik harus dihilangkan (Delie and BlancoPrieto, 2005).

Beberapa jenis metode dispersi polimer:

1. Metode Penguapan
2. Emulsifikasi Spontan
3. Gelasi Ionik
4. *Spray Drying*

2.6.4 Karakterisasi nanopartikel

Penentuan karakteristik nanopartikel meliputi:

a. Sifat Organoleptis

Mengetahui morfologi dari nanopartikel yang dapat mempengaruhi sifat pelepasan zat aktif dari nanopartikel. Pengamatan dilakukan dengan menggunakan mikroskop optik. Pengamatan kejernihan dilakukan untuk mengetahui morfologi dan ukuran dari *nanocarrier* secara visual. Partikel berukuran nanometer tidak dapat terlihat secara kasat mata, suspensi akan terlihat jernih dan transparan (Abdassah, 2017).

b. Ukuran dan Distribusi Ukuran Nanopartikel

Ukuran dan distribusi nanopartikel diukur menggunakan *Particle Size Analyzer* (PSA) menggunakan prinsip *Photon Correlation Spectroscopy* dan *Electrophoretic Light Scattering*. Rentang pengukuran dengan alat ini yaitu 0,6 μm – 7 nm (Coulter, 2008). Konsepnya bahwa partikel kecil dalam suspensi bergerak dengan pola secara acak, kemudian sinar laser menyinarinya. Semakin besar ukuran partikel, semakin lambat gerak *brown*. Ukuran dan distribusi partikel merupakan karakteristik yang paling penting dalam sistem nanopartikel. Hal ini digunakan untuk memperkirakan distribusi secara *in vivo*, biologis, toksisitas, dan kemampuan membidik dari sistem

nanopartikel (Abdassah, 2017). Penentuan ukuran dan distribusi ukuran nanopartikel harus dilakukan untuk mempengaruhi secara langsung keunikan sifat nanopartikel. Metode yang dapat digunakan antara lain *Dynamic Light Scattering* (DLS), *Statis Light Scattering* (SLS), *turbidimetri* (Haskell, 2006).

c. Morfologi Nanopartikel

Bentuk dan keadaan permukaan nanopartikel dapat memberi informasi tentang sifat pelepasan obat. Dapat digunakan *Scanning Electron Microscopy* (SEM), *Transmission Electron Microscopy* (TEM), dan mikroskop daya atom (Haskell, 2006).

d. Potensial Zeta

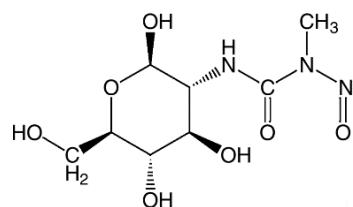
Potensial zeta biasanya dilakukan untuk mengkarakterisasi sifat muatan permukaan nanopartikel yang berkaitan dengan interaksi elektrostatik nanopartikel. Interaksi elektrostatik dapat menentukan kecenderungan agregasi dan tolak menolak. Potensial zeta adalah ukuran muatan permukaan partikel yang tersebar dalam medium pendispersi. Idealnya, muatan potensial zeta partikel harus lebih tinggi daripada medium pendispersi untuk mencegah agregasi. Potensial karena NMR, zeta harus dapat dikendalikan (Abdassah, 2017). Nanopartikel dengan nilai potensial zeta lebih kecil dari -30 mV dan lebih besar dari +30 mV memiliki stabilitas lebih tinggi (Murdock *et al.*, 2008). Sistem dispersi dengan nilai zeta potensial yang rendah lebih mudah membentuk agregat seiring dengan gaya *Van der Waals* dalam interaksi partikel (Nanocomposix, 2012).

e. Persen Transmitan (%T)

Persen transmitan (%T) menunjukkan fraksi daya radiasi yang diteruskan oleh sampel, dinyatakan sebagai $A = -\log \%T$, dimana A adalah absorbansi. Transmitan dapat juga dinyatakan dalam persamaan $T = I/I_0$ (1997).

2.7 Streptozotosin

Streptozotosin (STZ) awalnya diisolasi dari *Streptomyces achromogenes* pada tahun 1960, dengan sifat diabetogeniknya yang tidak dijelaskan sampai tahun 1963 (Rakieten, Rakieten, & Nad-karni, 1963). Streptozotosin (STZ) adalah antibiotik yang menyebabkan penghancuran sel β pulau pankreas dan banyak digunakan secara eksperimental untuk menghasilkan model diabetes melitus tipe 1 (T1DM) (Furman, Strathclyde, and Raya 2021).



Gambar 2.9 Struktur Kimia Streptozotosin (Graham, 2011)

Streptozotosin memasuki sel β melalui transporter glukosa (GLUT2) dan menyebabkan alkilasi DNA. Kerusakan DNA menginduksi aktivasi ribosilasi poli ADP, suatu proses yang lebih penting untuk diabetogenitas streptozotosin daripada kerusakan DNA itu sendiri. Ribosilasi poli ADP menyebabkan penipisan NAD⁺ dan ATP seluler. Peningkatan defosforilasi ATP setelah pengobatan streptozotosin memasok substrat untuk xantin oksidase yang menghasilkan pembentukan radikal superoksida. Akibatnya, hidrogen peroksida dan radikal hidroksil juga dihasilkan.

Selain itu, streptozotosin melepaskan oksida nitrat dalam jumlah beracun yang menghambat aktivitas *aconitase* dan berpartisipasi dalam kerusakan DNA. Akibat tindakan streptozotosin, sel β mengalami kehancuran melalui nekrosis (Furman, Strathclyde, and Raya 2021).

BAB III

METODE PENELITIAN

Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah secara eksperimental, yaitu metode penelitian yang digunakan untuk mencari pengaruh perlakuan tertentu terhadap kelompok lain dalam kondisi yang terkendali (Sugiyono, 2011).

Penelitian meliputi pengumpulan dan penyiapan bahan tumbuhan, karakterisasi simplisia, skrining fitokimia, pembuatan ekstrak, pembuatan nanoherbal, penyiapan hewan percobaan dan pengujian nanoherbal dan ekstrak etanol terhadap penurunan kadar glukosa darah pada tikus putih jantan. Penelitian ini dilakukan di Laboratorium S1 Farmasi STIKes Indah Medan, Laboratorium Sistematika Tumbuhan Herbarium Medanense (MEDA) Universitas Sumatera Utara dan Pusat Penelitian Nanosains dan Nanoteknologi Institut Teknologi Bandung (PPNN ITB). Penelitian ini dilakukan dari bulan Mei – September Tahun 2024.

3.1 Alat dan Bahan

3.1.1 Alat

Alat-alat yang digunakan terdiri dari aluminium foil, alat-alat gelas labolatorium, glucometer (*Easy Touch[®] GCU strip test*) dan strip glucotest (*Easy Touch[®] GCU strip test*), kertas saring, lemari pengering, lumpang dan alu, mikroskop (ReHaze), neraca hewan, neraca listrik, oral sonde, pipet tetes.

3.1.2 Bahan

Bahan-bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah akuades, streptozotosin, Na.CMC (*Natrium Carboxy Methyl Cellulose*), etanol, metformin,

bismuth (III) nitrat, besi (III) klorida, timbal (II) asetat, toluen, isopropanol, klorofom, asam asetat glasial, serbuk magnesium, kloralhidrat, etanol 96%, kalium iodida, iodium, raksa (II) klorida, asam sulfat, α-nafhtol, eter, metanol, tembaga sulfat, kalium hidroksida, natrium kalium tartrat, asam klorida, buffer sitrat,, aquadest dan Daun toppaspara.

3.2 Identifikasi Tumbuhan

Tumbuhan yang akan diteliti sebelum dikumpulkan untuk dijadikan sebagai sampel terlebih dahulu dilakukan identifikasi. Identifikasi dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui kebenaran tumbuhan yang akan diteliti dan menghindari kesalahan dalam pengumpulan bahan serta menghindari kemungkinan tercampurnya tumbuhan yang akan diteliti dengan tumbuhan lain. Identifikasi tumbuhan toppaspara (*Mikania micrantha* Kunth) dilakukan di Laboratorium *Herbarium Medanense (MEDA)* Universitas Sumatera Utara.

3.3 Prosedur Pembuatan Simplisia

3.3.1 Pengambilan bahan

Pengambilan sampel dilakukan secara purposif tanpa membandingkan dengan tumbuhan yang sama dari daerah lain. Bahan tumbuhan diambil pada bulan April 2024, daun toppaspara diambil dari desa Hulu Teso Kecamatan Logas Tanah Darat, Kabupaten Kuantan Singgingi, Riau.

3.3.2 Pembuatan simplisia

Bahan daun toppaspara segar dikumpulkan, dicuci bersih di bawah air mengalir, ditiriskan dan ditimbang beratnya (11.000 g). Daun toppaspara kemudian dikeringkan dilemari pengering dengan suhu 40-50°C, hingga kering

dan dibuang benda asing yang masih tertinggal pada simplisia selama pengeringan (sortasi kering), setelah disortasi kering dilanjutkan dengan penghalusan simplisia dengan menggunakan blender, serbuk simplisia kemudian disimpan dalam wadah plastik tertutup rapat yang sudah dilapisi dengan kertas perkamen untuk mencegah pengaruh lembab dan lain-lain.

3.4 Pemeriksaan karakteristik simplisia

Proses karakterisasi simplisia meliputi dua parameter yaitu parameter spesifik dan parameter non spesifik. Parameter spesifik yaitu uji makroskopik, uji mikroskopik, penetapan kadar sari larut etanol, penetapan kadar sari larut air, dan skrining fitokimia. Sedangkan parameter non spesifik yaitu penetapan kadar air, penetapan kadar abu dan penetapan kadar abu tidak larut asam (Depkes RI, 2000).

3.4.1 Pemeriksaan makroskopik

Pemeriksaan makroskopik dilakukan dengan mengamati bentuk, warna, bau dan rasa dari daun toppaspara.

3.4.2 Pemeriksaan mikroskopik

Pemeriksaan mikroskopik dilakukan terhadap serbuk simplisia daun toppaspara. Serbuk simplisia daun toppaspara diletakkan di atas kaca objek yang telah ditetesi dengan larutan kloral hidrat dan ditutup dengan kaca penutup, selanjutnya diamati di bawah mikroskop pembesaran 40 x 10 (Depkes RI, 1989).

3.4.3 Penetapan kadar air

Penetapan kadar air dari simplisia dilakukan untuk mengetahui simplisia yang diperoleh telah memenuhi syarat kadar air untuk simplisia buah yang baik yaitu tidak lebih dari 10%. Dilakukan dengan metode azeotropi (destilasi toluena). Toluena sebanyak 200 ml dimasukkan kedalam labu destilasi, lalu ditambahkan 2

ml air suling kemudian alat dipasang dan destilasi selama 2 jam, sampai seluruh air yang tidak terserap oleh toluen terdestilasi sempurna maka diperoleh toluen jenuh dan diambil sebagai untuk membilas alat dan biarkan dingin selama ± 30 menit, kemudian volume air dalam tabung penerima dibaca sebagai volume air awal dengan ketelitian 0,05 ml.

Serbuk simplisia sebanyak 5 g dimasukkan ke dalam labu destilasi yang telah berisi toluen jenuh, lalu dipanaskan hati-hati selama 15 menit setelah toluen mendidih, kecepatan tetesan diatur 2 tetes per detik sampai sebagian air terdestilasi, kemudian kecepatan destilasi dinaikkan 4 tetes per detik semua air destilasi, bagian dalam pendingin dibilas toluen jenuh. Destilasi dilanjutkan selama 5 menit, kemudian tabung penerima dibiarkan mendingin pada suhu kamar sampai air dan toluen memisah sempurna, volume air dibaca sebagai volume air akhir dengan ketelitian 0,05 ml. Selisih kedua volume air dihitung sebagai kandungan yang terdapat dalam sampel yang diuji (Depkes RI, 1995).

Kadar air dihitung dalam persen menggunakan rumus yaitu:

$$Kadar\ air = \frac{(volume\ awal - volume\ akir)\ ml}{berat\ simplisia\ (g)} \times 100\%$$

3.4.4 Penetapan kadar sari larut dalam air

Sebanyak 5 g serbuk simplisia yang telah dikeringkan dimaserasi selama 24 jam dengan 100 ml air menggunakan labu bersumbat sambil sekali-kali dikocok selama 6 jam pertama, kemudian dibiarkan selama 18 jam dan disaring. 20 ml filtratnya diuapkan sampai kering dalam cawan berdasar rata yang telah ditara. Sisa dipanaskan pada suhu 105°C hingga bobot tetap. Kadar sari yang larut dalam air dihitung dalam persen terhadap bahan yang telah dikeringkan di udara (Veninda *et al*, 2023).

$$Kadar sari larut air = \frac{bobot sari setelah dikeringkan (g) \times 5}{bobot sampel mula - mula (g)} \times 100\%$$

3.4.5 Penetapan kadar sari larut dalam etanol

Sebanyak 5 g simplisia yang telah dikeringkan di udara, dimaserasi selama 24 jam dengan 100 ml etanol 96% menggunakan labu bersumbat sambil sekali-kali dikocok pada 6 jam pertama, kemudian dibiarkan selama 18 jam. Disaring dengan cepat untuk menghindari menguapnya etanol. 20 ml filtratnya diuapkan sampai kering dalam cawan dangkal berdasar rata yang telah ditara. Sisa dipanaskan pada suhu 105°C hingga bobot tetap. Kadar sari larut dalam etanol dihitung persen terhadap bahan yang telah dikeringkan di udara (Veninda *et al*, 2023).

$$Kadar sari larut etanol = \frac{Bobot sari setelah dikeringkan (g) \times 5}{Bobot sampel mula; mula (g)} \times 100\%$$

3.5 Pembuatan Larutan Pereaksi

3.5.1 Larutan pereaksi Bouchardat

Kalium iodida sebanyak 4 g ditimbang, kemudian dilarutkan dalam air secukupnya sampai kalium iodida larut sempurna, kemudian 2 g iodium dilarutkan dalam kalium iodida, lalu dicukupkan volumenya dengan air suling hingga 100 ml (Depkes RI, 1989).

3.5.2 Larutan pereaksi Mayer

Raksa (II) klorida sebanyak 1,35 g dilarutkan dalam 60 ml air suling, pada wadah lain dilarutkan 5 g kalium iodide dalam 10 ml air suling, kedua larutan ini dicampurkan dan diencerkan dengan air suling hingga 100 ml (Depkes RI, 1989).

3.5.3 Larutan pereaksi Dragendorff

Bismut (III) nitrat sebanyak 0,85 g dilarutkan dalam 10 ml asam asetat glasial, lalu ditambahkan 40 ml air suling. Pada wadah lain sebanyak 8 g kalium iodide dilarutkan 30 ml air suling, kemudian kedua larutan dicampurkan sama banyak, ditambahkan 20 ml asam asetat glasial diencerkan dengan air suling hingga volume 100 ml (Depkes RI, 1989).

3.5.4 Larutan pereaksi Molisch

Ditimbang sebanyak 3 g α-naftol pekat dengan menggunakan neraca analitik, kemudian dilarutkan dalam beker gelas ditambahkan etanol 96% hingga diperoleh larutan 100 ml (Depkes RI, 1989).

3.5.5 Larutan pereaksi asam klorida 2 N

Asam klorida 37% dipipet sebanyak 82,89 ml, dilarutkan dengan akuades dalam labu ukur 500 ml dan dihomogenkan (Depkes RI 1989).

3.5.6 Larutan pereaksi besi (III) klorida 1%

Ditimbang sebanyak 1 g besi (III) klorida, dilarutkan ke dalam beker gelas kemudian dicukupkan volumenya hingga 100 ml (Depkes RI, 1989).

3.5.7 Larutan pereaksi timbal (II) asetat 0,05 M

Ditimbang sebanyak 15,17 g timbal (II) asetat dilarutkan ke dalam beker gelas, kemudian dicukupkan dengan air bebas karbon dioksida hingga volume 100 ml (Depkes RI. 1989).

3.5.9 Larutan pereaksi asam sulfat

Diambil sebanyak 22,6 ml asam sulfat pekat diencerkan dengan air suling hingga 100 ml (Depkes RI, 1989).

3.5.10 Larutan pereaksi Liebermann-Burchard

Sebanyak 20 bagian asam asetat anhidrat dicampurkan dengan 1 bagian asam sulfat pekat (Depkes RI, 1989).

3.6 Skrining Fitokimia

Skrining fitokimia dilakukan terhadap simplisia dan ekstrak etanol daun toppaspara. Pengujian ini meliputi uji alkaloid, flavonoid, saponin, tannin, steroid/terpenoid dan glikosida. Uji ini dilakukan untuk mengidentifikasi senyawa-senyawa metabolit sekunder yang terdapat pada daun toppaspara.

3.6.1 Pemeriksaan alkaloid

Masing-masing ekstrak dilarutkan dalam pelarut etanol kemudian hasil yang diperoleh disaring untuk mendapatkan filtratnya. Filtrat dibagi menjadi 3 bagian masing-masing 5 ml lalu ditambahkan dengan 3 pereaksi (Mayer, Bouchardat, Dragendorff). Pada penambahan pereaksi Mayer, positif mengandung alkaloid jika membentuk endapan putih atau kuning. Pada penambahan pereaksi Bouchardat, positif mengandung alkaloid jika terbentuk endapan coklat. Pada penambahan pereaksi Dragendorff, mengandung alkaloid jika terbentuk endapan jingga. Positif Alkaloid apabila terdapat dua atau tiga endapan yang dimaksud.

3.6.2 Pemeriksaan flavonoid

Serbuk simplisia dan ekstrak etanol daun toppaspara ditimbang masing-masing 1 g, kemudian dilarutkan dengan etanol dan ditambahkan dengan serbuk Mg dan ditetes HCl pekat sebanyak 5 tetes. Bila didapatkan hasil berwarna merah, kuning atau jingga berarti positif mengandung flavonoid.

3.6.3 Pemeriksaan saponin

Serbuk simplisia dan ekstrak etanol daun toppaspara ditimbang masing-masing 1 g, masing-masing sampel ditambahkan 10 ml air suling panas dan dilarutkan terlebih dahulu sambil dipanaskan dalam penangas air kemudian dikocok kuatkuat. Bila tidak terbentuk buih berarti negatif, namun bila tetap berbuih setelah didiamkan selama 10 menit kemudian ditambahkan HCl 2 N diperoleh buih tersebut tidak hilang, maka positif mengandung saponin.

3.6.4 Pemeriksaan tanin

Serbuk simplisia dan ekstrak etanol daun toppaspara masing-masing ditimbang sebanyak 1 g, dididihkan selama 3 menit dalam 100 ml air suling lalu didinginkan dan disaring, larutan diambil 2 ml ditambahkan 1-2 tetes pereaksi besi (III) klorida 1%. Jika terjadi warna biru kehitaman atau hijau kehitaman menunjukkan adanya tanin (Depkes RI, 1989).

3.6.5 Pemeriksaan steroid dan triterpenoid

Serbuk simplisia dan ekstrak etanol daun toppaspara masing-masing sebanyak 1 g dimasukkan ke dalam tabung reaksi, lalu dimaserasi dengan 20 ml eter selama 2 jam, setelah itu disaring dan diambil filtratnya. Filtrat yang dapat diuapkan hingga kental dan ditambahkan 3 tetes asam asetat anhidrat dan 1 tetes H_2SO_4 (pereaksi Lieberman-Burchard). Timbulnya warna biru atau biru hijau menunjukkan adanya steroida, sedangkan warna merah, merah muda atau ungu menunjukkan adanya triterpenoid (Harborne, 1987).

3.6.6 Pemeriksaan glikosida

Sebanyak 1 g serbuk simplisia dan ekstrak etanol daun toppaspara masing-masing dimasukkan ke dalam tabung reaksi ditambahkan 50 mL akuades dan 50

mL asam sulfat pekat direfluks 10 menit, didinginkan dan disaring. Diambil 10 mL filtrat ditambahkan 10 mL timbal (II) asetat 0,5 M, dikocok, didiamkan 5 menit disaring. Filtrat disari dengan 20 mL campuran kloroform dan isopropanol (3:2), selanjutnya diuji sebagai berikut:

a. Uji terhadap senyawa gula

1. Diambil sebanyak 1 mL lapisan atas (sari air) diuapkan di atas penangas air. Sisa penguapan ditambahkan 2 mL air dan 5 tetes larutan pereaksi Molish, dan ditambahkan hati-hati asam sulfat pekat, terbentuk cincin berwarna ungu pada batas cairan, reaksi ini menunjukkan adanya ikatan gula.
2. Diambil sebanyak 1 mL lapisan atas (sari air) diuapkan di atas penangas air. Sisa penguapan ditambahkan Fehling A dan Fehling B (1:1), kemudian dipanaskan. Terbentuknya endapan warna merah bata menunjukkan adanya gula pereduksi (Depkes RI, 1989).

b. Uji terhadap senyawa non gula

Diambil sebanyak 1 mL lapisan bawah (sari pelarut organik), diuapkan di atas penangas air suhu tidak lebih dari 60°C, sisa penguapan dilarutkan dalam 2 mL metanol. Selanjutnya ditambahkan 20 tetes asam asetat glasial dan 1 tetes asam sulfat pekat (pereaksi Liebermann-Burchard), jika terjadi warna biru, hijau, merah keunguan atau ungu positif untuk non gula. Terbentuknya endapan merah bata menunjukkan adanya glikosida (Depkes RI, 1995).

3.7 Proses Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Toppaspara (EEDT)

Proses pembuatan ekstrak etanol daun toppaspara dilakukan dengan cara maserasi menggunakan pelarut etanol 96% dengan cara sebanyak 500 g serbuk

kering simplisia dimasukkan ke dalam bejana, ditambahkan 5 L etanol 96% sebagai pelarut. Bejana maserasi ditutup rapat dan dibiarkan selama 5 hari terlindung dari cahaya dan diaduk beberapa jam sekali. Maserat dipisahkan dengan cara filtrasi kemudian ampas dikeringkan dilemari pengering setelah kering dilarutkan kembali dengan pelarut etanol sebanyak 3,5 L kemudian didiamkan 3 hari. Semua maserat dikumpulkan, kemudian maserat yang diperoleh dipekatkan dengan alat *rotary evaporator*. Kemudian dipekatkan dengan penangas air selama kurang lebih 24 jam (Anief, 2002).

3.8 Pembuatan Nanoherbal

Pembuatan nanoherbal daun toppaspara dengan metode *milling* menggunakan alat *Ball Mill Retsch E-max* dengan cara dimasukkan bola-bola berupa perangkat dari alat *Ball Mill Retsch E-max* sebagai media penghancur ke dalam wadah jar dengan *Ball to Powder Ratio* (BPR) yang biasa digunakan adalah 1:5, 1:10 dan 1:20. Misalnya jika BPR 1:10 berarti 1 gram sampel dan berat bola yang digunakan sebanyak 10 gram untuk dilakukan proses *milling*. Selanjutnya *jar* yang berisi bola dan sampel ditutup dan dinyalakan sehingga terjadi putaran 1 jam dengan kecepatan 500 rpm.

3.9 Pembuatan Bahan Untuk Pengujian Antidiabetes

3.9.1 Pembuatan suspensi Na. CMC 0,5%

Sebanyak 0,5 g Na. CMC ditaburkan ke dalam mortir yang berisi 10 ml akuades panas dan didiamkan selama 15 menit hingga diperoleh massa yang transparan, kemudian digerus sampai homogen. Selanjutnya diencerkan dengan

akuades dan dimasukkan ke dalam labu tentukur 100 ml. Volume dicukupkan sampai tanda batas (Anief, 1998).

3.9.2 Pembuatan suspensi ekstrak etanol daun toppaspara (EEDT) dan nanoherbal daun toppaspara (NDT) 2%

Dosis nanoherbal daun toppaspara 50 mg/kgBB, 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB, ditentukan berdasarkan pada orientasi dosis pada hewan percobaan. Cara kerja: ekstrak etanol daun toppaspara sebanyak 2 g dimasukkan ke dalam lumpang kemudian ditambahkan dengan suspensi Na. CMC 0,5% sedikit demi sedikit. Kemudian digerus homogen, dimasukkan kedalam labu tentukur 100 ml dan dicukupkan volume dengan suspensi Na. CMC 0,5% sampai garis tanda (Juwita, dkk., 2017). Dilakukan dengan cara yang sama pada nanoherbal daun toppaspara.

3.9.3 Pembuatan suspensi metformin dosis 45 mg/kg bb 0,5%

Dosis metformin pada manusia dewasa adalah 500 mg per hari, jika dikonversi pada tikus dengan berat 200 gram adalah 0,018 maka dosis metformin untuk tikus adalah 45 mg/kg. Dilakukan dengan cara diambil 1 tablet metformin (500 mg) dan digerus didalam lumpang ditambahkan suspensi Na. CMC 0,5% b/v sedikit demi sedikit sambil digerus sampai homogen, dimasukkan ke dalam labu tentukur 100 ml dicukupkan dengan suspensi Na. CMC 0,5 % sampai garis batas.

3.9.4 Pembuatan larutan streptozotosin 2,5%

Dosis streptozotosin untuk tikus 45 mg/kg BB. Ditimbang sebanyak 2,5 gram lalu dilarutkan menggunakan buffer sitrat dengan pH 4,5 sampai 100 ml, lalu diinduksikan pada tikus melalui intraperitoneal (ip) (Saputra, 2018).

3.9.5 Pengujian efektivitas penurunan kadar gula darah

Tikus sebanyak 40 ekor dengan berat badan 200 g yang telah dipuaskan selama 18 jam dengan cara tidak diberi makan tetapi tetap diberi minum ditimbang terlebih dahulu berat badannya, kemudian diukur kadar glukosa darah (KGD) puasa. Dari masing masing tikus diberikan streptozotosin dosis 45 mg/kg BB secara intraperitoneal (Landu dan Dewi, 2018), tikus diberi makan dan minum dan diamati tingkah laku serta bobot badan. Tikus dianggap diabetes apabila kadar glukosa darah diatas 200 mg/dL dan dapat digunakan untuk pengujian selanjutnya yang disebut dengan tikus diabetes. Kemudian tikus dapat digunakan dan diukur kadar glukosa darahnya, dikelompokkan menjadi 8 kelompok sebagai berikut:

- Kelompok I : Suspensi Na CMC 0,5%
- Kelompok II : Suspensi NDT dosis 50 mg/kg bb
- Kelompok III : Suspensi NDT dosis 100 mg/kg bb
- Kelompok IV : Suspensi NDT dosis 200 mg/kg bb
- Kelompok V : Suspensi EEDT dosis 50 mg/kg bb
- Kelompok VI : Suspensi EEDT dosis 100 mg/kg bb
- Kelompok VII : Suspensi EEDT dosis 200 mg/kg bb
- Kelompok VIII : Suspensi metformin dosis 45 mg/kg bb

Keterangan: NDT = Nanoherbal daun toppaspara

EEDT = Ekstrak etanol daun toppaspara

Tiap kelompok perlakuan menggunakan 5 ekor tikus. Angka tersebut diperoleh dari perhitungan jumlah sampel menurut Federer (1963 dalam Ridwan (2013).

Rumus Federer = $(n-1)(t-1) \geq 15$

Keterangan:

n: besar sampel setiap kelompok

t: jumlah kelompok

Menurut rumus Federer, banyaknya sampel yang diperlukan:

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

$$(n-1)(8-1) \geq 15$$

$$(n-1) \geq \frac{15}{7}$$

$$n-1 \geq 2$$

$$n \geq 3$$

Jumlah sampel yang digunakan harus lebih besar atau sama dengan 3 ekor hewan uji tiap kelompok. Pada penelitian ini akan menggunakan 5 ekor hewan uji pada masing-masing kelompok. Hal ini dilakukan untuk mengantisipasi kematian tikus setelah diinduksi.

Kedelapan kelompok ini diberi perlakuan selama 2 minggu berturut-turut. Selanjutnya pengukuran kadar glukosa darah pada hari ke-0, ke-3, ke-6, ke-9, ke-12 dan ke-15 menggunakan *glucometer* dengan cara pengambilan darah dilakukan dengan memotong ujung ekor tikus sehingga mengeluarkan darah dan pemeriksaan kadar gula darah dilakukan dengan menggunakan alat *Easy Touch® GCU* kemudian bekas pengambilan darah dibersihkan dengan menggunakan alkohol *swabs*, data diperoleh kemudian dilakukan analisis data.

3.10 Analisis Data

Data hasil kadar gula darah dianalisis secara statistik dengan menggunakan analisis ANOVA satu arah (*One Way Anova*) pada taraf kepercayaan 95%, selanjutnya dilakukan uji *Post hoc Least Significant Difference*

(LSD) untuk mengetahui perbedaan yang bermakna antara perlakuan dan uji Tukey digunakan untuk mengetahui perbedaan mana yang signifikan dari hasil uji ANOVA dengan membandingkan rata-rata tiap kelompok secara berpasangan.. Dianalisis dengan menggunakan program SPSS (*Statistical Product and Service Solution*).

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Identifikasi Tanaman Toppaspara

Tanaman toppaspara yang digunakan dilakukan identifikasi terlebih dahulu dengan tujuan memastikan dan mengetahui kebenaran tanaman serta menghindari kesalahan pengambilan sampel. Identifikasi tumbuhan dilakukan di Laboratorium Sistematika Tumbuhan *Herbarium Medanense (MEDA)*, Universitas Sumatera Utara, Medan. Hasil identifikasi yang didapatkan menunjukkan bahwa sampel yang digunakan adalah benar tanaman toppaspara (*Mikania micrantha* Kunth). Hasil identifikasi dapat dilihat pada Lampiran 1 halaman 71.

4.2 Hasil Pemeriksaan Makroskopik Daun Toppaspara

Pemeriksaan makroskopik dilakukan untuk mengamati bentuk ukuran, bau dan rasa dari daun toppaspara (*Mikania micrantha* Kunth). Adapun hasil yang didapat adalah daun toppaspara berdaun lebar dengan bentuk daun segitiga (*cordate*) ujung meruncing dengan panjang berkisar antara 4,3-7,3 cm, memiliki bau yang khas serta memiliki rasa yang pahit.

4.3 Hasil Pemeriksaan Mikroskopik Serbuk Simplisia

Berdasarkan hasil pengujian mikroskopik yang sudah dilakukan bahwa serbuk yang digunakan adalah serbuk simplisia daun toppaspara. Hal ini dikarenakan hasil didapat sesuai dengan literatur (DepKes RI, 1989) bahwa simplisia daun toppaspara memiliki ciri khas sesuai famili asteraceae, adapun ciri

khasnya meliputi rambut penutup bersel dua, memiliki stomata tipe anomostik dan bentuk xylem merupakan penebalan spiral (bikolateral). Hasil pemeriksaan mikroskopik daun toppaspara dapat dilihat pada Lampiran 7 halaman 78.

4.4 Hasil Pemeriksaan Kadar Air

Salah satu bagian dari karakterisasi simplisia adalah dengan melakukan penetapan kadar air simplisia, hasil yang didapatkan setelah dilakukan penetapan kadar air pada sampel daun toppaspara adalah sebesar 7,32%. Hal ini sudah sesuai dengan persyaratan kadar air oleh DepKes RI, yaitu tidak lebih dari 10%. Tujuan pengeringan adalah untuk mengurangi kadar air yang ada pada sampel, hal ini dikarenakan jika kadar air tinggi pada simplisia akan mempengaruhi kualitas simplisia seperti mudah terkontaminasi oleh mikroba serta terjadi proses enzimatik. Metode yang digunakan untuk penetapan kadar air pada penelitian ini adalah dengan metode azeotropi. Bagan alir penetapan kadar air simplisia dapat dilihat pada Lampiran 10 halaman 81. Hasil perhitungan penetapan kadar air dapat dilihat pada Lampiran 11 halaman 82.

4.5 Hasil Pemeriksaan Kadar Sari Larut Dalam Air

Penetapan kadar sari larut air dilakukan untuk mengukur kadar senyawa yang bersifat polar dalam bahan. Hasil yang didapat pada pemeriksaan kadar sari larut air adalah sebesar 15,34%. Hal ini sudah sesuai dengan persyaratan kadar sari larut dalam air oleh MMI yaitu lebih dari 5%. Hasil dapat dilihat pada Lampiran 13 halaman 84.

4.6 Hasil Pemeriksaan Kadar Sari Larut Dalam Etanol

Penetapan kadar sari yang larut etanol lebih sering digunakan untuk mengetahui apakah sampel yang digunakan dapat larut dalam pelarut organik dan diperoleh hasil sebesar 19,03%. Hal ini sudah sesuai dengan persyaratan yaitu lebih dari 8% . Hasil dapat dilihat pada Lampiran 14 halaman 85.

4.7 Hasil Skrining Fitokimia Daun Toppaspara

Hasil uji skrining fitokimia simplisia dan ekstrak etanol daun toppaspara dapat dilihat pada Tabel 4.1 berikut:

Tabel 4.1 Skrining fitokimia daun toppaspara

No	Metabolit sekunder	Daun toppaspara segar	Serbuk simplisia daun toppaspara	Ekstrak etanol daun toppaspara	Nanoherbal daun toppaspara
1	Alkaloid	Positif	Positif	Positif	Positif
2	Flavonoid	Positif	Positif	Positif	Positif
3	Tanin	Positif	Positif	Positif	Positif
4	Saponin	Positif	Positif	Positif	Positif
5	Glikosida	Positif	Positif	Positif	Positif
6	Steroid/triterpenoid	Positif	Positif	Positif	Positif

Pada Tabel 4.1 didapatkan hasil bahwa daun segar, simplisia, ekstrak etanol dan nanoherbal daun toppaspara mengandung metabolit sekunder yang sama yaitu alkaloid, flavonoid, tanin, saponin, steroid/triterpenoid dan glikosida yang berpotensi sebagai antidiabetes. Flavonoid merupakan senyawa metabolit sekunder yang memiliki efek antidiabetes yang cara kerjanya dengan menurunkan kadar glukosa darah, selain dapat menghambat enzim α glukosidase, maltase, serta α -amilase flavonoid juga mampu merangsang proses pengambilan glukosa oleh otot melalui modulasi GLUT-4. Senyawa alkaloid merupakan bahan alami yang aktif dengan aksi hipoglikemik, selain memiliki kapasitas regeneratif alkaloid juga terbukti memiliki kemampuan untuk meregenerasi sel β pankreas

yang rusak. Senyawa saponin dapat menghambat enzim α -glukosidase sehingga menjadi agen antidiabetes yang efektif. Tanin memiliki aktivitas antioksidan dan memiliki efek antidiabetes, karena merupakan senyawa antioksidan sehingga berpotensi sebagai agen antidiabetes yang mencegah oksidasi glukosa pada darah. Triterpenoid bertindak sebagai agen antidiabetes dengan menstimulasi sel β pankreas yang bergantung pada insulin untuk melindunginya dari stres oksidatif, dan juga dapat berperan sebagai anti insulin resisten (Puspanelli, 2023).

4.8 Hasil Karakterisasi Nanoherbal

Pengujian karakterisasi nanoherbal digunakan untuk mengetahui apakah sampel simplisia daun toppaspara memenuhi persyaratan sebagai nanopartikel, hasil pengujinya sebagai berikut:

4.8.1 Hasil pemeriksaan *Particle Size Analyzer (PSA)*

Pemeriksaan ukuran partikel merupakan cara yang digunakan untuk mengetahui apakah sampel yang digunakan sudah sesuai dengan persyaratan ukuran nanopartikel, yaitu 1-1000 nm. Pada pemeriksaan PSA didapatkan hasil sebesar 470,3 nm yang masih memenuhi persyaratan. Menurut Jusnita (2019), partikel nano dengan ukuran 50-500 nm lebih mudahkan bahan aktif untuk untuk diserap pada dinding usus, sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitasnya. Hasil pemeriksaan PSA dapat dilihat pada Lampiran 3 halaman 73.

4.8.2 Hasil pemeriksaan *Zeta Potential Analyzer (ZPA)*

Hasil pemeriksaan ZPA nanoherbal daun toppaspara yang didapatkan adalah -26,1 mV. Menurut Murdock (2008), nilai zeta potensial dari sediaan yang stabil adalah lebih dari +30 mV atau kurang dari -30 mV. Nilai zeta potensial yang

baik menunjukkan kekuatan partikel untuk saling tolak menolak semakin kuat sehingga menghasilkan dispersi sediaan yang stabil. Hasil pemeriksaan ZPA dapat dilihat pada Lampiran 4 halaman 74.

4.8.3 Hasil pemeriksaan *Scanning Electron Microscope (SEM)*

Tujuan dari dilakukan SEM adalah untuk mengetahui karakterisasi morfologi permukaan dari nanoherbal daun toppaspara. Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan dengan rentang perbesaran 1000-3000x didapatkan hasil pada morfologi permukaan nanoherbal daun toppaspara tidak rata serta bentuk yang tidak beraturan. Hasil pemeriksaan SEM dapat dilihat pada Lampiran 5 halaman 75.

4.9 Hasil Pengujian Efektivitas Antidiabetes Nanoherbal dan Ekstrak Etanol Daun Toppaspara

Pengujian efektivitas antidiabetes nanoherbal dan ekstrak etanol daun toppaspara bertujuan untuk membandingkan keefektifan dari bentuk sediaan nanoherbal dan ekstrak dari daun toppaspara. Bagan kerja uji antidiabetes dapat dilihat pada Lampiran 17 halaman 88.

4.9.1 Hasil perhitungan kadar glukosa darah

Kenaikan kadar glukosa darah merupakan efek yang ditimbulkan setelah dilakukan induksi dengan streptozotosin pada tikus. Untuk melihat kenaikan kadar glukosa darah setelah induksi, dilakukan orientasi pada hari ketiga setelah penginduksian dan dilihat rata-rata kadar glukosa darah pada tiap kelompok. Data rata-rata jumlah kenaikan kadar glukosa darah sebelum diinduksi streptozotosin 2,5% dapat dilihat pada Tabel 4.2 dan setelah diinduksi pada Tabel 4.3 sebagai berikut:

Tabel 4.2 Data orientasi rata-rata kadar glukosa darah sebelum dan sesudah induksi

Kelompok	Sebelum diinduksi dengan streptozotosin	Setelah diinduksi dengan streptozotosin dari hari ke-3
	Jumlah KGD (mg/dL)	Jumlah KGD (mg/dL)
Kelompok I	66,2	498,2
Kelompok II	70,6	539,2
Kelompok III	73,6	476,6
Kelompok IV	72,8	490,8
Kelompok V	74,2	486
Kelompok VI	78	510,4
Kelompok VII	75,8	496,4
Kelompok VIII	71	461

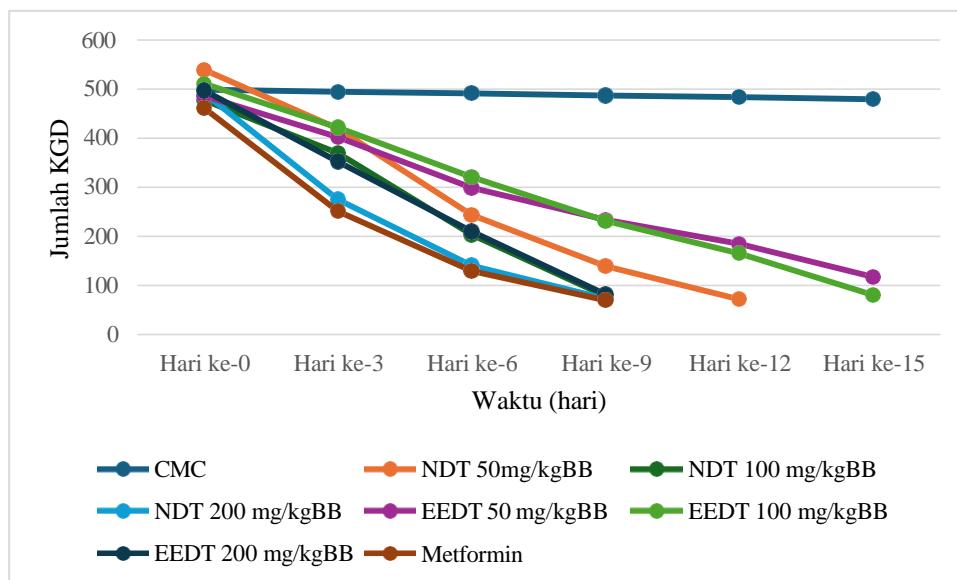
Dari hasil pengamatan pada Tabel 4.2 dapat disimpulkan bahwa pemberian streptozotocin dengan konsentrasi 2,5% dapat meningkatkan kadar glukosa darah, hal ini terbukti karena adanya kenaikan yang signifikan setelah dilakukan induksi pada tikus. Oleh karena itu, dosis streptozotosin 2,5% dipilih untuk percobaan selanjutnya. Kenaikan kadar glukosa darah disebabkan karena sel β mengalami kehancuran melalui nekrosis, streptozotosin memasuki sel β melalui transporter glukosa (GLUT2) dan menyebabkan alkilasi DNA. Kerusakan DNA menginduksi aktivasi ribosilasi poli ADP, suatu proses yang lebih penting untuk diabetogenisitas streptozotosin daripada kerusakan DNA itu sendiri.

Setelah mengalami kenaikan kadar glukosa darah selanjutnya dilakukan pengujian dengan pemberian nanoherbal dan ekstrak etanol daun toppaspara dengan dosis 50 mg/kgBB, 100 mg/kgBB dan 200 mg/kgBB. Pemeriksaan KGD dilakukan setiap 3 hari dengan rentang waktu pada hari ke-0 sampai hari ke-15. Data dapat dilihat pada Lampiran 21 halaman 94.

Hasil pengujian dapat dilihat pada Tabel 4.4 dan Gambar 4.1 sebagai berikut:

Tabel 4.3 Rata-rata kadar glukosa darah setelah pemberian bahan uji

Jumlah KGD Setelah pengujian	Waktu pengujian (Hari ke-)					
	Hari ke-0	Hari ke-3	Hari ke-6	Hari ke-9	Hari ke-12	Hari ke-15
CMC	498,2	494	491	487	481	479
NDT 50 mg/kgBB	539,2	419	243,6	139	71,8	-
NDT 100 mg/kgBB	476,6	369,8	203	78,2	-	-
NDT 200 mg/kgBB	490,8	274,6	140,4	72,8	-	-
EEDT 50 mg/kgBB	486	401,8	299	234	185	118
EEDT 100 mg/kgBB	510,4	421,6	320,8	231,8	165,6	81,2
EEDT 200 mg/kgBB	496,4	351,8	209,8	81,8	-	-
Metformin	461	251	130,4	69,60	-	-

**Gambar 4.1** Rata-rata jumlah KGD tikus setelah pemberian bahan uji

Berdasarkan hasil pengamatan yang dilakukan dengan menggunakan streptozotosin pada Tabel 4.4 dan Gambar 4.1 menunjukkan bahwa tikus yang sudah diinduksi mengalami kenaikan kadar glukosa darah, setelah pemberian bahan uji pada hari ketiga sudah terlihat adanya penurunan kadar glukosa darah dari berbagai kelompok yang diberikan bahan uji dan terlihat penurunan kadar glukosa darah yang berbeda dari tiap kelompok. Semakin tinggi dosis dari nanoherbal dan ekstrak etanol daun toppaspara yang diberikan, semakin besar penurunan kadar glukosa darah, semakin besar pula efektivitasnya sebagai

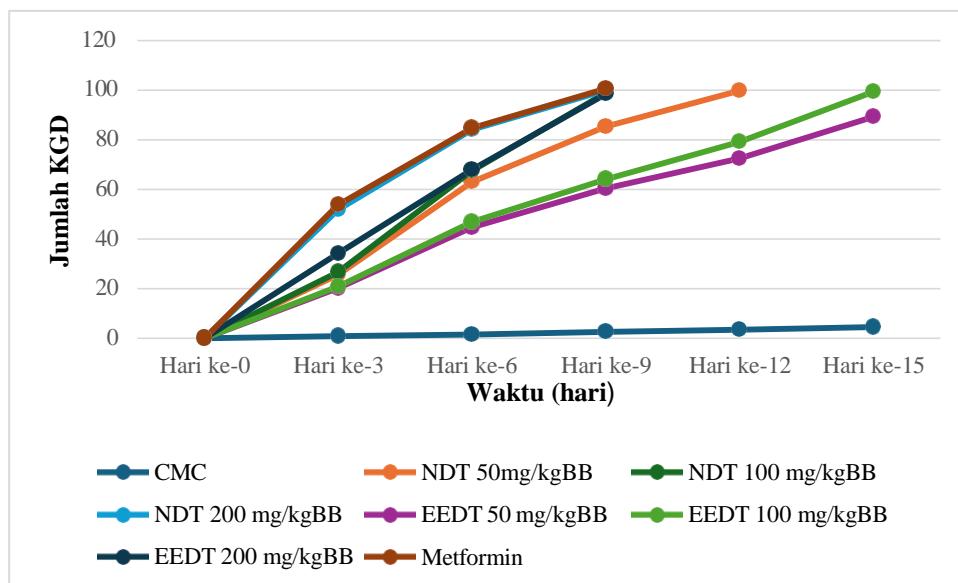
antidiabetes hal ini dikarenakan semakin tinggi dosis yang diberikan maka kandungan metabolit sekunder juga akan semakin banyak.

4.9.2 Hasil perhitungan presentase penurunan kadar glukosa darah

Untuk melihat presentase penurunan kadar glukosa darah dari berbagai dosis nanoherbal dan ekstrak etanol daun toppaspara dapat ditentukan dengan perhitungan presentase penurunan kadar glukosa darah dari bahan uji dengan jumlah penurunan kadar glukosa darah pada blanko. Contoh perhitungannya dapat dilihat pada Lampiran 22 halaman 95. Data dan perhitungannya dapat dilihat pada Lampiran 23 halaman 98, hasilnya dapat dilihat pada Tabel 4.4 dan Gambar 4.2 sebagai berikut:

Tabel 4.4 Persentase penurunan KGD setelah pemberian bahan uji

Persentase penurunan KGD setelah pengujian	Waktu pengujian (Hari ke-)					
	Hari ke-0	Hari ke-3	Hari ke-6	Hari ke-9	Hari ke-12	Hari ke-15
CMC	0	0,97± 0,23	1,58± 0,41	2,60±0,39	3,53±0,77	4,46±0,55
NDT 50 mg/kgBB	0	25,53± 5,64	62,97± 9,73	85,29±6,93	99,69±2,28	-
NDT 100 mg/kgBB	0	26,59± 7,84	67,53± 7,83	98,95±1,36	-	-
NDT 200 mg/kgBB	0	51,81± 5,55	83,92± 7,41	99,97±0,40	-	-
EEDT 50 mg/kgBB	0	20,15± 5,26	44,68± 10,91	60,49±9,91	72,44±10,03	89,25±3,83
EEDT 100 mg/kgBB	0	20,99± 9,03	46,96± 10,05	64,08±8,17	79,19±8,58	99,33±3,38
EEDT 200 mg/kgBB	0	34,17± 9,30	68,02± 5,73	98,47±2,65	-	-
Metformin	0	53,70± 3,40	84,67± 6,12	100,52±1,08	-	-



Gambar 4.2 Persentase penurunan KGD berbagai bahan uji

Tabel 4.4 dan Gambar 4.2 menunjukkan bahwa persentase penurunan kadar glukosa darah tertinggi adalah nanoherbal dosis 200 mg/kgBB. Pada kelompok yang diberikan nanoherbal daun toppaspara terlihat persen penurunan kadar glukosa darahnya lebih tinggi jika dibandingkan dengan ekstrak etanol daun toppaspara, terlihat pada nanoherbal daun toppaspara dosis 100 mg/kgBB dan dosis 200 mg/kgBB, serta ekstrak etanol daun toppaspara dosis 200 mg/kgBB menunjukkan persentase kadar glukosa darah mendekati dengan pemberian metformin dosis 45 mg/kgBB. Nanoherbal daun toppaspara pada dosis 100 mg/kgBB dianggap paling efektif karena dengan dosis yang kecil sudah memberikan efek terapi yang sama.

4.10 Uji statistik ANOVA dan Tukey

Hasil uji dan perhitungan penurunan kadar glukosa darah menunjukkan adanya perbedaan signifikan antar kelompok. Untuk melihat adanya perbedaan signifikan antara kelompok yang satu dengan kelompok lainnya dilakukan

perhitungan uji ANOVA dan untuk melihat kelompok mana yang berbeda dan yang tidak berbeda dilakukan uji Tukey. Hasil uji ANOVA dan Tukey dapat dilihat pada Lampiran 26 halaman 102. Hasil uji Tukey dapat dilihat sebagai berikut:

a. Hasil uji pada hari ke-3

Pada hari ketiga semua kelompok berbeda nyata dengan kontrol negatif, EEDT 50mg/kgBB, EEDT 100 mg/kgBB, NDT 50 mg/kgBB dan NDT 100 mg/kgBB tidak berbanding nyata namun berbanding nyata dengan EEDT 200 mg/kgBB dan NDT 200 mg/kgBB. Semua kelompok berbanding nyata dengan kontrol positif.

Hasilnya dapat dilihat pada Tabel 4.5 sebagai berikut:

Tabel 4.5 Hasil uji Tukey hari ke-3
Tukey HSD^a

Kelompok	N	Subset for alpha= 0.05			
		1	2	3	4
“CMC 0,5%”	5	0.9680			
“EEDT 50mg/kgBB”	5		20.1560		
“EEDT 100 mg/kgBB”	5		20.9860		
“NDT 50 mg/kgBB”	5		25.5340		
“NDT 100 mg/kgBB”	5		26.5960		
“EEDT 200 mg/kgBB”	5			34.1680	
“NDT 200 mg/kgBB”	5			43.9186	
“Metformin”	5				51.8140
Sig.		1.000	0.757	0.058	1.000
Means for groups in homogeneous subsets are displayed.					
a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 5.000.					

b. Hasil uji pada hari ke-6

Pada hari keenam tidak terlihat perbedaan nyata antara EEDT 50 mg/kgBB dengan EEDT 100 mg/kgBB, namun berbanding nyata dengan NDT 50 mg/kgBB dan NDT 100 mg/kgBB. Semua kelompok berbanding nyata dengan EEDT 200 mg/kgBB. NDT 200 mg/kgBB tidak berbanding nyata dengan kontrol positif.

Hasilnya dapat dilihat pada Tabel 4.6 sebagai berikut:

Tabel 4.6 Hasil uji Tukey hari ke-6
Tukey HSD^a

Kelompok	N	Subset for alpha= 0.05				
		1	2	3	4	5
“CMC 0,5%”	5	1.5740				
“EEDT 50mg/kgBB”	5		43.4900			
“EEDT 100 mg/kgBB”	5		44.6740			
“NDT 50 mg/kgBB”	5			62.9660		
“NDT 100 mg/kgBB”	5			67.5320		
“EEDT 200 mg/kgBB”	5				68.0160	
“NDT 200 mg/kgBB”	5					83.924
“Metformin”	5					84.627
Sig.		1.000	1.000	0.970	0.057	1.000
Means for groups in homogeneous subsets are displayed.						
a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 5.000.						

c. Hasil uji pada hari ke-9

Pada hasil pengujian hari kesembilan tidak terlihat perbedaan yang nyata pada EEDT 50 mg/kgBB dan EEDT 100 mg/kgBB, namun terlihat perbedaan yang nyata antara EEDT dosis 50 mg/kgBB dan 100 mg/kgBB dengan NDT 50 mg/kgBB. Pada NDT 50 mg/kgBB terlihat perbedaan yang nyata dengan NDT 100 mg/kgBB, EEDT 200 mg/kgBB, NDT 200 mg/kgBB dan kontrol positif. NDT 100 mg/kgBB, EEDT 200 mg/kgBB, NDT 200 mg/kgBB tidak berbanding nyata dengan kontrol positif. Hasilnya dapat dilihat pada Tabel 4.7 sebagai berikut:

Tabel 4.7 Hasil uji Tukey hari ke-9
Tukey HSD^a

Kelompok	N	Subset for alpha= 0.05			
		1	2	3	4
“CMC 0,5%”	5	2.600			
“EEDT 50mg/kgBB”	5		60.4940		
“EEDT 100 mg/kgBB”	5		64.0820		
“NDT 50 mg/kgBB”	5			85.2860	
“NDT 100 mg/kgBB”	5				98.4680
“EEDT 200 mg/kgBB”	5				98.9440
“NDT 200 mg/kgBB”	5				99.9700
“Metformin”	5				100.5140
Sig.		1.000	0.958	1.000	0.995

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.
a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 5.000.

Berdasarkan seluruh data yang diperoleh dapat disimpulkan bahwa NDT dosis 100 mg/kgBB, NDT dosis 200 mg/kgBB dan EEDT dosis 200 mg/kgBB memiliki efektivitas sebagai antidiabetes, hal ini dapat dilihat pada pengujian hari ke-9 yang tidak berbeda nyata dengan kontrol positif. Pengolahan data uji Tukey dilakukan sampai hari ke-9 dikarenakan untuk melihat perbedaan yang signifikan dengan kontrol positif.

Kefektivitasan sebagai antidiabetes dipengaruhi oleh metabolit sekunder yaitu flavonoid. Flavonoid mempunyai beragam bio-aktivitas diantaranya perlindungan dari ultraviolet, inhibitor, pigmentasi, serta perlindungan akan berbagai penyakit (Amiani et al, 2022). Antioksidan merupakan salah satu fungsi flavonoid yang bisa menstabilkan radikal bebas dengan senyawa reaktif radikal sehingga menghasilkan senyawa lebih stabil dan tidak. Flavonoid memiliki peran penting dalam mencegah DM dan berbagai komplikasinya. Berdasarkan eksperimen yang dilaksanakan untuk membuktikan adanya efek hipoglikemik dari flavonoid ini menyimpulkan bahwa tanaman yang mengandung flavonoid dapat menurunkan kadar gula darah. Flavonoid yang terkandung dalam tanaman kayu

bajakah mempunyai sifat protektif terhadap kerusakan sel β sehingga mampu mendegenerasi sel-sel β pankreas yang rusak dan mampu meningkatkan sensitivitas insulin dan memperbaiki daya kerja reseptor insulin. Mekanisme lainnya adalah kemampuan flavonoid khususnya quercetin untuk menghambat penyerapan glukosa melalui GLUT 2 mukosa usus yang dapat menurunkan absorpsi glukosa. Flavonoid mampu menghambat fosfodiesterase yang mengakibatkan peningkatan cAMP pada sel β pankreas. Peningkatan cAMP akan merangsang pelepasan protein kinase A (PAK) dan merangsang sekresi insulin semakin meningkat (Azzahra, 2022).

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Adapun kesimpulan dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

- a. Simplisia dan ekstrak etanol daun toppaspara mengandung metabolit sekunder yang sama yaitu, alkaloid, flavonoid, tanin, saponin, steroid/triterpenoid dan glikosida.
- b. Simplisia daun toppaspara dapat dibuat menjadi sediaan nanoherbal dengan metode milling, hasil pemeriksaan ukuran partikel (PSA) pada nanoherbal daun toppaspara adalah 470,3 nm.
- c. Nanoherbal dan ekstrak etanol daun toppaspara memberikan efektivitas dalam penurunan kadar glukosa darah pada tikus yang sudah diinduksi dengan streptozotosin 2,5%.
- d. Dosis nanoherbal daun toppaspara yang memberikan efektivitas antidiabetes paling baik adalah dosis 100 mg/kgBB dan dosis ekstrak etanol daun toppaspara yang memberikan efektivitas antidiabetes paling baik adalah dosis 200 mg/kgBB. Tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada hari kesembilan antara EEDT 200 mg/kgBB, NDT 100 mg/kgBB dan NDT 200 mg/kgBB dengan metformin. Dosis paling baik adalah NDT 100 mg/kgBB, hal ini dikarenakan pada dosis yang kecil sudah didapatkan efek terapi yang sama dengan kontrol positif.

5.2 Saran

Disarankan kepada peneliti selanjutnya untuk dapat meniliti khasiat lain dari daun toppaspara agar dapat dimanfaatkan oleh masyarakat, dikarenakan pada daun toppaspara mengandung metabolit sekunder seperti alkaloid, flavonoid, tanin, saponin, steroid/triterpenoid dan glikosida yang kemungkinan besar mempunyai aktivitas fisiologi. Selain itu, kepada peneliti selanjutnya untuk dapat mengembangkan teknologi nanopartikel dengan metode yang lain atau dalam bentuk sediaan yang lain.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdassah, Marline. 2017. Nanopartikel Dengan Gelasi Ionik. *Jurnal Farmaka* 15(1)
- Andriani, Lili, dkk Aktivitas Koagulan dari, Santi Perawati, Nadia Putri, Barmi Hartesi Program Studi Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Harapan Ibu Jambi, and Penulis Korespondensi. Aktivitas Koagulan Dari Daun Sembung Rambat (*Mikania micrantha kunth*) Secara *In Vitro Coagulant Activities Of Sembung Rambat (Mikania micrantha kunth) Leaves By Invitro*. *Jurnal Media Farmasi* 17(1)
- Ardianto, Arif, Dena Munarsih, Iin Nur Rahayu, Muhammad Muzhil Aslam, M. Fahrul Aditya, Daru Estiningsih, Annisa Fatmawati, and Pujo Hari Saputro. 2022. "Screening and Antidiarrheal Activity Testing of Sembung Rambat (*Mikania Micrantha*) Leaves." *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences* 10(T8): 194–99. doi:10.3889/oamjms.2022.9458.
- Buzea, C., Blandino, I. I. P, and Robbie, K.. 2007. *Nanomaterial and Nanoparticles: Sources and Toxicity*. *Biointerphases*, 2: MR170-MR172. Coulter,
- Delie, F. and Blanco, M.J. 2005. *Polymeric Particulate to Bioavailabiliti of Improve Oral Peptide Drugs. Molecules*, 10 : 65-75.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1989. *Materia medika Indonesia Edisi Keempat*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta.
- Depkes RI (Departemen Kesehatan Republik Indonesia), 2005. *Pharmaceutical Care Untuk Penyakit Diabetes Mellitus*. Jakarta : Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Halaman: 10-48.
- Dipiro J.T., Talbert R.L., Yee G.C., Matzke G.R., Wells B.G., and Posey L.M., 2015. *Pharmacotherapy: A Patophysiologic Approach, 9th Edition*. Mc Graw Hill, New York.
- Fajriani, Anita. 2023. Jenis-Jenis dan Ukuran Nanopartikel Dalam Sistem Penghantaran Obat Yang Baik. *Jurnal Ilmiah Wahana Pendidikan*. Vol 9
- Furman, Brian L, Ilmu Biomedis Strathclyde, and Inggris Raya. 2021. "Model Diabetes Yang Diinduksi Streptozotocin Pada Tikus Dan Tikus." : 1–21. doi:10.1002/cpz1.78.
- Haskell, R. J. 2006. *Physical Characterization of Nanoparticles, in : Nanoparticles Technology for Drug Delivery*. New York : Taylor & Francis Group.

- Ishak, A. H., Shafie. N. H., Esa, N.M., & Bahari, H. (2016). Nutritional, phytochemical and pharmacological properties of Mikania micrantha Kunth. *Pertanika Journal of Research Review*, 2(3), 123-132.
- Katzung B.G., Master S.B., and Trevor A.J., (Eds), 2009. *Chapter 41: Pancreatic Hormone and Antidiabetic Drugs In: Basic & Clinical Pharmacology, 11th ed. China: The Mc Graw-Hill Companies.*
- Lamoia, Traci E, Departemen Penyakit, Fisiologi Seluler, and New Haven. 2021. “Mekanisme Seluler Dan Molekuler Aksi Metformin.” (1): 77–96. doi:10.1210/endrev/bnaa023.
- Landu, Elvina Adriani, and Niluh Puspita Dewi. “Uji Efek Antidiabetes Ekstrak Kulit Buah Ketimun Pada Tikus Putih Jantan Yang Diinduksi Streptozotocin.” XVI(2).
- Majidah, Elifa Lailani. 2022. Morfoanatomi Daun Dan Batang Sembung Rambat (Mikania micrantha) Yang Terpapar Pb Pada Lahan Tempat Pemrosesan Akhir (TPA) Junrejo Batu, 16-19.
- Martien, R., Adhyatmika, Irianto, Iramie D. K., Farida, V., Sari, Dian Purwita. 2012. Perkembangan Teknologi Nanopartikel Sebagai Sistem Penghantaran Obat. Majalah Farmasetik, Vol. 8 No. 1 Tahun 2012.
- Mohanraj, V.J. and Y. Chen. 2006. Nanoparticles : A Review. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 5 :1.
- Mojarrad, J.S., Nemati, M., Valizadeh, H., Ansarin, M. 2007. *Preparation of Glucosamine from Exoskeleton of Shrimp and Predicting Production Yield by Response Surface Methodology*. J. Agric. Food. Chem., 55 : 2246-2250.
- Murdock, R.C., Braydich-Stolle, L., Schrand, A.M., Schlager, J.J., Hussain, S.M. 2008. Characterization of Nanoparticle Dispersion in Solution Prior to In Vitro Exposure using Dynamic Light Scattering Technique. *Toxicol, Sci*, 101 : 239-253.
- NanoComposix. 2012. Nanocomposit's Guide To Dynamic Light Scattering Measurement And Analysis Vol 1.3.
- NanoComposix. NanoComposix. 2012. Zeta Potential Analysis Of Nanoparticles Vol 1.1.
- Nepheline, 2019. Aktivitas Antidiabetes Nanopartikel Ekstrak Etanolik Daun Kopi Robusta (*Coffea canephora Peirre ex Froehner*), 1-2.
- Patel, J. M. (2010). A Review of Potential Health Benefits of Flavonoids A Review of Potential Health Benefits of Flavonoids Table of Contents Major classes and Food sources of flavonoids A Review of Potential Health Benefits of Flavonoids Free radicals. *Lethbridge Undergraduate Research Journal*, 3, 2–6.

- Perdana, D. 2007. Pengembangan Awal Sistem Pembawa Polimerik Nanopartikel. Bandung: Teknologi Bandung. Berbasis Institut Rachmawati, H., Reker-Smit, C., Hooge, M.N.L., Loenen-Weemaes, A.M.V., Poelstra, K., Beljaars, L. 2007. Chemical Modification of Interleukin 10 with Mannose 6-Phosphate Groups Yield a Liver-Selective Cytokine. DMD, 35 : 814-821.
- Pongbala, Friska Novri. 2013. Pengaruh Pemberian Allopurinol Terhadap Efek Hipoglikemik Gliklazid Yang Diberikan Pada Tikus (*Rattus norvegicus*). Makasar.
- Pujiastuti, Endra. 2021. Perbandingan Kadar Flavonoid Total Ekstrak Etanol 70% dan 96% Kulit Buah Naga Merah (*Hylocereus polyrhizus*) dengan Spektrofotometri.
- Rawat, M.D., Singh, and S. Saraf. 2006. Nanocarriers: Promising Vehicle for Bioactive Drugs. Biological and Pharmaceutical Bulletin, 29.
- Sumardjo, Damin.2006. *Pengantar Kimia: Buku Panduan Kuliah Mahasiswa Kedokteran Dan Program Strata 1 Fakultas Bioeksakta*. Jakarta: EGC.
- Vaughn, J.M. and Williams R.O. 2007. Nanoparticle Engineering. In Swarbrick. James. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology Third Edition*. Volume 1. New York: Nova Science Publisher, 48.
- Wardani, GDA Novia Pegin. 2016. Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Kering Biji Mahoni Terstandar (*Swietenia mahagoni* Jacq) Pada Mencit Jantan Yang Diinduksi Aloksan, 2-4.

Lampiran 1. Hasil identifikasi tumbuhan



**LABORATORIUM SISTEMATIKA TUMBUHAN
HERBARIUM MEDANENSE
(MEDA)**

UNIVERSITAS SUMATERA UTARA

JL. Bioteknologi No.1 Kampus USU, Medan – 20155

Telp. 061 – 8223564 Fax. 061 – 8214290 E-mail.nursaharapasaribu@yahoo.com

Medan, 12 Juni 2024

No. : 2476/MEDA/2024

Lamp. :

Hal : Hasil Identifikasi

Kepada YTH,

Sdr/i : Putri Ayu Indah Setyarini

NIM : 2005022

Instansi : STIKes Indah Medan

Dengan hormat,

Bersama ini disampaikan hasil identifikasi tumbuhan yang saudara kirimkan ke Herbarium Medanense, Universitas Sumatera Utara, sebagai berikut:

Kingdom : Plantae

Divisi : Spermatophyta

Kelas : Dicotyledoneae

Ordo : Asterales

Famili : Asteraceae

Genus : Mikania

Spesies : *Mikania micrantha* Kunth.

Nama Lokal: Daun Toppaspara

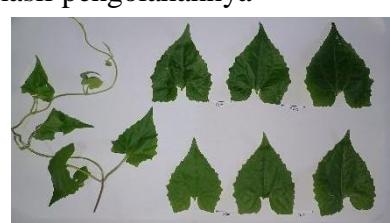
Demikian, semoga berguna bagi saudara.

Kepala Herbarium Medanense.



Prof. Dr. Eti Sartina Siregar S.Si., M.Si.
NIP. 197211211998022001

Lampiran 2. Gambar tanaman toppaspara dan hasil pengolahannya





Gambar tanaman toppaspara

Gambar daun toppaspara



Gambar proses pencucian sampel



Gambar proses pengeringan sampel



Gambar simplisia daun toppaspara



Gambar simplisia yang sudah dihaluskan



Gambar proses perendaman simplisia

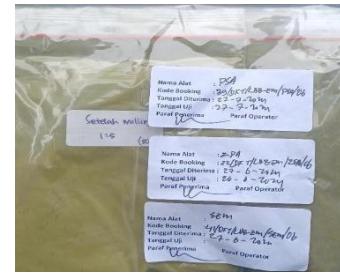


Gambar proses rotary

Lampiran 2. (Lanjutan)



Gambar ekstrak etanol daun toppaspara



Gambar nanoherbal daun toppaspara

Lampiran 3. Rekomendasi persetujuan etik penelitian



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 : 1225/KEPK/FKUMSU/2024

Protokol penelitian yang diusulkan oleh :
The Research protocol proposed by

Peneliti Utama : Putri Ayu Indah Setyarini
Principal investigator

Nama Institusi : Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Indah Medan
Name of the Institution : Institute of Health Science of Indah Medan

Dengan Judul
Title

"UJI EFEKTIVITAS ANTIDIABETES NANOHERBAL DAN EKSTRAK ETANOL DAUN TOPPASPARA (*Mikania micrantha kunth*)
PADA TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI STREPTOZOTOSIN"

"*ANTIDIABETIC EFFECTIVENESS TEST OF NANOHERBAL AND ETHANOL EXTRACT OF TOPPASPARA LEAVES (*Mikania micrantha Kunth*) ON MALE WHITE RATS (*Rattus norvegicus*) INDUCED BY STREPTOZOTOCIN"*

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 24 Juni 2024 sampai dengan tanggal 24 Juni 2025
The declaration of ethics applies during the period June 24, 2024 until June 24, 2025



Lampiran 4. Gambar mikroskopik daun toppaspara

Gambar rambut penutup bersel dua



Gambar stomata anomositik



Gambar xylem penebalan spiral (bikolateral)

Lampiran 5. Hasil skrining fitokimia daun toppaspara

(Hasil skrining segar)



(Hasil skrining simplisia)

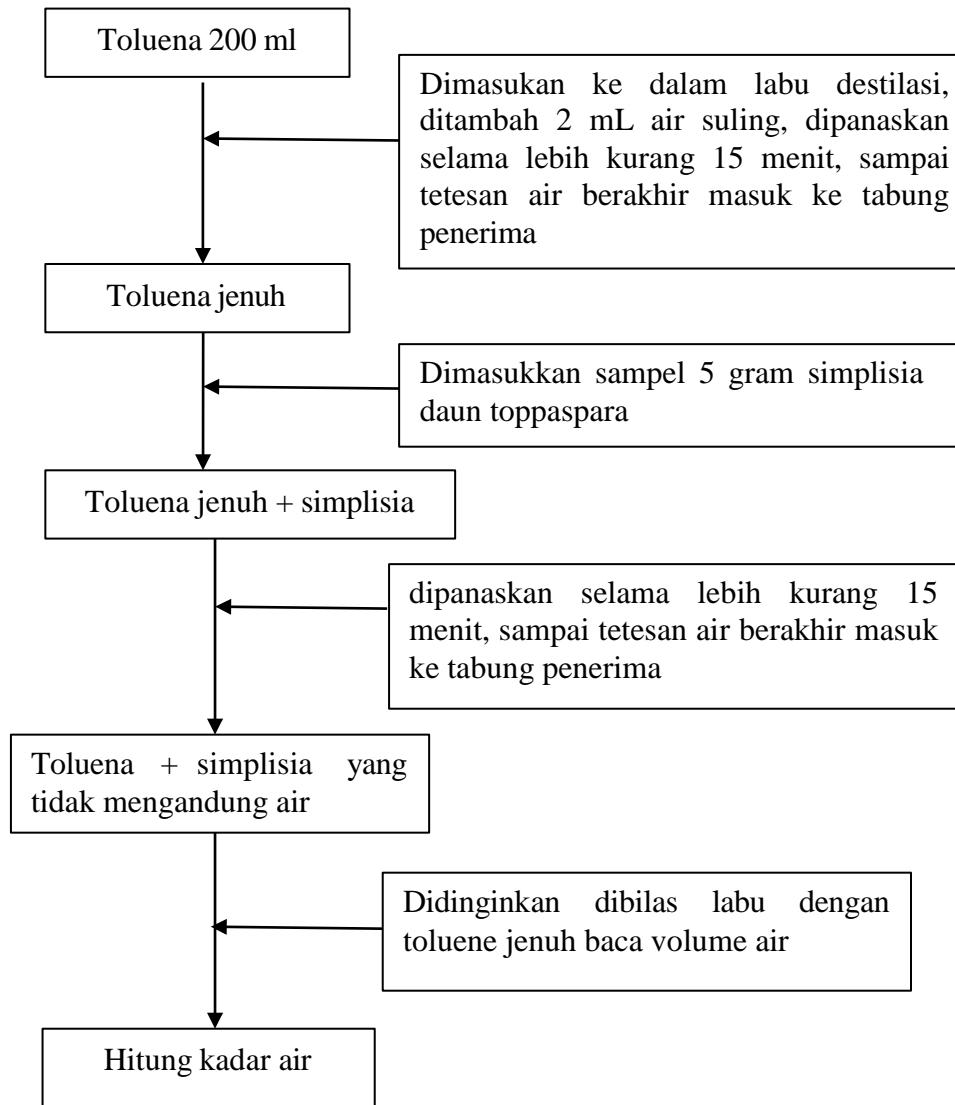


(Hasil skrining ekstrak)



(Hasil skrining nanoherbal)

Lampiran 6. Bagan alir uji kadar air dari simplisia daun toppaspara



Lampiran 7. Hasil penetapan kadar air

a. Sampel 1

$$\begin{aligned}\text{Berat sampel} &= 5,0005\text{gram} \\ \text{Volume awal} &= 1,65 \text{ ml} \\ \text{Volume akhir} &= 1,35 \text{ ml} \\ \text{Kadar air} &= \frac{(1,65;1,35)}{5,0005} \times 100\% = 5,99\%\end{aligned}$$

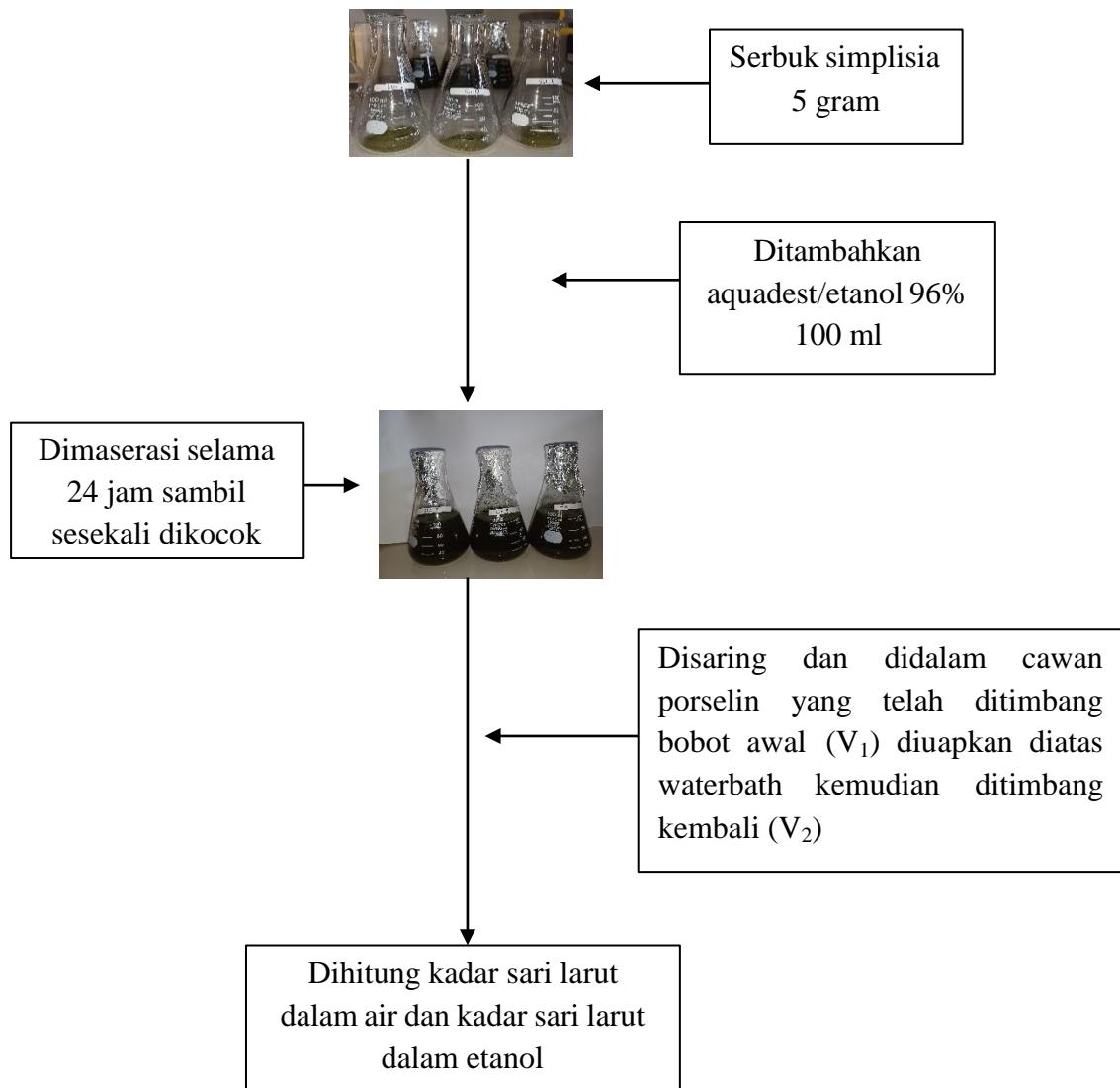
b. Sampel 2

$$\begin{aligned}\text{Berat sampel} &= 5,0004\text{gram} \\ \text{Volume awal} &= 1,54 \text{ ml} \\ \text{Volume akhir} &= 1,24 \text{ ml} \\ \text{Kadar air} &= \frac{(1,54;1,24)}{5,0004} \times 100\% = 5,99\%\end{aligned}$$

c. Sampel 3

$$\begin{aligned}\text{Berat sampel} &= 5,0002\text{gram} \\ \text{Volume awal} &= 1,74 \text{ ml} \\ \text{Volume akhir} &= 1,24 \text{ ml} \\ \text{Kadar air} &= \frac{(1,74;1,24)}{5,0002} \times 100\% = 9,99\% \\ \text{Kadar air rata-rata} &= \frac{\text{Sampel 1} + \text{Sampel 2} + \text{Sampel 3}}{3} \\ &= \frac{5,99\% + 5,99\% + 9,99\%}{3} = 7,32\%\end{aligned}$$

Lampiran 8. Bagan alir uji kadar sari larut air dan etanol dari simplisia daun toppaspara



Lampiran 9. Hasil penetapan kadar sari larut dalam air

a. Sampel 1

$$\begin{aligned}
 \text{Berat sampel} &= 5 \text{ gram} \\
 \text{Berat cawan kosong} &= 60,521 \text{ gram} \\
 \text{Berat cawan isi} &= 60,649 \text{ gram} \\
 \text{Kadar sari larut air} &= \frac{(60,649; 60,521) \times 5}{5} \times 100\% = 12,8\%
 \end{aligned}$$

b. Sampel 2

$$\begin{aligned}
 \text{Berat sampel} &= 5 \text{ gram} \\
 \text{Berat cawan kosong} &= 55,551 \text{ gram} \\
 \text{Berat cawan isi} &= 55,731 \text{ gram} \\
 \text{Kadar sari larut air} &= \frac{(55,731; 55,551) \times 5}{5} \times 100\% = 18\%
 \end{aligned}$$

c. Sampel 3

$$\begin{aligned}
 \text{Berat sampel} &= 5 \text{ gram} \\
 \text{Berat cawan kosong} &= 60,698 \text{ gram} \\
 \text{Berat cawan isi} &= 60,853 \text{ gram} \\
 \text{Kadar sari larut air} &= \frac{(60,853; 60,698) \times 5}{5} \times 100\% = 15,5\%
 \end{aligned}$$

$$\text{Kadar sari larut air rata-rata} = \frac{12,8\% + 18\% + 15,5\%}{3} = 15,43\%$$

Lampiran 10. Hasil penetapan kadar sari larut dalam etanol

a. Sampel 1

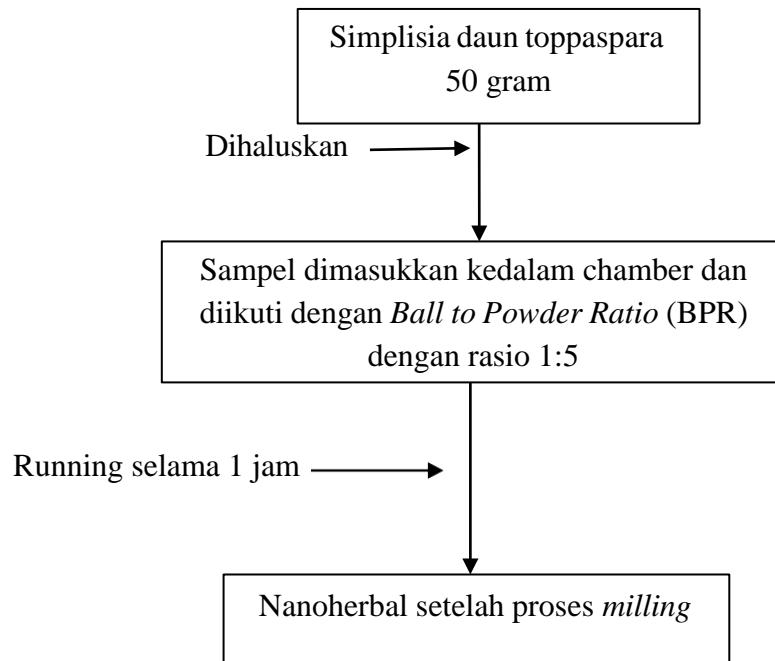
Berat sampel	= 5 gram
Berat cawan kosong	= 60,629 gram
Berat cawan isi	= 60,793 gram
Kadar sari larut etanol	= $\frac{(60,793-60,629) \times 5}{5} \times 100\% = 16,4\%$

b. Sampel 2

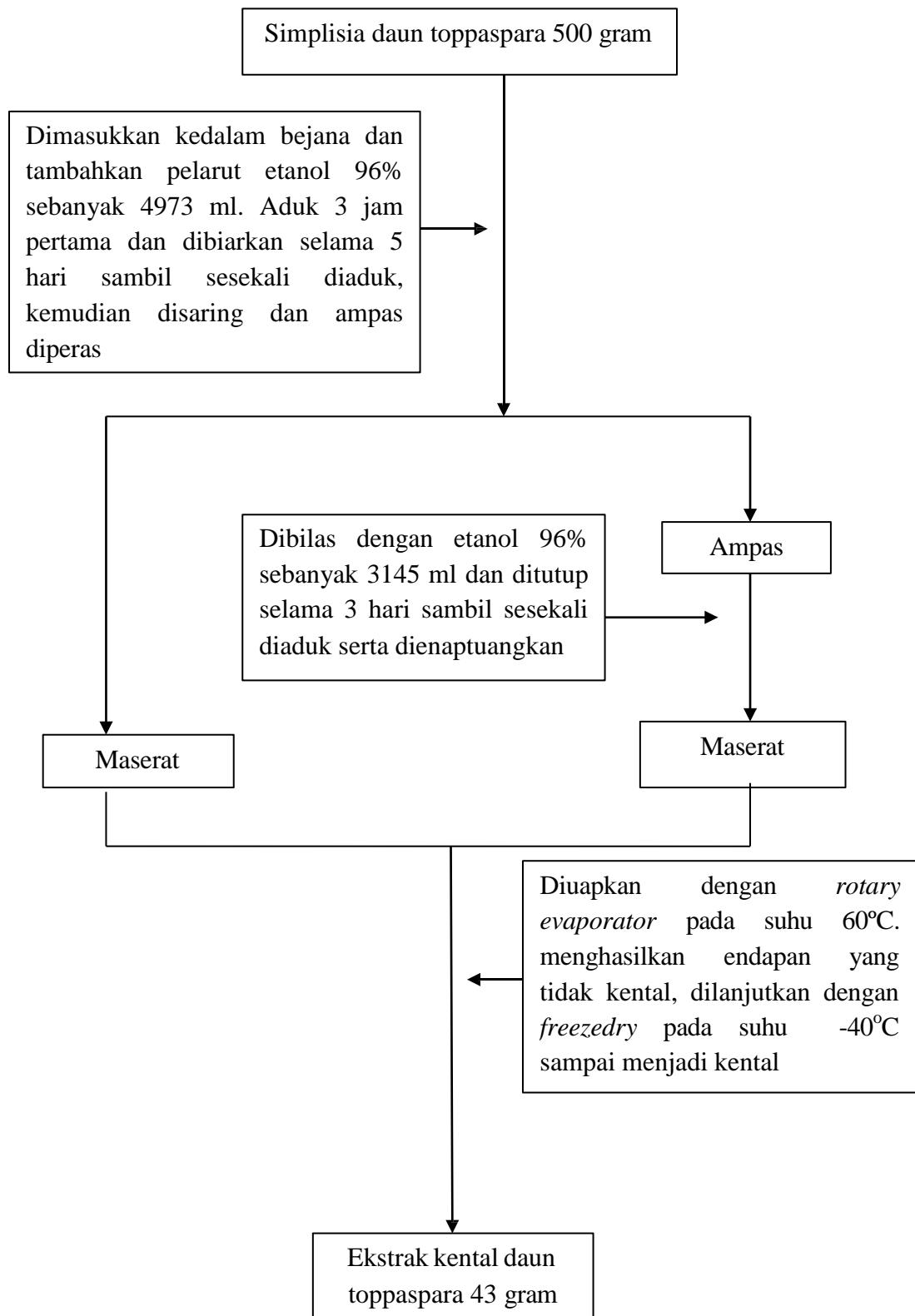
Berat sampel	= 5 gram
Berat cawan kosong	= 55,973 gram
Berat cawan isi	= 56,126 gram
Kadar sari larut etanol	= $\frac{(56,126-55,973) \times 5}{5} \times 100\% = 15,3\%$

c. Sampel 3

Berat sampel	= 5 gram
Berat cawan kosong	= 60,529 gram
Berat cawan isi	= 60,783 gram
Kadar sari larut etanol	= $\frac{(60,783-60,529) \times 5}{5} \times 100\% = 25,4\%$
Kadar sari larut etanol rata-rata	= $\frac{16,4\% + 15,3\% + 25,4\%}{3} = 19,03\%$

Lampiran 11. Bagan alir pembuatan nanoherbal daun toppaspara

Lampiran 12. Bagan alir pembuatan ekstrak etanol daun toppaspara



Lampiran 12. Hasil pemeriksaan *Particle Size Analyzer* (PSA)



HORIBA SZ-100 for Windows [Z Type] Ver2.20

SZ-100

Daun Toppaspara_9628.nsz

Measurement Results

Date	: 01 July 2024 14:54:45
Measurement Type	: Particle Size
Sample Name	: Daun Toppaspara
Scattering Angle	: 90
Temperature of the Holder	: 24.9 deg. C
Dispersion Medium Viscosity	: 0.897 mPa.s
Transmission Intensity before Meas.	: 27907
Distribution Form	: Standard
Distribution Form(Dispersity)	: Polydisperse
Representation of Result	: Scattering Light Intensity
Count Rate	: 166 kCPS

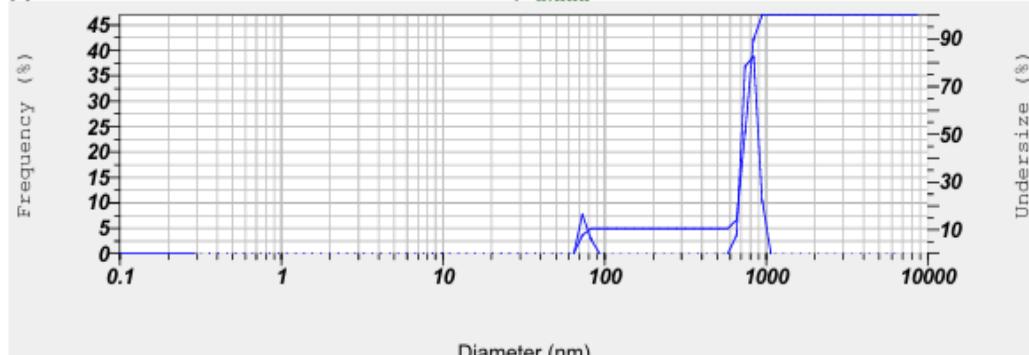
Calculation Results

Peak No.	S.P.Area Ratio	Mean	S. D.	Mode
1	0.10	70.9 nm	3.9 nm	70.1 nm
2	0.90	755.2 nm	68.5 nm	755.3 nm
3	---	--- nm	--- nm	--- nm
Total	1.00	683.7 nm	219.0 nm	755.3 nm

Cumulant Operations

Z-Average : 470.3 nm

PI : 0.889



No.	Diameter	Frequency	Cumulation	No.	Diameter	Frequency	Cumulation	No.	Diameter	Frequency	Cumulation	No.	Diameter	Frequency	Cumulation
1	0.34	0.000	0.000	22	4.40	0.000	0.000	43	57.09	0.000	0.000	64	740.89	36.876	50.911
2	0.38	0.000	0.000	23	4.97	0.000	0.000	44	64.50	0.000	0.000	65	837.07	38.800	89.712
3	0.43	0.000	0.000	24	5.61	0.000	0.000	45	72.87	7.643	66	945.74	10.288	100.000	
4	0.49	0.000	0.000	25	6.34	0.000	0.000	46	82.33	2.798	10.441	67	1068.52	0.000	100.000
5	0.55	0.000	0.000	26	7.17	0.000	0.000	47	93.02	0.000	10.441	68	1207.24	0.000	100.000
6	0.62	0.000	0.000	27	8.10	0.000	0.000	48	105.10	0.000	10.441	69	1383.97	0.000	100.000
7	0.70	0.000	0.000	28	9.15	0.000	0.000	49	118.74	0.000	10.441	70	1541.04	0.000	100.000
8	0.80	0.000	0.000	29	10.34	0.000	0.000	50	134.16	0.000	10.441	71	1741.16	0.000	100.000
9	0.90	0.000	0.000	30	11.68	0.000	0.000	51	151.57	0.000	10.441	72	1987.14	0.000	100.000
10	1.02	0.000	0.000	31	13.20	0.000	0.000	52	171.25	0.000	10.441	73	2222.51	0.000	100.000
11	1.15	0.000	0.000	32	14.91	0.000	0.000	53	193.48	0.000	10.441	74	2511.05	0.000	100.000
12	1.30	0.000	0.000	33	16.84	0.000	0.000	54	218.80	0.000	10.441	75	2837.04	0.000	100.000
13	1.47	0.000	0.000	34	19.03	0.000	0.000	55	246.98	0.000	10.441	76	3201.35	0.000	100.000
14	1.65	0.000	0.000	35	21.50	0.000	0.000	56	279.04	0.000	10.441	77	3621.48	0.000	100.000
15	1.87	0.000	0.000	36	24.29	0.000	0.000	57	315.27	0.000	10.441	78	4091.63	0.000	100.000
16	2.11	0.000	0.000	37	27.45	0.000	0.000	58	356.20	0.000	10.441	79	4622.81	0.000	100.000
17	2.39	0.000	0.000	38	31.01	0.000	0.000	59	402.44	0.000	10.441	80	5222.96	0.000	100.000
18	2.70	0.000	0.000	39	35.03	0.000	0.000	60	454.89	0.000	10.441	81	5901.02	0.000	100.000
19	3.05	0.000	0.000	40	39.58	0.000	0.000	61	513.71	0.000	10.441	82	6667.10	0.000	100.000
20	3.45	0.000	0.000	41	44.72	0.000	0.000	62	580.41	0.000	10.441	83	7532.65	0.000	100.000
21	3.89	0.000	0.000	42	50.53	0.000	0.000	63	655.76	3.595	14.036	84	8510.56	0.000	100.000

Lampiran 13. Hasil pemeriksaan *Zeta Potential Analyzer* (ZPA)

2024.07.02 08:06:45



HORIBA SZ-100 for Windows [Z Type] Ver2.20

SZ-100

Measurement Results

Daun Toppaspara-ZPA_9633.nzt

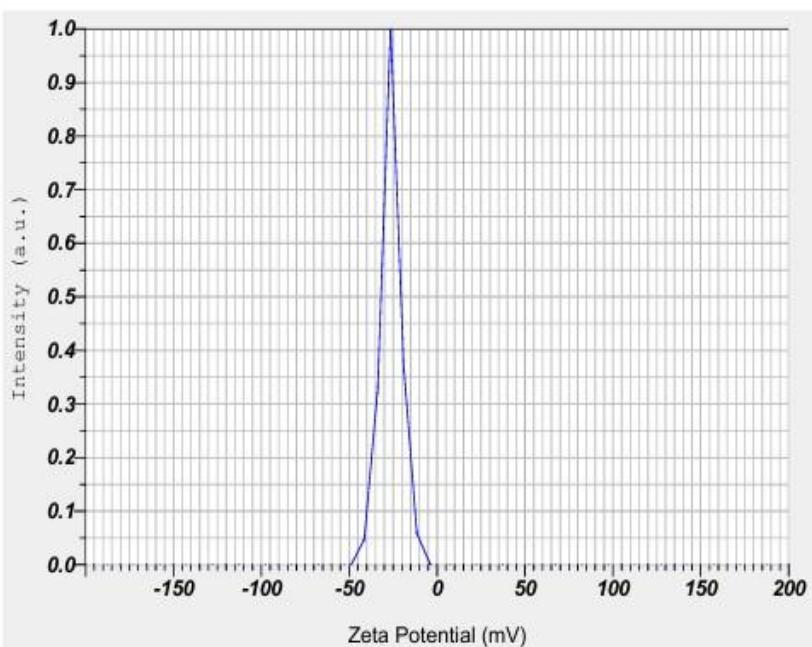
Measurement Results

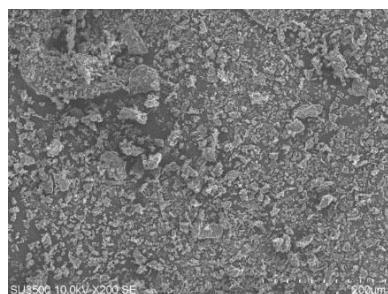
Date	:	02 July 2024 08:02:06
Measurement Type	:	Zeta Potential
Sample Name	:	Daun Toppaspara-ZPA
Temperature of the Holder	:	24.8 deg. C
Dispersion Medium Viscosity	:	0.899 mPa.s
Conductivity	:	0.203 mS/cm
Electrode Voltage	:	3.3 V

Calculation Results

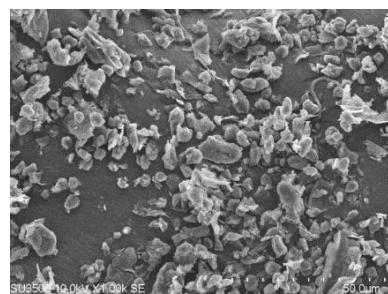
Peak No.	Zeta Potential	Electrophoretic Mobility
1	-26.1 mV	-0.000201 cm ² /Vs
2	--- mV	--- cm ² /Vs
3	--- mV	--- cm ² /Vs

Zeta Potential (Mean) : -26.1 mV
 Electrophoretic Mobility Mean : -0.000201 cm²/Vs

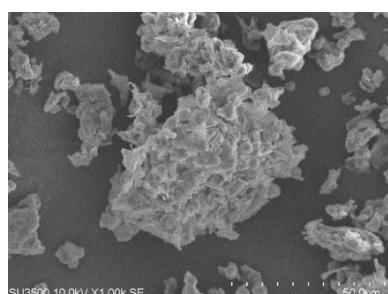


Lampiran 14. Hasil pemeriksaan *Scanning Electron Microscope* (SEM)

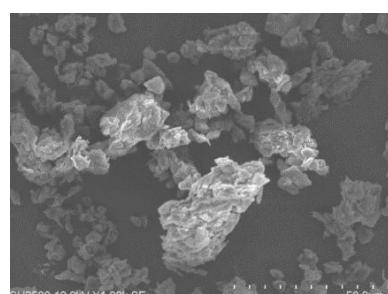
Perbesaran 1000x



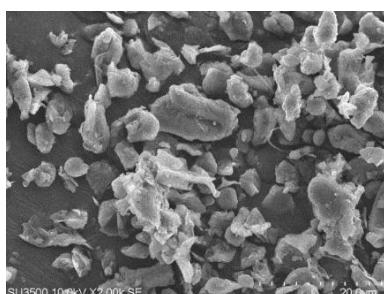
Perbesaran 1000x



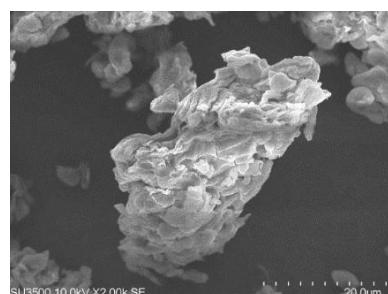
Perbesaran 1500x



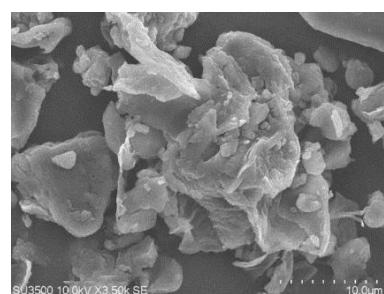
Perbesaran 1500x



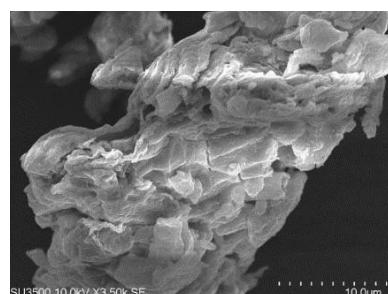
Perbesaran 2000x



Perbesaran 2000x

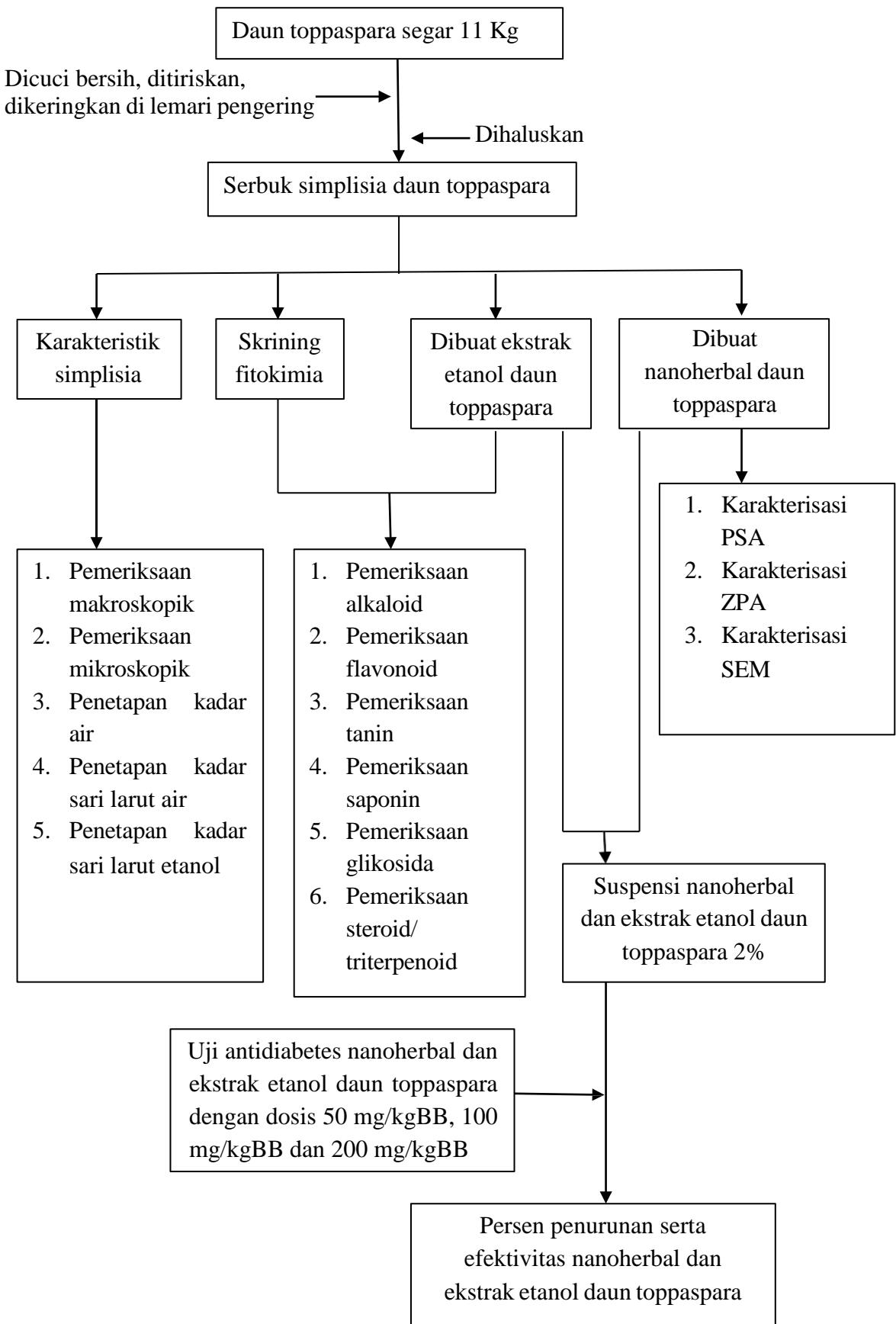


Perbesaran 3000x

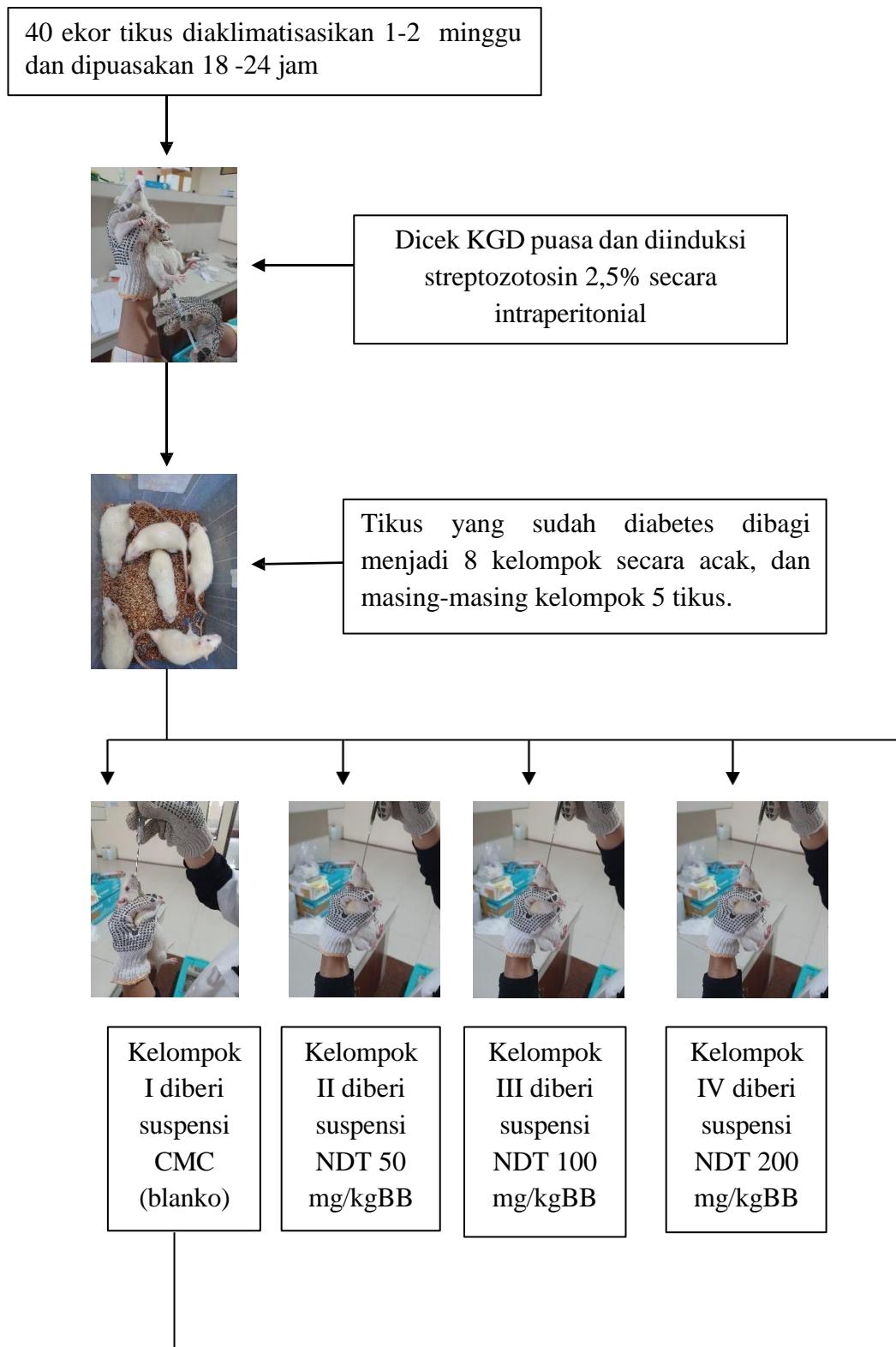


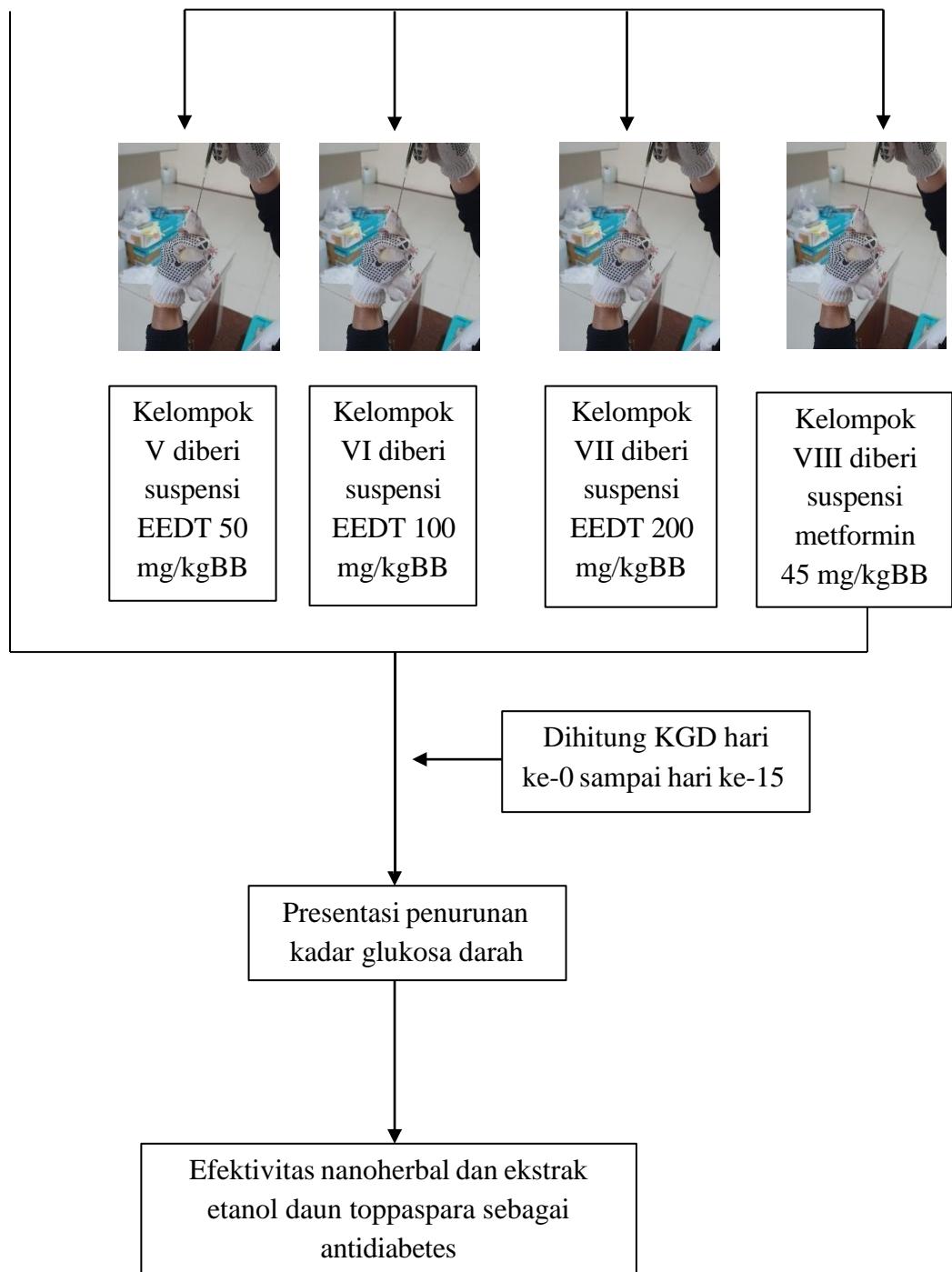
Perbesaran 3000

Lampiran 16. Bagan alir penelitian



Lampiran 5. Bagan alir uji antidiabetes nanoherbal dan ekstrak etanol daun toppaspara



Lampiran 17. (Lanjutan)

Lampiran 18. Tabel Konversi Dosis

	Mencit 20 g	Tikus 200 g	Marmut 400 g	Kelinci 1,5 Kg	Kera 4 Kg	Anjing 12 Kg	Manusia 70 Kg
Mencit 20 g	1,0	7,0	12,25	27,80	64,10	124,3	787,9
Tikus 200 g	0,14	1,0	1,74	3,90	9,20	17,80	56,0
Marmut 400 g	0,08	0,57	1,0	2,25	5,20	10,20	31,50
Kelinci 1,5 Kg	0,04	0,25	0,44	1,0	2,40	4,50	14,20
Kera 4 Kg	0,016	0,11	0,19	0,92	0,1	1,9	6,1
Anjing 12 Kg	0,008	0,6	0,10	0,42	0,52	1,0	3,10
Manusia 70 Kg	0,0026	0,018	0,031	0,07	0,16	0,32	1,0

Lampiran 19. Tabel Volume Maksimum Lambung Pada Hewan (Ritscel, 1974)

Jenis Hewan uji dan Berat Badan (BB)	Volume maksimal (ml) sesuai jalur pemberian				
	i.v.	i.m.	i.p.	s.c.	p.o.
Mencit (20-30 g)	0,5	0,05	1,0	0,5-1,0	1,0
Tikus (200 g)	1,0	0,1	2-5	2-5	5,0
Hamster (50 g)	0,3	0,1	1-2	2,5	2,5
Marmut (250 g)	2	0,25	2-5	5,0	10,5
Kelinci (2,5 kg)	5-10	0,5	10-20	5-10	20,0
Kucing (3 kg)	5 -10	1,0	10-20	5-10	50,0
Anjing (5 kg)	10-20	5,0	20-50	10,0	100,0

Lampiran 20. Perhitungan Dosis Nanopartikel Ekstrak Etanol Daun Toppaspara

1. Perhitungan dosis Metformin

Nilai konversi dosis dari manusia ke tikus = 0,018

Dosis metformin untuk manusia = 500 mg

Syarat volume maksimum larutan untuk tikus (200 g) secara per oral = 5 ml

Konversi dosis metformin dari manusia ke tikus (200 g)

$$= 0,018 \times 500 \text{ mg} = 9 \text{ mg}$$

Maka dosis metformin untuk tikus dengan berat badan 200 g

$$= \frac{1000 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 9 \text{ mg} = 45 \text{ mg/kgBB}$$

Dibuat suspensi metformin dengan konsentrasi 0,5%

$$= \frac{0,5 \text{ g}}{100 \text{ ml}} = \frac{500 \text{ mg}}{100 \text{ ml}} = 5 \text{ mg/ml}$$

Dosis dari manusia ke tikus 9 mg, maka volume metformin untuk tikus 200 g

$$= \frac{\text{dosis untuk tikus}}{\text{konsentrasi metformin}} = \frac{9 \text{ mg}}{5 \text{ mg}} \times 1 \text{ ml} = 1,8 \text{ ml}$$

2. Volume pemberian streptozotocin (induksi) 0,5%

Dosis streptozotocin (STZ) pada tikus 45 mg/kg BB dalam 0,01 M buffer

sitrat pH 4,5.

$$\text{Untuk tikus dengan BB 200 g} = \frac{200 \text{ g}}{1000 \text{ g}} \times 45 \text{ mg} = 9 \text{ mg}$$

Dibuat dengan konsentrasi 2,5% untuk tikus dengan BB 200 g

$$= \frac{9 \text{ mg}}{2500} \times 100 \text{ ml} = 0,36 \text{ ml}$$

Lampiran 20. (Lanjutan) Perhitungan Dosis

3. Perhitungan dosis dan volume pemberian suspensi nanoherbal (NDT) dan ekstrak etanol daun toppaspara (EEDT)

Untuk suspensi nanoherbal dan ekstrak etanol daun toppaspara dengan dosis 100 mg/kgBB.

Dibuat dengan konsentrasi 2% = $\frac{2 \text{ gram NDT dan EEDT}}{100 \text{ mL}}$

a. Untuk berat tikus 255 g = $\frac{255 \text{ g}}{1000 \text{ g}} \times 100 \text{ mg} = 25,5 \text{ mg}$

Volume suspensi yang diberikan = $\frac{25,5 \text{ mg}}{2000 \text{ mg}} \times 100 \text{ mL} = 1,27 \text{ mL}$

b. Untuk berat tikus 203 g = $\frac{203 \text{ g}}{1000 \text{ g}} \times 100 \text{ mg} = 20,3 \text{ mg}$

Volume suspensi yang diberikan = $\frac{20,3 \text{ mg}}{2000 \text{ mg}} \times 100 \text{ mL} = 1,01 \text{ mL}$

c. Untuk berat tikus 202 g = $\frac{202 \text{ g}}{1000 \text{ g}} \times 100 \text{ mg} = 20,2 \text{ mg}$

Volume suspensi yang diberikan = $\frac{20,2 \text{ mg}}{2000 \text{ mg}} \times 100 \text{ mL} = 1,01 \text{ mL}$

d. Untuk berat tikus 218 g = $\frac{218 \text{ g}}{1000 \text{ g}} \times 100 \text{ mg} = 21,8 \text{ mg}$

Volume suspensi yang diberikan = $\frac{21,8 \text{ mg}}{2000 \text{ mg}} \times 100 \text{ mL} = 1,09 \text{ mL}$

e. Untuk berat tikus 221 g = $\frac{221 \text{ g}}{1000 \text{ g}} \times 100 \text{ mg} = 22,1 \text{ mg}$

Volume suspensi yang diberikan = $\frac{22,1 \text{ mg}}{2000 \text{ mg}} \times 100 \text{ mL} = 1,10 \text{ mL}$

Lampiran 21. Kadar glukosa darah sebelum dan sesudah induksi

(KGD sebelum induksi)



(KGD sebelum induksi)



(KGD setelah induksi)



(KGD setelah induksi)

ampiran 22. Data dan hasil perhitungan presentase penurunan KGD

Bahan Uji	KGD awal	Waktu pengujian (hari)											
		Hari ke-0		Hari ke-3		Hari ke-6		Hari ke-9		Hari ke-12		Hari ke-15	
		KGD uji	%	KGD uji	%	KGD uji	%	KGD uji	%	KGD uji	%	KGD uji	%
CMC	62	473	0	470	0.73	466	1.7	461	2.92	457	3.89	451	5.35
	61	504	0	498	1.35	496	1.81	495	2.03	494	2.26	486	4.06
	68	514	0	510	0.9	509	1.12	503	2.47	499	3.36	496	4.04
	73	507	0	503	0.92	498	2.07	494	3	489	4.15	487	4.61
	67	493	0	489	0.94	488	1.17	482	2.58	476	3.99	475	4.23
Rata-rata			0		0.97			1.58		2.6		3.53	4.46
St. deviasi			0		0.23			0.41		0.39		0.77	0.55
NDT 50 mg/kgBB	63	504	0	430	16.78	286	49.43	181	73.24	76	97.05		
	70	578	0	436	27.95	273	60.04	142	85.83	64	101.18		
	66	547	0	413	27.86	192	73.8	125	87.73	72	98.75		
	81	543	0	434	23.59	263	60.61	128	89.83	68	102.81		
	73	524	0	382	31.49	204	70.95	119	89.8	79	98.67		
Rata-rata			0		25.53			62.97		85.29		99.69	
St. deviasi			0		5.64			9.73		6.93		2.28	
NDT 100 mg/kgBB	77	421	0	354	19.48	233	54.65	78	99.71				
	70	523	0	445	17.22	213	68.43	80	97.79				
	64	491	0	364	29.74	187	71.19	76	97.19				
	74	442	0	312	35.33	164	75.54	73	100.27				
	83	506	0	374	31.21	219	67.85	84	99.76				
Rata-rata			0		26.59			67.53		98.95			
St. deviasi			0		7.84			7.82		1.36			

Lampiran 22. (Lanjutan)

Bahan Uji	KGD awal	Waktu pengujian (hari)											
		Hari ke-0		Hari ke-3		Hari ke-6		Hari ke-9		Hari ke-12		Hari ke-15	
		KGD uji	%	KGD uji	%	KGD uji	%	KGD uji	%	KGD uji	%	KGD uji	%
NDT 200 mg/kgBB	78	516	0	266	57.08	126	89.04	79	99.77				
	72	484	0	289	47.33	106	91.75	73	99.76				
	76	456	0	240	56.84	131	85.53	74	100.53				
	69	486	0	265	53	152	80.1	68	100.24				
	68	512	0	313	44.82	187	73.2	70	99.55				
Rata-rata			0		51.81		83.92		99.97				
St. deviasi			0		5.55		7.41		0.4				
EEDT 50 mg/kgBB	85	468	0	416	13.58	332	35.51	276	50.13	236	60.57	145	84.33
	74	431	0	373	16.25	317	31.93	254	49.58	201	64.43	114	88.8
	73	526	0	432	20.75	321	45.25	234	64.46	194	73.29	132	86.98
	68	486	0	376	26.32	251	56.22	199	68.66	132	84.69	98	92.82
	71	519	0	412	23.88	275	54.46	207	69.64	164	79.24	101	93.3
Rata-rata			0		20.15		44.68		60.49		72.44		89.25
St. deviasi			0		5.26		10.91		9.91		10.03		3.83
EEDT 100 mg/kgBB	77	493	0	440	12.74	342	36.3	278	51.68	203	69.71	100	94.47
	82	526	0	445	18.24	378	33.33	245	63.29	173	79.5	87	98.87
	87	458	0	325	35.85	302	42.05	224	63.07	193	71.43	74	103.5
	74	534	0	431	22.39	318	46.96	217	68.91	128	88.26	68	101.3
	70	541	0	467	15.71	264	58.81	195	73.46	131	87.05	77	98.51
Rata-rata			0		20.99		43.49		64.08		79.19		99.33
St. deviasi			0		9.03		10.05		8.17		8.58		3.38

Lampiran 22. (Lanjutan)

Bahan Uji	KGD awal	Waktu pengujian (hari)											
		Hari ke-0		Hari ke-3		Hari ke-6		Hari ke-9		Hari ke-12		Hari ke-15	
		KGD uji	%	KGD uji	%	KGD uji	%	KGD uji	%	KGD uji	%	KGD uji	%
EEDT 200 mg/kgBB	77	463	0	364	25.65	211	65.28	98	94.56				
	75	501	0	403	23	207	69.01	83	98.12				
	69	468	0	313	38.85	219	62.41	76	98.25				
	80	513	0	321	44.34	178	77.37	72	101.85				
	78	537	0	358	39	234	66.01	80	99.56				
Rata-rata			0		34.17			68.02		98.47			
St. deviasi			0		9.3			5.73		2.65			
Metformin	80	462	0	252	54.97	128	87.43	72	102.09				
	71	435	0	225	57.69	164	74.45	68	100.82				
	69	406	0	243	48.37	118	85.46	68	100.3				
	70	479	0	261	53.3	108	90.71	69	100.24				
	67	523	0	276	54.17	134	85.31	71	99.12				
Rata-rata			0		53.7			84.67		100.52			
St. deviasi			0		3.4			6.12		1.08			

Lampiran 23. Contoh perhitungan presentase penurunan KGD setelah pemberian bahan uji

Rumus % penurunan KGD

$$\% \text{ Penurunan KGD} = \frac{(B;C)}{(B;A)} \times 100\%$$

Keterangan: A = Jumlah KGD puasa

B = Jumlah KGD setelah induksi

C = Jumlah KGD setelah pengujian

Sebagai contoh diambil dari data pemberian nanoherbal daun toppaspara dosis 100

mg/kgBB pada hari ke-9 sebagai berikut:

No.	KGD puasa	KGD setelah induksi	KGD setelah pengujian
1.	77	421	78
2.	70	523	80
3.	64	491	76
4.	74	442	73
5.	83	506	84

$$\% \text{ Penurunan KGD} = \frac{(B;C)}{(B;A)} \times 100\%$$

$$1. \% \text{ Penurunan KGD} = \frac{(421;78)}{(421;77)} \times 100\% = 99,772\%$$

$$2. \% \text{ Penurunan KGD} = \frac{(523;80)}{(523;70)} \times 100\% = 99,757\%$$

$$3. \% \text{ Penurunan KGD} = \frac{(491;76)}{(491;64)} \times 100\% = 100,526\%$$

$$4. \% \text{ Penurunan KGD} = \frac{(442;73)}{(442;74)} \times 100\% = 100,240\%$$

$$5. \% \text{ Penurunan KGD} = \frac{(506;84)}{(506;83)} \times 100\% = 99,969\%$$

$$\% \text{ Penurunan KGD rata-rata} = \frac{99,772+99,757+100,526+100,240+99,969}{5} = 99,969\%$$

Lampiran 23. (Lanjutan)

Dengan cara yang sama dihitung presentase penurunan kadar glukosa darah pada hari ke-0, hari ke-3, hari ke-9. Hari ke-12 dan hari ke-15. Data lengkapnya dapat dilihat pada lampiran 22.

Lampiran 24. Contoh perhitungan standar deviasi

Data diambil dari persen penurunan kadar glukosa darah pada dosis 200 mg/kgBB pada hari ke-9.

NO	% perbedaan	$X - \bar{X}$	$(X - \bar{X})^2$
	Penurunan KGD		
1	99.77	-16.46	270.99
2	99.76	-16.45	270.66
3	100.53	-17.22	296.59
4	100.24	-16.93	286.68
5	99.55	-16.24	263.79
N = 5	$\sum X = 499.85$ $\bar{X} = 83.31$	$\sum (X - \bar{X})^2 = 1388.70$	

$$SD = \sqrt{\frac{\sum (X - \bar{X})^2}{n-1}}$$

$$= \sqrt{\frac{1388.70}{5}}$$

$$St.deviasi = 16,46$$

Dengan cara yang sama diperoleh harga standard deviasi (SD) untuk sampel lain, secara keseluruhan data dapat dilihat Lampiran 22.

Lampiran 24. (Lanjutan)

$$1. \ t_{\text{hitung}} = \frac{(x:\bar{x})}{SD/\sqrt{n}} = \frac{(99,77:83,31)}{16,46/\sqrt{5}} = 2,20$$

$$2. \ t_{\text{hitung}} = \frac{(x:\bar{x})}{SD/\sqrt{n}} = \frac{(99,76:83,31)}{16,46/\sqrt{5}} = 2,21$$

$$3. \ t_{\text{hitung}} = \frac{(x:\bar{x})}{SD/\sqrt{n}} = \frac{(100,53:83,31)}{16,46/\sqrt{5}} = 2,31$$

$$4. \ t_{\text{hitung}} = \frac{(x:\bar{x})}{SD/\sqrt{n}} = \frac{(100,24:83,31)}{16,46/\sqrt{5}} = 2,27$$

$$5. \ t_{\text{hitung}} = \frac{(x:\bar{x})}{SD/\sqrt{n}} = \frac{(99,55:83,31)}{16,46/\sqrt{5}} = 2,18$$

Ternyata seluruh t hitung dari ke-5 perlakuan < t tabel, berarti semua data ini bisa diterima, dengan cara yang sama dihitung data persentase penurunan kadar glukosa darah pada kelompok lainnya.

Dasar penolakan data adalah apabila t hitung > t tabel dengan tingkat kepercayaan 99%

$\alpha = 0,01$; $n = 5$, $dk = 4$ dan $t_{\text{tabel}} = 4,604$

Menghitung hasil sebenarnya = Hasil rata-rata $\pm (1-\alpha) \times \frac{\text{Std.deviasi}}{\sqrt{n}}$

$$\text{Rata-rata Std. deviasi} = \frac{(2,20+2,21+2,31+2,27+2,18)}{5} = 2,23$$

$$\text{Hasil sebenarnya} = X \pm (1-\alpha) \times \frac{16,67}{\sqrt{5}}$$

$$\text{Hasil sebenarnya} = 2,23 \pm 4,032 \times \frac{16,67}{7,455}$$

$$\text{Hasil sebenarnya} = 6,43 \pm 9,02$$

Lampiran 25. Hasil data SPSS 23

Kelompok		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
						Lower Bound	Upper Bound		
H0	"Negatif"	5	0	0	0	0	0	0	0
	"NDT 50mg"	5	0	0	0	0	0	0	0
	"NDT 100mg"	5	0	0	0	0	0	0	0
	"NDT 200mg"	5	0	0	0	0	0	0	0
	"EEDT 50mg"	5	0	0	0	0	0	0	0
	"EEDT 100mg"	5	0	0	0	0	0	0	0
	"EEDT 200mg"	5	0	0	0	0	0	0	0
	"Positif"	5	0	0	0	0	0	0	0
	Total	40	0	0	0	0	0	0	0
H3	"Negatif"	5	0.968	0.22928	0.10254	0.6833	1.2527	0.73	1.35
	"NDT 50 mg/kgBB"	5	25.534	5.63766	2.52124	18.5339	32.5341	16.78	31.49
	"NDT 100 mg/kgBB"	5	26.596	7.84225	3.50716	16.8586	36.3334	17.22	35.33
	"NDT 200 mg/kgBB"	5	51.814	5.55473	2.48415	44.9169	58.7111	44.82	57.08
	"EEDT 50 mg/kgBB"	5	20.156	5.2611	2.35283	13.6235	26.6885	13.58	26.32
	"EEDT 100 mg/kgBB"	5	20.986	9.03165	4.03908	9.7717	32.2003	12.74	35.85
	"EEDT 200 mg/kgBB"	5	34.168	9.3008	4.15944	22.6195	45.7165	23	44.34
	"Positif"	5	53.7	3.40304	1.52189	49.4746	57.9254	48.37	57.69
	Total	40	29.2403	17.42406	2.75499	23.6678	34.8127	0.73	57.69

Lampiran 25. (Lanjutan)

Kelompok		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
						Lower Bound	Upper Bound		
H6	"Negatif"	5	1.574	0.4144	0.18533	1.0595	2.0885	1.12	2.07
	"NDT 50 mg/kgBB"	5	62.966	9.72696	4.35003	50.8884	75.0436	49.43	73.8
	"NDT 100 mg/kgBB"	5	67.532	7.81605	3.49544	57.8271	77.2369	54.65	75.54
	"NDT 200 mg/kgBB"	5	83.924	7.40989	3.31381	74.7234	93.1246	73.2	91.75
	"EEDT 50 mg/kgBB"	5	44.674	10.90638	4.87748	31.1319	58.2161	31.93	56.22
	"EEDT 100 mg/kgBB"	5	43.49	10.04662	4.49299	31.0155	55.9645	33.33	58.81
	"EEDT 200 mg/kgBB'	5	68.016	5.73198	2.56342	60.8988	75.1332	62.41	77.37
	"Positif"	5	84.672	6.11517	2.73479	77.079	92.265	74.45	90.71
	Total	40	57.106	26.71225	4.22358	48.563	65.649	1.12	91.75
H9	"Negatif"	5	2.6	0.38878	0.17387	2.1173	3.0827	2.03	3
	"NDT 50 mg/kgBB"	5	85.286	6.9354	3.10161	76.6746	93.8974	73.24	89.83
	"NDT 100 mg/kgBB"	5	98.944	1.3619	0.60906	97.253	100.635	97.19	100.27
	"NDT 200 mg/kgBB"	5	99.97	0.40218	0.17986	99.4706	100.4694	99.55	100.53
	"EEDT 50 mg/kgBB"	5	60.494	9.90694	4.43052	48.1929	72.7951	49.58	69.64
	"EEDT 100 mg/kgBB"	5	64.082	8.16574	3.65183	53.9429	74.2211	51.68	73.46
	"EEDT 200 mg/kgBB'	5	98.468	2.64913	1.18473	95.1787	101.7573	94.56	101.85
	"Positif"	5	100.514	1.07721	0.48174	99.1765	101.8515	99.12	102.09
	Total	40	76.2948	32.50429	5.13938	65.8994	86.6901	2.03	102.09

Test of Homogeneity of Variances

	Levene Statistic	df1	df2	Sig.
H3	3.626	7	32	.005
H6	1.941	7	32	.095
H9	6.570	7	32	.001

Lampiran 25. (Lanjutan)**Hari ke-3**Tukey HSD^a

Kelompok	N	Subset for alpha= 0.05			
		1	2	3	4
“CMC 0,5%”	5	0.9680			
“EEDT 50mg/kgBB”	5		20.1560		
“EEDT 100 mg/kgBB”	5		20.9860		
“NDT 50 mg/kgBB”	5		25.5340		
“NDT 100 mg/kgBB”	5		26.5960		
“EEDT 200 mg/kgBB”	5			34.1680	
“NDT 200 mg/kgBB”	5			43.9186	
“Metformin”	5				51.8140
Sig.		1.000	0.757	0.058	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.
a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 5.000.

Hari ke-6Tukey HSD^a

Kelompok	N	Subset for alpha= 0.05				
		1	2	3	4	5
“CMC 0,5%”	5	1.5740				
“EEDT 50mg/kgBB”	5		43.4900			
“EEDT 100 mg/kgBB”	5		44.6740			
“NDT 50 mg/kgBB”	5			62.9660		
“NDT 100 mg/kgBB”	5			67.5320		
“EEDT 200 mg/kgBB”	5				68.0160	
“NDT 200 mg/kgBB”	5					83.924
“Metformin”	5					84.627
Sig.		1.000	1.000	0.970	0.057	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.
a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 5.000.

Lampiran 25. (Lanjutan)**Hari ke-9**Tukey HSD^a

Kelompok	N	Subset for alpha= 0.05			
		1	2	3	4
“CMC 0,5%”	5	2.600			
“EEDT 50mg/kgBB”	5		60.4940		
“EEDT 100 mg/kgBB”	5		64.0820		
“NDT 50 mg/kgBB”	5			85.2860	
“NDT 100 mg/kgBB”	5				98.4680
“EEDT 200 mg/kgBB”	5				98.9440
“NDT 200 mg/kgBB”	5				99.9700
“Metformin”	5				100.5140
Sig.		1.000	0.958	1.000	0.995

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.
a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 5.000.