

LAPORAN AKHIR
PENELITIAN PRODUK TERAPAN (PPT)



**PENGEMBANGAN TANAMAN LOKAL (CEPLUKAN, DAUN SALAM, SAMBILOTO)
SEBAGAI RAMUAN HERBAL MEDISIN UNTUK MENURUNKAN KADAR GLUKOSA
DARAH PADA KASUS DIABETES MELLITUS TIPE 2**

PENELITIAN TAHUN I DARI RENCANA 2 TAHUN

TIM PENELITI

Dr. Netty Ino Ischak, Dra., M.Kes., NIDN : 0023026803 (Ketua)

Deasy Natalia Botutihe., S.Pd., M.Si., NIDN : 0020128404 (Anggota)

DIBIYAI OLEH:

**Direktorat Riset Dan Pengabdian Pada Masyarakat
Direktorat Jendral Penguatan Riset Dan Pengembangan
Kementerian Riset, Teknologi Dan Pendidikan Tinggi
Sesuai Kontrak Penelitian Nomor: 077/SP2H/LT/DRPM/IV/2017**

UNIVERSITAS NEGERI GORONTALO

OKTOBER 2017

HALAMAN PENGESAHAN

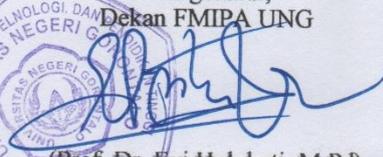
Judul : PENGEMBANGAN TANAMAN LOKAL (CEPLUKAN, DAUN SALAM, SAMBILOTO) SEBAGAI HERBAL MEDISIN UNTUK MENURUNKAN KADAR GLUKOSA DARAH PADA KASUS DIABETES MELLITUS TIPE 2

Peneliti/Pelaksana
Nama Lengkap : Dr NETTY INO ISCHAK, M.Kes
Perguruan Tinggi : Universitas Negeri Gorontalo
NIDN : 0023026803
Jabatan Fungsional : Lektor Kepala
Program Studi : Pendidikan Kimia
Nomor HP : 081340516545
Alamat surel (e-mail) : nettyischak@gmail.com; nettyischak@yahoo.com

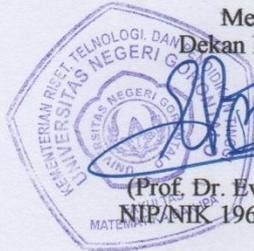
Anggota (1)
Nama Lengkap : DEASY NATALIA BOTUTIHE S.Pd, M.Si
NIDN : 0019128403
Perguruan Tinggi : Universitas Negeri Gorontalo

Institusi Mitra (jika ada)
Nama Institusi Mitra : -
Alamat : -
Penanggung Jawab : -
Tahun Pelaksanaan : Tahun ke 1 dari rencana 2 tahun
Biaya Tahun Berjalan : Rp 59,850,000
Biaya Keseluruhan : Rp 150,000,000

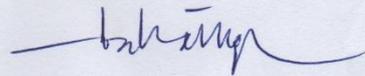
Mengetahui,
Dekan FMIPA UNG



(Prof. Dr. Evi Hulukati, M.Pd)
NIP/NIK 196006301986032001

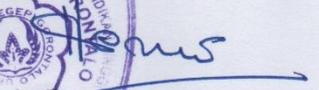


GORONTALO, 24 - 10 - 2017
Ketua,



(Dr NETTY INO ISCHAK, M.Kes)
NIP/NIK 196802231993032001

Menyetujui,
Ketua LPPM UNG



(Prof. Dr. Fenty Puluhulawa, SH, M.Hum)
NIP/NIK 196804091993032001



RINGKASAN

Pemanfaatan tumbuhan obat oleh masyarakat Gorontalo baik secara tunggal maupun bentuk ramuan memberikan suatu pertanyaan dimasyarakat akan efek kemanfaatannya. Oleh karena itu dilakukan penelitian terhadap pelayanan kesehatan yang sedang buming di masyarakat yang belum diketahui secara pasti akan manfaat dan keamanannya.

Diabetes Mellitus merupakan penyakit degenerative yang jumlah penderitanya mencapai 239,3 juta di dunia (WHO, 2010). Indonesia urutan ke empat di dunia setelah India, Cina, dan Rusia. Data RISKESDA Propinsi Gorontalo tahun 2013 mencatat bahwa penderita diabetes mellitus mencapai 24.1% dari penduduk yang berjumlah 1,031.000 orang. Salah satu penyebabnya adalah perubahan gaya hidup masyarakat seperti kurangnya memperhatikan pola hidup sehat seperti mengkonsumsi gizi seimbang dan olah raga yang cukup.

Tujuan penelitian ini untuk menguji khasiat ramuan herbal tanaman lokal (ceplukan, daun salam dan sambiloto) sebagai herbal medisn untuk menurunkan kadar glukosa darah pada kasus diabetes mellitus tipe 2 melalui uji klinis. Selain itu penelitian ini bertujuan mengembangkan tanaman lokal tersebut sebagai fitofarmaka yang juga berpotensi sebagai *techno industrial cluster*. Artinya keberhasilan pengembangan fitofarmaka dari tanaman lokal ini dapat memberdayakan masyarakat khususnya petani sebagai penyedia bahan baku, indusrial nasional sebagai produsen, dan perguruan tinggi sebagai pendukung penelitian pengembangan.

Metode yang digunakan adalah Uji klinis fase II dengan *disain uncontrol pre and post* untuk *Tahun I* dan *disain cross over doubled blind RCT design (Tahun Ke 2)*. Subyek penelitian berjumlah 40 orang pasien dengan diagnosa diabetes mellitus tipe 2, menurut medis berasal dari beberapa Puskesmas di Kabupaten/kota Gorontalo. Selama penelitian dilakukan pengukuran parameter meliputi : Karakteristik responden, Indeks Masa Tubuh (IMT), Kadar Glukosa Darah (GD2JPP), SGPT, profil kimia darah dan hemaglutinin, mikro albumin urin, rekam konsumsi, keluhan subyektif lainnya.

Hasil penelitian **tahun pertama** di simpulkan bahwa pemanfaatan herba kapsul sambiloto dan daun salam berpotensi dapat menurunkan kadar glukosa darah pada penderita diabetes melitus tipe 2, dan secara sinergi mampu mengontrol kadar asam urat, kolesterol total dan tekanan darah.

Kata Kunci : Glukosa darah, Diabetes mellitus tipe 2, Daun Salam, Sambiloto, Herbal Medisn

PRAKATA

Alhamdulillah penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT, yang telah melimpahkan rahmat, kasih sayang dan hidayahNya, sehingga penyusunan laporan akhir penelitian ini dapat di laksanakan. Salawat dan taslim semoga senantiasa tercurah kepada Nabi Muhammad SAW dan semoga akan sampai pada seluruh umatnya.

Laporaan akhir penelitian PPT ini dibuat untuk memenuhi persyaratan monitoring dan evaluasi (MONEV) yang diselenggarakan oleh SIMLITABMAS Ristek Dikti dan lembaga penelitian (LPPM) Universitas Negeri Gorontalo.

Pada kesempatan ini perkenankanlah penulis menyampaikan ucapan terima kasih yang tulus kepada yang terhormat:

1. Kementrian Ristek melalui Direktorat Pendidikan Tinggi yang telah membiayai dana penelitian hibah PPT *tahun ke 1* ini dapat dilaksanakan.
2. Rektor Universitas Negeri Gorontalo Prof Dr. Syamsu Qamar Badu, M.Pd., yang telah menyetujui melalui SK Penelitian
3. Dekan FMIPA UNG Prof. Dr. Evi Hulukati, M.Pd., yang mengesaahkan dan menyetujui sehingga dilaksanakan penelitian ini.
4. Ketua LPPM Universitas Negeri Gorontalo
5. Kepala Puskesmas Huangobotu Kecamatan Duingingi Kota Gorontalo
6. Kepala Desa Dutohe Barat atas partisipasinya pengumpulan masyarakat dalam pelaksanaan skrining dan intervensi

Terima kasih kami ucapkan kepada semua pihak yang tidak sempat di sebutkan satu persatu terutama responden yang secara sukarela bersedia menjadi sampel pada penelitian ini. Semoga Allah Arrahman dan Arrahim senantiasa melimpahkan rahmat, keberkatan serta ridho-Nya kepada kita semua, Amin. Semoga bermanfaat.

Gorontalo, 30 Oktober 2017

Tim Peneliti

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
RINGKASAN	iii
PRAKATA	iv
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL.....	vi
DAFTAR GAMBAR.....	vii
DAFTAR LAMPIRAN	viii
BAB 1. PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Permasalahan Penelitian	3
1.3. Rencana Target Capaian Tahunan5
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Tumbuhan Obat.....	.6
2.1.1 Ceplukan (<i>Physalis angulata</i> L)	10
2.1.2. Daun Salam (<i>Eugenia poliantha</i>).....	14
2.1.3 Sambiloto (<i>Andrographidis Folium</i>)	15
2.2 Diabetes Mellitus	20
2.3 Hasil Yang Telah Diperoleh Sebelumnya.....	26
2.4 Peta Jalannya Penelitian.....	27
BAB 3 TUJUAN DAN MANFAAT	28
3.1 Tujuan Penelitian	28
3.2 Manfaat Penelitian	28
BAB 4 METODE PENELITIAN	29
4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian.....	.29
4.2 Lokasi Penelitian.....	30
4.3 Diagram Alur Penelitian.....	30
4.4 Analisis Data	31
BAB 5 HASIL DAN LUARAN YANG DICAPAI	32
5.1 Hasil Penelitian	32
5.2 Luaran Yang Dicapai	36

BAB 6 RENCANA PENELITIAN TAHUN BERIKUTNYA.....	50
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN	51
7.1 Simpulan	51
6.2 Saran	52
DAFTAR PUSTAKA	53
LAMPIRAN-LAMPIRAN	54
- Instrument/ dokumentasi kegiatan	
- Personalia tenaga pelaksana penelitian beserta kualifikasinya	
- Artikel ilmiah	
- Produk penelitian	

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Penelitian yang Direncanakan dan Hasil yang Ditargetkan	5
Tabel 2. Penelitian lanjutan yang Direncanakan dan Hasil yang Ditargetkan...	6.
Tabel 3. Karakteristik Subyek Penelitian Penderita Diabetes Melitus Tipe 2...	31
Tabel 4. Distribusi Hasil Pengukuran KGDP, Uric Acid, Kolesterol Total, Tekanan Darah Pada Penderita DM Tipe 2 Setelah Pemberian Herbal Sambiloto dan Daun Salam	32
Tabel 5. Keluhan Subyektif Penderita DM Tipe 2 setelah Konsumsi Herbal Sambiloto dan Daun Salam	33
Tabel 6. Hasil Analisis Statistik Uji Paired Test Two Mean terhadap Subyek Penelitian Setelah Pemberian Kapsul Sambiloto	35
Tabel 7. Hasil Analisis Statistik Uji Paired Test Two Mean terhadap Subyek Penelitian Setelah Pemberian Kapsul Daun Salam	36

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 Tanaman Ceplukan (<i>Physalis minima</i> Lin).....	20
Gambar 2 Tanaman Daun Salam (<i>Eugenia polyantha</i>)	22
Gambar 3. Tanaman Sambiloto (<i>Andrographis paniculata</i> Nees)	25
Gambar 4. Peta Jalan (Road map) Penelitian	28
Gambar 5 . Disain <i>Crossover Doubled Blind Randomised Clinical Trial</i>	30

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Budaya pemanfaatan obat tradisional yang berasal dari tumbuhan telah dikenal masyarakat Gorontalo dari dulu dan dilaksanakan jauh sebelum pelayanan kesehatan formal dengan obat-obat modern. Sampai saat ini masyarakat masih mengakui dan memanfaatkan pelayanan dengan obat tradisional ini. Kondisi ini didukung oleh potensi wilayah di Propinsi Gorontalo yang masih memiliki wilayah hutan yang cukup luas yang ditumbuhi oleh beragam flora berupa tumbuhan obat yang berpotensi untuk dikembangkan lebih intensif seiring dengan pengobatan tradisional di Propinsi Gorontalo yang semakin berkembang.

Diabetes Mellitus (DM) merupakan penyakit degenerative yang jumlah penderitanya mencapai 239,3 juta di dunia (WHO, 2010). Tahun 2013 meningkat menjadi lebih dari 392 juta orang di dunia. Diperkirakan akan meningkat pada tahun 2035 menjadi 592 juta orang (WHO 2013). Indonesia menempati urutan ke empat di dunia setelah India, Cina, dan Rusia. Data Riset Kesehatan Daerah (Riskesdas) Propinsi Gorontalo tahun 2013 mencatat bahwa penderita diabetes mellitus mencapai 24.1% dari penduduk yang berjumlah 1,031.000 orang. Salah satu penyebabnya adalah perubahan gaya hidup masyarakat seperti kurangnya memperhatikan pola hidup sehat seperti mengkonsumsi gizi seimbang dan berolah raga yang cukup.

Dewasa ini banyak ditemui di masyarakat teknik pengobatan penyakit dengan memanfaatkan tumbuhan obat yang di peroleh lewat iklan dan jasa para penyehat tradisioanal (hattra), maupun secara kelompok atau mandiri berdasarkan cerita atau pengalaman orang lain. Tumbuhan obat ini ada yang digunakan dalam bentuk tunggal maupun kombinasi beberapa tumbuhan yang di olah menjadi ramuan atau ekstrak kering. Contoh dari tanaman obat tersebut seperti ceplukan, daun salam, sukun, biji mahoni, tapak darah dan sambiloto.

Hasil penelitian sebelumnya telah dilaporkan bahwa ada beberapa jenis dan ramuan tanaman obat yang berpotensi dapat menurunkan kadar glukosa darah menurut versi hattra (Ischak & Botutihe, 2015). Salah satu ramuan yang paling

banyak direkomendasikan oleh hattra adalah ramuan ceplukan yang terdiri dari campuran tumbuhan ceplukan (*Physalis angulata* L), daun salam (*Eugenia poliantha*) dan sambiloto (*Andrographidis Folium*).

Telah banyak dilakukan penelitian tentang pemanfaatan tanaman obat (uji pre klinis) terhadap hewan percobaan khususnya efek tanaman herbal ini terhadap penurunan kadar glukosa darah seperti yang di laporkan oleh Sediarsa dkk, (2013) bahwa fraksi kloroform herba ciplukan mempunyai efek antidiabetes dan mempunyai kandungan senyawa golongan asam lemak tidak jenuh, Aplysterylacetate dan alkaloid Nordextromethorphan. Ceplukan telah diketahui mengandung berbagai macam senyawa, antara lain adalah asam klorogenat, asam elaidat, asam sitrat, asam malat, tanin, kriptoxantin, fisalin, saponin, terpenoid, flavonoid, polifenol, alkaloid dan steroid (Sediarsa, dkk, 2008). Ceplukan digunakan masyarakat sebagai obat antidiabetes (Kardono, dkk, 2003). Pada penelitian sebelumnya pemberian herba ceplukan (*Physalis angulata* L) sebagai salah satu antioksidan potensial yang dapat menurunkan kadar gula darah dan memperbaiki profil lipid (Sulistyowati, 2013).

Penelitian pre klinik (uji khasiat dan uji toksisitas akut dan kronik) yang dilakukan Mahalul Azam dalam tim PT. Nyonya Meneer bekerjasama dengan BPPT (2005) menunjukkan bahwa ekstrak sambiloto (*Andrographidis Folium*) dapat menurunkan kadar gula darah pada hewan coba.(Shapiro K, 2002, Mahalul Azam, 2005). Dosis efektif campuran ekstrak yang memberikan khasiat sebagai penurun gula darah (antidiabetes) yang tidak berbeda bermakna dengan control positif, tolbutamid 9 mg/200 g BB, adalah 27 mg/ 200g BB, apabila dikonversikan pada manusia adalah 1,5 g/ 70 Kg BB. Sediaan uji dengan dosis 25,2 mg/200 g BB, 126 mg/ 200 g BB, 252 mg/ 200 g BB, 504 mg/ 200 g BB yang diberikan secara peroral sekali sehari, selama 4 bulan dinyatakan aman, tidak menyebabkan kelainan pada kimia darah dan hematologi tikus putih. Uji klinis fase I (Azam dkk, 2009) didapatkan hasil, yaitu: hasil pemeriksaan klinis, meliputi keluhan dan pemeriksaan fisik tidak didapatkan subjek yang mengalami kelainan dan gangguan dari sistem tubuhnya baik keadaan sebelum dan sesudah pemberian ekstrak daun angsana, pare, buncis dan sambiloto dosis 11, 22 dan 44 mg/kgBB, pada kelompok perlakuan ataupun kelompok kontrol, tidak ada perbedaan bermakna kadar SGPT darah pasca

pemberian ekstrak daun angšana, pare, buncis dan sambiloto dosis 11, 22 dan 44 mg/kgBB pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol ($p>0,05$), serta rata-rata dan kadar tertinggi SGPT sebelum dan sesudah perlakuan, pada kedua kelompok tidak melebihi ambang batas nilai normal, tidak ada perbedaan bermakna kadar kreatinin darah pasca pemberian ekstrak daun angšana, pare, buncis dan sambiloto dosis 11, 22 dan 44 mg/kgBB pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol ($p>0,05$), serta rata-rata dan kadar tertinggi kreatinin sebelum dan sesudah perlakuan, pada kedua kelompok tidak melebihi ambang batas nilai normal dan pada dosis 22mg/kgBB pada kelompok perlakuan tampak perbedaan kadar glukosa darah. Dari simpulan di atas dapat ditarik kesimpulan akhir, yaitu bahwa pemberian dosis tunggal ekstrak daun angšana, pare, buncis dan sambiloto dosis 11, 22 dan 44 mg/kgBB dinyatakan aman pada individu sehat dan mulai dosis 22mg/kgBB mulai menunjukkan efek hipoglikemik.

Penelitian pemanfaatan ekstrak daun salam juga dilaporkan bahwa ekstrak etanol daun salam dapat menurunkan kadar glukosa darah. Dosis 312,5 mg/kg BB dapat menurunkan sampai kadar rata-rata $77\pm 9,92$, sedangkan dosis 625 mg/kg BB adalah $64,4\pm 4,15$ dan dosis 1250 mg/kg BB adalah $71,2\pm 17,71$ mg/dL.(Dewi, dkk. 2013). Penelitian lain melaporkan bahwa ekstrak etanol daun salam dosis 2,62 mg/kg BB dan 5,24 mg/kg BB dapat menurunkan kadar glukosa darah puasa mencit jantan yang diinduksi dengan aloksan.(Hera, dkk 2005)

Berdasarkan latar belakang dan tingginya prevalensi penderita DM tipe II, mahalnnya biaya pengobatan yang saat ini tersedia, maraknnya sediaan kapsul secara komersial di pasaran serta adanya studi (preklinis) yang telah dilakukan dan menyimpulkan bahwa tanaman lokal seperti ceplukan, daun salam dan sambiloto berefek menurunkan kadar gula darah, maka diperlukan upaya untuk mengembangkan ramuan tanaman lokal tersebut sebagai herbal medisn yang berpotensi fitofarmaka dengan melakukan penelitian ini pada subyek penderita dengan diagnose Diabetes Melitus tipe 2.

1.2 Permasalahan

Permasalahan dalam penelitian ini adalah pemanfaatan tumbuhan obat sebagai antidiabetes oleh masyarakat baik secara tunggal maupun dalam bentuk

ramuan, memberikan suatu pertanyaan dimasyarakat akan efek khasiat dan kemanfaatannya. Oleh karena itu perlu dilakukan pengkajian terhadap pelayanan kesehatan yang dimanfaatkan oleh masyarakat yang belum diketahui secara pasti akan manfaat dan keamanannya. yang dirumuskan sebagai berikut:

- 1.2.1. Apakah tanaman lokal (ceplukan, daun salam, sambiloto) sebagai ramuan herbal medisn dapat menurunkan kadar glukosa darah pada penderita diabetes mellitus tipe 2.
- 1.2.2. Bagaimana karakteristik klinis pasien sebagai efek dari penggunaan ramuan herbal medisn sehingga dapat digunakan sebagai antidiabetes dalam penyembuhan diabetes mellitus tipe 2.

1.3. Urgensi Penelitian

Sejalan dengan meningkatnya pengetahuan dan kesadaran masyarakat mengenai kesehatan, saat ini penggunaan obat tradisional menjadi salah satu alternatif pilihan masyarakat. Disisi lain jangkauan pengobatan moderen semakin sulit dan tingginya harga obat kimia, maka bukan hal baru jika program nasional untuk kembali memanfaatkan bahan alam (*back to nature*) dengan menggunakan obat asli ramuan Indonesia menjadi bagian dari tujuan peningkatan derajat kesehatan masyarakat. Hal ini di dukung oleh kebijakan Program Nasional Pengembangan Obat Bahan Alam adalah menetapkan target untuk menjadikan Indonesia sebagai produsen nomor satu di dunia dalam industri obat berbasis bahan alami pada tahun 2020 (Departemen Pertanian, 2004).

Meningkatnya prevalensi penderita DM tipe II ini membawa konsekuensi pada tingginya kebutuhan obat untuk menurunkan kadar glukosa darah pada penderita DM. Saat ini tidak kurang terdapat 100 perusahaan farmasi asing yang berperan memproduksi obat hipoglikemik oral (OHO) masuk ke Indonesia. OHO yang diproduksi oleh perusahaan farmasi ini mempunyai kelemahan, yaitu biaya/harga yang tinggi, terutama pada produk yang baru.

Pemanfaatan tumbuhan obat khusus untuk pengobatan diabetes mellitus atau dikenal di masyarakat sebagai penyakit gula darah baik secara tunggal maupun dalam bentuk ramuan memberikan suatu pertanyaan dimasyarakat akan efek kemanfaatannya. Di sisi lain jumlah penderita pada tahun 2014 (Data Dikes

Propinsi Gorontalo) mencapai 24.1%. Mahalnya obat-obatan antidiabetes yang produksinya terbatas, memungkinkan masyarakat ekonomi lemah sulit untuk memperoleh proses penyembuhan. Maraknya obat-obatan herbal secara komersial yang dijual dipasaran dan dibuat dibawah standar mutu farmakologi. Oleh karena itu perlu dilakukan pengkajian/penelitian/pengujian terhadap pelayanan kesehatan yang sedang buming dimanfaatkan oleh masyarakat khususnya ramuan tanaman obat yang digunakan oleh penyehat tradisional (hattra) untuk pengobatan diabetes mellitus yang belum diketahui secara pasti akan manfaat dan keamanannya. Salah satu ramuan yang banyak digunakan dan direkomendasikan oleh penyehat tradisional (hattra) melalui observasi klinis awal (hasil penelitian sebelumnya) adalah ramuan yang terbuat dari campuran tanaman/tumbuhan lokal yakni ceplukan, daun salam dan sambiloto. Berdasarkan hal ini maka dilakukan penelitian ujian klinis terhadap pemanfaatan tanaman lokal ini sebagai ramuan herbal medisn untuk membantu menurunkan kadar glukosa darah pada kasus diabetes mellitus tipe 2.

1.4 Penelitian yang Diusulkan dan Hasil yang Ditargetkan

Penelitian yang diusulkan dan hasil yang ditargetkan, sebagaimana disajikan pada tabel berikut:

Tabel 1

Penelitian yang Direncanakan dan Hasil yang Ditargetkan

Judul Penelitian	Usulan Tahun	Fokus Kegiatan Penelitian	Hasil yang Ditargetkan
Pengembangan Tanaman Lokal (Ceplukan, Daun Salam, Sambiloto) sebagai Ramuan Herbal Medisin untuk Menurunkan Kadar Glukosa Darah Pada Kasus Diabetes Mellitus Tipe 2	2017	Riset Pengembangan standarisasi mutu/kualitas ramuan lokal (ceplukan, daun salam, sambiloto) sebagai fitofarmaka Riset ini untuk mengintegrasikan pengujian produk yang diuji/divalidasi terbatas di laboratorium (TKT-3)	Produk ramuan tanaman lokal (ceplukan, daun salam, sambiloto) dapat dijadikan sebagai herbal medisin yang teruji mutu dan kualitasnya dapat menurunkan kadar glukosa darah pada kasus diabetes melitus tipe 2 dengan parameter uji yang meliputi: (1) Kadar GD2JPP (2) Profil kimia darah dan hematologi (3) Karakteristik penderita (4) Rekam konsumsi (5).BMI/BMR (6) Fitokimia Produk Ramuan
	2018	Riset implementasi Riset ini untuk menguji potensi produk ramuan (ceplukan, daun salam dan sambiloto) dengan metode yang berbeda yakni uji klinis fase III dengan disain <i>cross over doubled blind RCT design</i> pada penderita diabetes mellitus tipe 2 (TKT-4)	Produk ramuan tanaman lokal (ceplukan, daun salam, sambiloto) dapat dijadikan sebagai herbal medisin yang teruji mutu dan kualitasnya dapat menurunkan kadar glukosa darah pada kasus DMT2 yang meliputi: (1) HbAs+ (2) GD2JPP dan Kadar SGPT SGOT (3) Kadar mikro albumin urin (4) Keluhan Gastrointestinal (5) Fungsi Ginjal kreatinin (6) BMI/BMR, Keluhan subyektif lain

1.5 Penelitian Berikutnya dan Hasil yang Diharapkan

Penelitian yang direncanakan dan hasil yang ditargetkan dapat

dideskripsikan pada tabel berikut:

Tabel 2

Penelitian Lanjutan dan Hasil yang Ditargetkan

Judul Penelitian	Tahun	Fokus Penelitian	Hasil yang Diharapkan
Implementasi Pengembangan <i>Techno-Industrial Cluster</i> Tanaman Lokal (Ceplukan, Daun Salam, Sambiloto) sebagai Ramuan Herbal Medisin untuk Menurunkan Kadar Glukosa Darah Pada Kasus Diabetes Mellitus Tipe 2 (Hibah Strategi Nasional)	2019	Riset pengembangan untuk menguji produk ramuan terstandarisasi sebagai fitofarmaka (TKT-4-5) pada fase III <i>multi center</i>	Produk ramuan (ceplukan, daun salam dan sambiloto) dijadikan sebagai fitofarmaka. Dampak dan upaya selanjutnya diharapkan dapat memberikan peningkatan peran serta dan pemberdayaan petani binaan dalam proses produksi.

BAB 2. **TINJAUAN PUSTAKA**

2.1 Tanaman Obat

Tanaman obat adalah sejenis tumbuhan liar atau yang sengaja di tanam oleh masyarakat dan ditengarai memiliki khasiat dapat menyembuhkan gejala penyakit. Masyarakat pada umumnya memanfaatkan Tanaman Obat Keluarga (TOGA) sebagai kebun tanaman obat atau bahan obat khususnya obat yang berasal dari tumbuh-tumbuhan yang semuanya berasal tanaman lokal. Budidaya TOGA dapat memacu usaha kecil dan menengah di bidang obat-obatan herbal sekalipun dilakukan secara individual. Setiap keluarga dapat membudidayakan tanaman obat secara mandiri dan memanfaatkannya, sehingga akan terwujud prinsip kemandirian dalam pengobatan keluarga.

Bahan ramuan yang dipilih untuk mengatasi penyakit/gejala penyakit yang diderita oleh masyarakat berasal bahan-bahan yang mudah didapat serta didapatkan dan banyak dikenal oleh masyarakat. Hal yang perlu diperhatikan dalam pemeliharaan kesehatan mandiri memanfaatkan TOGA sebagai berikut :

1. Bahan ramuan tanaman obat yang dipergunakan harus bahan yang masih segar dan dicuci terlebih dahulu. Dalam memilih bahan ramuan tanaman obat, seperti akar, rimpang, umbi, kulit batang, batang kayu, daun, bunga, buah atau seluruh tanaman (herbal) harus memperhatikan :
 - a. Warna yang cerah
 - b. Telah tua/matang/masak sempurna dan dalam keadaan segar, buah tidak keriput, kulit batang tidak retak.
 - c. Masih dalam keadaan utuh dan tidak rusak (oleh serangan ulat atau hama dan penyakit tanaman lainnya)
 - d. Tidak terserang hama dan penyakit, tidak bercendawan/berjamur atau akar yang berlumut
 - e. Tidak memilih buah, daun, bunga, kulit, umbi yang telah berubah warna dan layu
2. Air yang digunakan untuk mencuci/membersihkan bahan dan pembuatan ramuan tanaman obat adalah air minum atau air bersih.

3. Peralatan yang digunakan untuk membuat ramuan tanaman obat, sebaiknya menggunakan :

Periuk (kuali) dari tanah liat atau panci dari bahan gelas/kaa, email atau stainless steel, pisau atau spatula/pengaduk yang terbuat dari bahan kayu, dan saringan dari bahan kain, plastik atau nilon.

4. Ukuran dan takaran :

menggunakan bahan dengan takaran yang tepat misalnya: 1 gelas = 200cc, 1 cangkir = 100cc atau secukupnya = sesuai kebutuhan.

5. Meramu adalah proses mencampurkan bahan-bahan tanaman obat yang menggunakan tangan dan atau alat pencampur. Untuk itu sebelum meramu bahan tanaman obat, hendaknya memperhatikan hal-hal berikut : Mencuci tangan sampai bersih, siapkan bahan baku yang telah dipilih, ramuan disimpan/diletakkan pada tempat yang bersih

6. Cara pembuatan ramuan yang direbus/digodok :

Merebus bahan ramuan tanaman obat dengan menggunakan api kecil, menggunakan alat-alat yang bersih, direbus hingga airnya menyusut menjadi separuh, misalnya air 2 gelas menjadi 1 gelas.

7. Pemanfaatan tanaman obat untuk kesehatan, antara lain :

a. Meningkatkan kualitas kesehatan (peningkatan daya tahan tubuh/stamina)

b. Mencegah timbulnya gangguan penyakit yang beresiko, yaitu kondisi/penyakit tertentu pada seorang yang dapat memperburuk kesehatannya namun tidak memberikan gejala

c. Mengatasi gejala/gangguan penyakit umum/tertentu, yaitu untuk pengobatan gangguan kesehatan keluarga.

8. Aturan pemakaiannya adalah cara penggunaan sesuai kebutuhan dengan memperhatikan petunjuk yang diberikan. Aturan pakai harus ditepati dan disesuaikan dengan umur pemakaiannya.

Pengobatan tradisional secara luas telah digunakan di seluruh dunia. Pada konferensi internasional tentang pengobatan tradisional untuk negaranegara Asia Tenggara pada bulan Februari 2013, terbukti obat tradisional memiliki kualitas, aman, dan efisien. Diharapkan semua orang memiliki akses ke pengobatan. Banyak

obat-obatan herbal, pengobatan tradisional dan praktik tradisional. Tiga hal ini merupakan sumber utama dari pengobatan kesehatan dan kadang-kadang satu-satunya sumber pengobatan bagi jutaan orang. Pengobatan tradisional ini adalah pengobatan yang dekat dengan rumah, mudah diakses, dan terjangkau. Hal ini juga diterima secara budaya dan dipercaya oleh banyak orang. Keterjangkauan kebanyakan obat tradisional membuat mereka semua lebih tertarik pada obat tradisional saat melonjaknya biaya kesehatan dan bisa menghemat biaya.

2.2 Ceplukan atau Tomat Hutan (*Physalis minina* Linn)

Tomat hutan atau yang di kenal dengan Herba Ciplukan dengan nama daerah Gorontalo *Hulopao*. Merupakan tumbuhan liar, berupa semak / perdu, memiliki tinggi mencapai satu meter, bunga berwarna kuning, buah berbentuk bulat dan berwarna hijau kekuningan atau coklat. Ciplukan mengandung antioksidan flavonoid, polifenol, dan tannin. Seluruh bagian tanaman ini oleh masyarakat dijadikan obat berbagai macam penyakit, termasuk DM penderita yang rentan akan menyebabkan kerusakan jaringan (*oxidative damage*) (Hendromartono, 2001).



Gambar 1. Ceplukan (*Physalis minina* Linn.)

Herba Ciplukan (*Physalis minina* Linn.) mengandung polifenol, tannin dan flavonoid yang berefek antioksidan. Polifenol sebagai antioksidan dapat mengurangi dampak negatif terhadap sel-sel β pankreas, sehingga fungsi sel-sel β pancreas sebagai penghasil insulin dapat membaik, sedangkan tannin akan berikatan dengan protein sehingga mengganggu penyerapan glukosa. Kemudian di usus, tannin akan dipecah oleh flora usus dan lalu bekerja sebagai antioksidan. Flavonoid sebagai antioksidan akan menyumbangkan atom hidrogen dan bereaksi dengan radikal bebas untuk mencegah dan memutuskan reaksi radikal bebas yang

berantai dengan cara menurunkan reaktivitasnya (Accurso, 2008). Aktivitas kandungan Ciplukan ini diduga dapat memperbaiki fungsi sel beta pankreas, sehingga terjadi penurunan kadar glukosa darah pada pasien diabetes mellitus

2.2..Daun Salam (*Eugenia poliantha*)

Salam adalah nama tumbuhan yang merupakan penghasil rempah dan merupakan salah satu tanaman obat yang ada di Indonesia. Secara ilmiah, daun salam bernama *Eugenia polyantha* wighdan memiliki nama ilmiah lain, yaitu *Syzygium polyantha* wight, dan *Eugenia lucidula* miq.

Adapun klasifikasi tumbuhan daun salam menurut Van Steenis , 2003 sebagai berikut :

Kingdom	: Plantae
Superdivisi	: Spermatophyta
Class	: Dicotyledonae
Ordo	: Myrtales
Family	: Myrtaceae
Spesies	: <i>Syzygium polyanthum</i>

Tanaman salam tumbuh pada ketinggian 5 meter sampai 1.000 meter diatas permukaan air laut. Bunga tanaman salam kebanyakan adalah bunga banci dengan kelopak dan mahkota dengan masing – masing terdiri atas 4 – 5 daun kelopak dan jumlah daun mahkota yang sama, kadang – kadang berlekatan. Bunganya memiliki banyak benang sari, kadang – kadang berkelopak berhadapan dengan daun – daun mahkota. Daun salam memiliki bentuk daun yang lonjong sampai elip atau bundar telur sungsang dalam pangkal lancip, sedangkan ujungnya tumpul dengan panjang 50 mm sampai 150 mm, lebar 35 mm sampai 65 mm dan terdapat 6 – 10 urat daun lateral. Panjang tangkai daun 5mm sampai 12 mm. 8Pohon salam ditanam untuk diambil daunnya dan digunakan untuk bumbu masakan atau pengobatan, sedangkan kulit pohonnya digunakan untuk bahan pewarna jala atau anyaman bambu.

Daun salam adalah tanaman obat asli Indonesia yang banyak digunakan oleh masyarakat untuk menurunkan kolesterol, kencing manis, hipertensi, gastritis, dan diare. Selain itu, daun salam diketahui mengandung flavonoid, selenium,

vitamin A, vitamin C, dan vitamin E yang berfungsi sebagai antioksidan. Daun salam juga mengandung tannin, saponin, dan niacin.



Gambar 2. Daun Salam (*Eugenia poliantha*)

Masjhoer (2001) melaporkan bahwa uji klinik ekstrak etanol terstandarisasi dari campuran herba Sambiloto (*andrographis paniculata*) dan Daun Salam (*syzigium polyantha*) sebagai Anti Diabetes menunjukan perbedaan bermakna antara kadar gula darah kelompok kontrol dengan kelompok ekstrak uji D2 (0,065 g ekstrak/kg BB) 45 menit setelah pemberian glukosa. Hal ini menunjukan bahwa ekstrak memiliki efek hipoglikemik.

2.3. Sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees)

Sambiloto dikenal sebagai “King of Bitter “ bukan tumbuhan asli Indonesia tetapi di duga berasal dari India. Kandungan kimia dan zat aktif daun sambiloto mengandung; saponin, flavonoid,

Dan tannin. Kandungan kimia daun dan cabang sambiloto mengandung; diterpen lakton terdiri dari *deoksi andrografolid*, *andrographolid* (zat pahit), *neo andrografolid*, *14-deoksi-11, 12-didehydroandrografolid*, dan *hemoandrografolid* (Akbar, 2011), komponen utamanya adalah *andrografolid*. Merupakan zat aktif paling banyak dari tanaman, sudah diisolasi dalam bentuk murni dan menunjukkan berbagai aktivitas farmakologi. Zat aktif ini dapat ditentukan secara gravimetric atau dengan HPLC.

Herba Sambiloto dipercaya memiliki efek hipoglikemik pada hewan coba namun belum banyak digunakan dalam pengobatan sebagai antidiabetes di

Indonesia. Penelitian lain membuktikan mekanisme kerja rebusan daun sambiloto ditetaskan pada cell lines BRID-BD 11 sebagai insulin sekretagog. Sambiloto terbukti mampu meningkatkan sekresi insulin fase cepat dan fase lambat pada cell lines baik yang mengandung glukosa tinggi maupun tanpa , bahkan lebih kuat dari efek insulinotrofik glibenklamid pada cell lines BRID-BD 11. Hasil penelitian di atas dilakukan sebagai terapi tambahan pada penyandang DM tipe 2.



Gambar 3. Sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees)

Klasifikasi tanaman sambiloto (*Andrographis Paniculata* Nees)

Divisi : Spermatophyta.

Sub Divisi : Angiospermae.

Kelas : Dicotyledonae.

Ordo : Solanaceae

Famili : Acanthaceae.

Genus : *Andrographis*

Spesies : *Andrographis Paniculata* Nees.

Deskripsi Tanaman dan Simplisia Tanaman: *Andrographis paniculata* Nees merupakan herba dengan tinggi 40 - 90 cm, bercabang banyak dengan letak cabang saling berlawanan. Daun tunggal berbentuk bulat telur terletak bersilang berhadapan, pangkal dan ujung daun runcing dan tepi rata. Bunga majemuk berbentuk tandan, terletak di ketiak daun dan ujung batang. Kelopak bunga berbentuk lanset, berjumlah lima dengan pangkal berlekatan, berwarna hijau. Buah berbentuk kotak, berujung runcing, bagian tengah bersalur, buah muda berwarna hijau dan setelah tua berwarna hitam. Biji berukuran kecil berwarna hitam, pada

waktu muda berwarna putih kotor dan setelah tua berwarna cokelat. Simplisia: *Andrographis paniculatae* Herba adalah bagian di atas tanah dari tanaman *Andrographis paniculata* Nees. Simplisia tidak berbau, rasa sangat pahit. Batang tidak berambut, persegi empat, batang bagian atas seringkali dengan sudut agak berusuk. Daun bersilang berhadapan, umumnya terlepas dari batang, bentuk lanset sampai bentuk lidah tombak. Permukaan atas berwarna hijau tua atau hijau kecoklatan, permukaan bawah berwarna hijau pucat. Permukaan kulit luar buah berwarna hijau tua sampai hijau kecoklatan. Habitat Tumbuh liar di tempat terbuka, seperti di kebun, tepi sungai, tanah kosong yang agak lembab, atau di pekarangan. Tumbuh di dataran rendah sampai ketinggian 700 m dpi. Seringkali tumbuh berkelompok. Tanaman ini tumbuh di daerah panas di daerah Asia dengan iklim tropik dan sub tropik seperti di India, semenanjung Malaya dan Indonesia.

Sinonim *Andrographis susspathulata* C.B. Clarke., *Justicia paniculata* Burm.f., *Justicia stricta* Lamk., *Justicia latebrosa* Russ.2)

Nama Daerah: Pepaitan (Sumatera), ampadu (Melayu); Jawa: Ki oray, ki peurat, takilo (Sunda); bidara, sadilata, sambilata, sambiloto, takila (Jawa).

Nama Asing Bidara (Malaysia), fathalaicon (Thailand), king of bitters (Inggris), kirata, mahatitka (India), chuan xin lian, yi jian xi, lan he lian (China).1,2)

Kandungan Kimia: Akar mengandung andrografen, andrografolida, apigenin 7,4'-dimetil eter, 5-hidroksi-2,3,7,8-tetrametoksiflavon, (dl)-5-hidroksi-7,8-dimetoksiflavon, 5-hidroksi-dimetoksimono-O-metilwightin, panikolin- asitosterol, 2',5-dihidroksi-7,8-dimetoksiflavon-2'-O-a(D)-glukosida, 3a-hidroksi-5stigmasta-9(11),22(23)-diena, glukosida flavanon, andrografidin B, C, D, E dan F. Batang mengandung andrografisida, andrografolida, deoksiandrografisida, 14-deoksi-andrografisida, 14deoksiandrografolida, 14-deoksi-11,12-didehidroandrografolida, 3,4-dideoksiandrografolida, neoandrografolida. Seluruh bagian tanaman mengandung andrografolida, 2-cis-6-trans farnesol, 14-deoksiandrografolida, 11,12-didehidro-14-deoksiandrografolida, neoandrografolida, 2-trans-6-trans farnesol, deoxyandrografolida-1 9 S-D-glukosida, 14-deoksi-11- dehidroandografolida, 14-deoksi-11-oksoandrografolida, 5-hidroksi-7,8,2,v3,-tetra-metoksiflavon, panikulida-A, panikulida-B, panikulida-C.

Daun mengandung andrografolida, asam kafeat, asam klorogenat, dehidroandrografolida, deoksiandrografolida, deoksiandrografolida-20-a-D-glukopiranosida, 14-deoksi-11,12-didehidroandrografolida, 3,5-dikafeoil-d- asam kuinat, neoandrografolida, ninandrografolida, panikulida A, B, C.

Efek Farmakologi: Pemberian secara intragastrik ekstrak etanol herba sambiloto (dosis 500 mg/kg BB) pada tikus yang diinduksi demam oleh ragi memiliki aktivitas antipiretik. Aktivitas ini sama efektifnya dengan pemberian aspirin dosis 200 mg/kg BB dan tidak ada efek toksik yang terlihat sampai dosis pemberian 600 mg/kg BB. Pemberian andrografolida secara intragastrik (dosis 100 mg/kg BB) pada tikus yang diinduksi demam oleh ragi juga memiliki aktivitas antipiretik. Aktivitas ini juga ditunjukkan pada pemberian deoksiandrografolida, andrografolida, neoandrografolida atau 11,12-didehidro-14-deoksiandrografolida dosis 100 mg/kg BB pada mencit, tikus, atau kelinci yang terinduksi demam oleh 2,4-dinitrofenol atau endotoksin.

Indikasi : membantu meredakan demam Kontraindikasi Ibu hamil, ibu menyusui dan penderita yang alergi terhadap tanaman Acanthaceae dilarang menggunakan herba ini karena dapat menimbulkan reaksi anafilaksis.

Efek yang Tidak Diinginkan : Penggunaan dosis tinggi dapat menyebabkan perut tidak enak, muntah, mual dan kehilangan selera makan karena rasa pahit dari andrographolide, sedangkan pada wanita dapat menyebabkan efek antifertilitas. Pernah dilaporkan dapat menimbulkan gatal-gatal (kaligata / urtikaria) dan bengkak pada mata setelah minum rebusan sambiloto.

Interaksi: Hindari penggunaan jangka panjang bersamaan dengan obat immunosupresan.6) Hati-hati pada pasien kardiovaskular, jika mengkonsumsi bersamaan dengan obat antiplatelet atau antikoagulan karena sambiloto dapat menghambat agregasi platelet. Penggunaan herba sambiloto dalam kombinasi dengan daun salam menurut data etnofarmakologi dapat memberikan hasil lebih baik berupa penurunan kadar gula darah yang lebih stabil.

Toksisitas LD50 andrographolide dan turunannya adalah 13,4 g/kg untuk pemberian oral sedangkan ekstrak sambiloto mengandung \pm 4% andrographolide sehingga dapat disimpulkan LD50 ekstrak sambiloto adalah 335 g/kg. Hasil uji

aktivitas SGOT, SGPT dan kadar kreatinin pada serum hewan uji setelah pemberian selama dua bulan dengan dosis sampai 5 x dosis lazim tidak menunjukkan adanya perbedaan bermakna. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak uji tidak memiliki toksisitas sub kronik terhadap fungsi hati dan ginjal hewan uji. Uji pengaruh teratogenik terhadap mencit tidak menunjukkan adanya kelainan morfologi janin mencit sampai dengan dosis lima kali dosis lazim.8) Pada kelinci yang diberikan andrografolida i.v (10 mg/kg BB), tidak ada kelainan kardiovaskular.9) Pada tes yang lain, tikus atau kelinci diberikan 1 g/kg BB andrographolide atau neoandrografolida secara oral selama 7 hari, tidak menimbulkan kelainan pada organ tubuh.

Penyiapan dan Dosis Sambiloto segar sebanyak 10 -15 g direbus dengan 2 gelas air sampai tersisa 1 gelas. Dinginkan, saring, tambah madu secukupnya, minum sekaligus. Lakukan 3 kali sehari.12)

Penyimpanan disimpan di tempat yang terlindung dari cahaya dan wadah tertutup rapat.

2.2 Diabetes Mellitus (DM)

2.2.1 Definisi

Diabetes adalah suatu penyakit karena tubuh tidak mampu mengendalikan jumlah gula, atau glukosa dalam aliran darah. Ini menyebabkan hiperglikemia, suatu keadaan gula darah yang tingginya sudah membahayakan (Setiabudi, 2008) Faktor utama pada diabetes ialah insulin, suatu hormon yang dihasilkan oleh kelompok sel beta di pankreas. Insulin memberi sinyal kepada sel tubuh agar menyerap glukosa. Insulin, bekerja dengan hormon pankreas lain yang disebut glukagon, juga mengendalikan jumlah glukosa dalam darah. Apabila tubuh menghasilkan terlampau sedikit insulin atau jika sel tubuh tidak menanggapi insulin dengan tepat terjadilah diabetes (Setiabudi, 2008)

2.2.2. Etiologi

Penyebab diabetes mellitus sampai sekarang belum diketahui dengan pasti tetapi umumnya diketahui karena kekurangan insulin adalah penyebab utama dan faktor herediter memegang peranan penting.

a. Insulin Dependent Diabetes Mellitus (IDDM)

Sering terjadi pada usia sebelum 30 tahun. Biasanya juga disebut Juvenile Diabetes, yang gangguan ini ditandai dengan adanya hiperglikemia (meningkatnya kadar gula darah) (Bare&Suzanne,2002).

Faktor genetik dan lingkungan merupakan faktor pencetus IDDM. Oleh karena itu insiden lebih tinggi atau adanya infeksi virus (dari lingkungan) misalnya coxsackievirus B dan streptococcus sehingga pengaruh lingkungan dipercaya mempunyai peranan dalam terjadinya DM (Bare & Suzanne, 2002). Virus atau mikroorganisme akan menyerang pulau – pulau langerhans pankreas, yang membuat kehilangan produksi insulin. Dapat pula akibat respon autoimmune, dimana antibody sendiri akan menyerang sel beta pankreas. Faktor herediter, juga dipercaya memainkan peran munculnya penyakit ini (Bare & Suzanne, 2002)

b. Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus (NIDDM)

Virus dan kuman leukosit antigen tidak nampak memainkan peran terjadinya NIDDM. Faktor herediter memainkan peran yang sangat besar. Riset melaporkan bahwa obesitas salah satu faktor determinan terjadinya NIDDM sekitar 80% klien NIDDM adalah kegemukan. Overweight membutuhkan banyak insulin untuk metabolisme. Terjadinya hiperglikemia disaat pankreas tidak cukup menghasilkan insulin sesuai kebutuhan tubuh atau saat jumlah reseptor insulin menurun atau mengalami gangguan. Faktor resiko dapat dijumpai pada klien dengan riwayat keluarga menderita DM adalah resiko yang besar. Pencegahan utama NIDDM adalah mempertahankan berat badan ideal. Pencegahan sekunder berupa program penurunan berat badan, olah raga dan diet. Oleh karena DM tidak selalu dapat dicegah maka sebaiknya sudah dideteksi pada tahap awal tanda-tanda atau gejala yang ditemukan adalah kegemukan, perasaan haus yang berlebihan, lapar, diuresis dan kehilangan berat badan, bayi lahir lebih dari berat badan normal, memiliki riwayat keluarga DM, usia diatas 40 tahun, bila ditemukan peningkatan gula darah (Bare & Suzanne, 2002)

2.2.3. Epidemiologi

Menurut data terkini dari International Diabetes Federation (IDF), seramai 285 juta orang di seluruh dunia menghidap diabetes. Angka ini dikemukakan pada 20th World Diabetes Congress di Montreal, Canada. Hanya di asia tenggara saja sebanyak 59 juta orang menghidap diabetes. Indonesia merupakan salah satu

negara dengan kasus diabetes yang paling tinggi yaitu sebanyak 7 juta orang (*International Diabetes Federation*, 2008) Menurut data Badan Kesehatan Dunia (WHO), Indonesia menempati urutan ke-4 terbesar dalam jumlah penderita Diabetes Melitus (DM). Sementara di Gorontalo merupakan penyakit dengan penderita terbanyak, yang terus mengalami peningkatan jumlahnya, jika dibanding dengan jumlah pasien Penyakit Jantung Koroner atau yang lainnya. Dengan makin majunya keadaan sosio ekonomi masyarakat Indonesia serta pelayanan kesehatan yang makin baik dan merata, diperkirakan tingkat kejadian penyakit diabetes mellitus (DM) akan makin meningkat. Penyakit ini dapat menyerang segala lapisan umur dan sosio ekonomi. Dari berbagai penelitian epidemiologis di Indonesia di dapatkan prevalensi sebesar 1,5-2,3 % pada penduduk usia lebih besar dari 15 tahun. Pada suatu penelitian di Manado didapatkan prevalensi 6,1 %. Penelitian di Jakarta pada tahun 2003 menunjukkan prevalensi 5,7% (Hiswani, 2010). Melihat pola pertambahan penduduk saat ini diperkirakan pada tahun 2020 nanti akan ada sejumlah 178 juta penduduk berusia di atas 20 tahun dan dengan asumsi prevalensi Diabetes Mellitus sebesar 2 %, akan didapatkan 3,56 juta pasien Diabetes Mellitus, suatu jumlah yang besar untuk dapat ditangani sendiri oleh para ahli DM (Alarcon-Aguilar et al. 2006).

2.2.4. Faktor Resiko

Kedua orang tuanya pernah menderita DM. Pernah mengalami gangguan toleransi glukosa kemudian normal kembali. Pernah melahirkan bayi dengan berat lahir lebih dari 4 kilogram.

2.2.5. Klasifikasi

American Diabetis Association (ADA) memperkenalkan sistem klasifikasi berbasis etiologi dan kriteria diagnosa untuk diabetes yang diperbaharui pada tahun 2010. Sistem klasifikasi ini mengelaskan tipe diabetes, antaranya : 1.Diabetes Mellitus Tipe 1 (IDDM) 2.Diabetes Mellitus Tipe 2 (NIDDM) 3.Diabetes Autoimun Fase Laten 4.*Maturity-Onset diabetes of youth* 5.Lain-lain sebab. (Barclay L, 2010)

2.2.6. Patofisiologi

a. DM Tipe I

Pada Diabetes tipe I terdapat ketidak mampuan pankreas menghasilkan insulin karena hancurnya sel-sel beta pulau langerhans. Dalam hal ini menimbulkan hiperglikemia puasa dan hiperglikemia post prandial (Corwin, 2000). Dengan tingginya konsentrasi glukosa dalam darah, maka akan muncul glukosuria (glukosa dalam darah) dan ekskresi ini akan disertai pengeluaran cairan dan elektrolit yang berlebihan (diuresis osmotik) sehingga pasien akan mengalami peningkatan dalam berkemih (poliuria) dan rasa haus (polidipsia). Defisiensi insulin juga mengganggu metabolisme protein dan lemak sehingga terjadi penurunan berat badan akan muncul gejala peningkatan selera makan (polifagia). Akibat yang lain yaitu terjadinya proses glikogenolisis (pemecahan glukosa yang disimpan) dan glukoneogenesis tanpa hambatan sehingga efeknya berupa pemecahan lemak dan terjadi peningkatan keton yang dapat mengganggu keseimbangan asam basa dan mengarah terjadinya ketoasidosis (Alarcon-Aguilar et al. 2006).

b. DM Tipe II

Terdapat dua masalah utama pada DM Tipe II yaitu resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin. Normalnya insulin akan berkaitan pada reseptor kurang dan meskipun kadar insulin tinggi dalam darah tetap saja glukosa tidak dapat masuk kedalam sel sehingga sel akan kekurangan glukosa (Corwin, 2000). Mekanisme inilah yang dikatakan sebagai resistensi insulin. Untuk mengatasi resistensi insulin dan mencegah terbentuknya glukosa dalam darah yang berlebihan maka harus terdapat peningkatan jumlah insulin yang disekresikan. Namun demikian jika sel-sel beta tidak mampu mengimbanginya maka kadar glukosa akan meningkat dan terjadilah DM tipe II (Corwin, 2000). Manifestasi klinisnya berupa poliuria, polidipsia, poliphagia dan penurunan berat badan. Karena glukosa tidak dapat di transport kedalam sel maka sel kekurangan cairan dan tidak mampu mengadakan metabolisme, akibat dari itu maka sel akan menciut, sehingga seluruh jaringan terutama otot mengalami atrofikan penurunan secara otomatis atau e. Malaise atau kelemahan (Alarcon-Aguilar et al. 2006).

2.2.7. Diagnosa

Kriteria untuk diagnosis termasuk pengukuran kadar A1c hemoglobin (HbA1c), kadar glukosa darah sewaktu atau puasa, atau hasil dari pengujian

toleransi glukosa oral. *The American Diabetes Association* mendefinisikan diabetes mempunyai dua kemungkinan yaitu pada pengukuran kadar glukosa darah puasa, ia menunjukkan bacaan sebanyak minimal 126 mg / dL setelah puasa selama 8 jam. Kriteria lainnya adalah kadar glukosa darah sewaktu minimal 200 mg / dL dengan adanya kelainan berupa poliuria, polidipsia, penurunan berat badan, kelelahan, atau gejala karakteristik lain dari diabetes. Pengujian kadar glukosa sewaktu dapat digunakan untuk skrining dan diagnosis, namun sensitivitas hanyalah 39% hingga 55% (Barclay,2010). Uji diagnostik yang utama untuk diabetes adalah tes toleransi glukosa oral, di mana pasien akan diminta untuk berpuasa selama 8 jam dan kemudian ditambah dengan beban 75 g glukosa. Diagnosis terhadap diabetes akan ditegakkan sekiranya kadar glukosa darah melebihi 209 mg / dL. Selain itu, kadar glukosa darah puasa dianggap abnormal sekiranya berkisar antara 140-209 mg / dL selepas 2 jam mengambil beban glukosa. American Diabetes Association mendefinisikan terdapat gangguan pada kadar glukosa darah puasa sekiranya KGD diantara 100-125 mg / dL (Barclay,2010). Pengujian tingkat HbA1c, yang tidak memerlukan puasa sangat berguna baik untuk diagnosis atau skrining. Diabetes dapat didiagnosa sekiranya kadar HbA1c adalah minimum 6,5% pada 2 pemeriksaan yang terpisah. hasil uji sensitivitas yang rendah dan terdapat perbedaan pada interpretasi mengikut ras, ada tidaknya anemia, dan pada penggunaan obat-obatan yang tertentu (Barclay L,2010).

Penggunaan obat kimia sintetik sebagai penurun kadar glukosa darah diantaranya glibenklamid dan metformin. Mekanisme penggunaan obat ini dapat dijelaskan sebagai berikut: mekanisme interaksi obat memberikan efek potensiasi glibenklamid dalam menurunkan kadar glukosa darah. Glibenklamid bekerja dengan merangsang sekresi insulin dari granul sel-sel beta Langerhans pankreas. Rangsangannya melalui interaksi dengan ATP-sensitive K channel pada membran sel-sel beta yang menimbulkan depolarisasi membran dan keadaan ini akan membuka kanal Ca. Dengan membukanya kanal Ca maka ion Ca⁺⁺ akan masuk sel-beta, merangsang granula yang berisi insulin dan akan terjadi sekresi insulin.

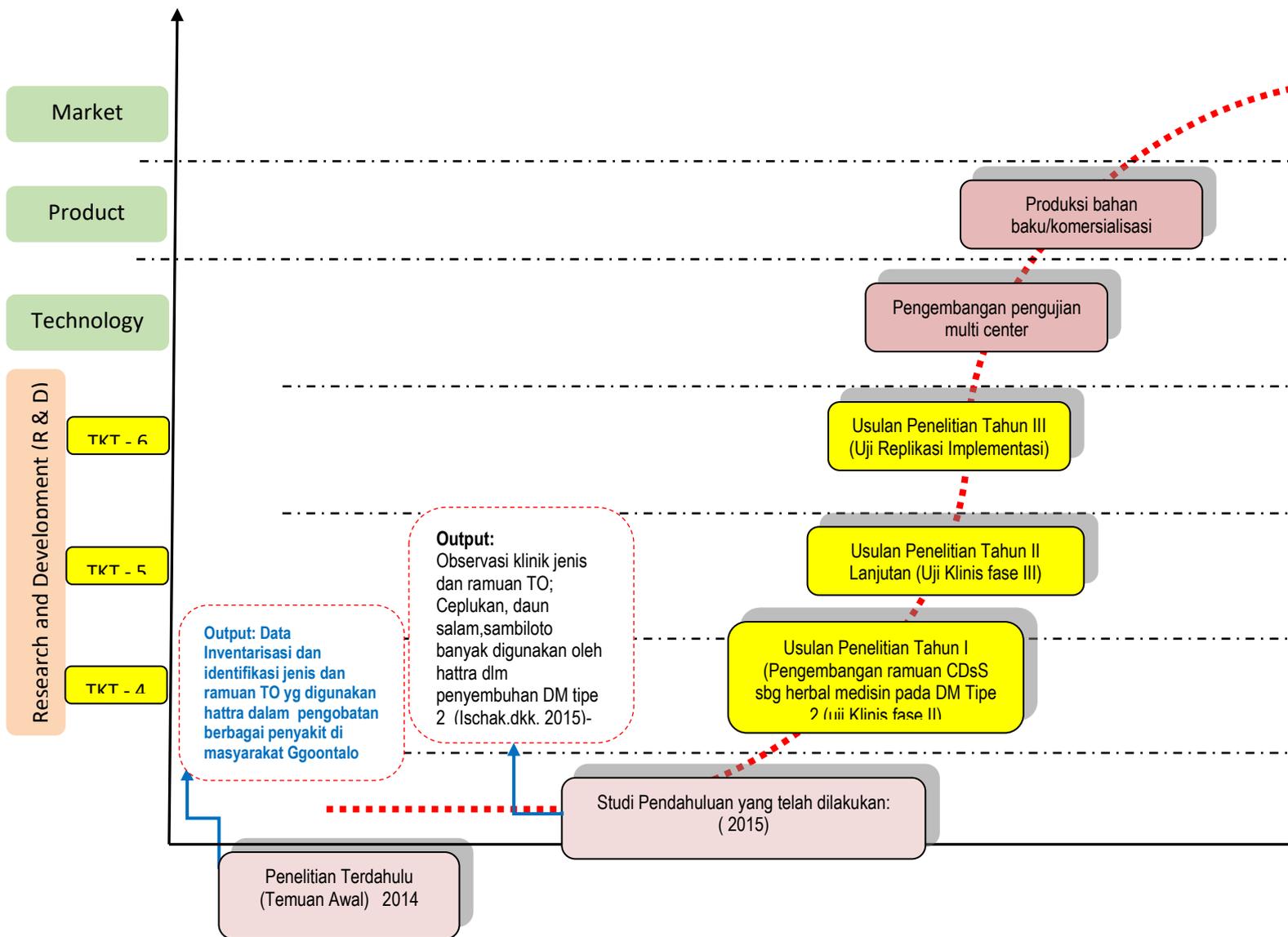
2.3 Hasil yang telah diperoleh sebelumnya

Berikut dijelaskan hasil penelitian

Hasil penelitian sebelumnya telah dilakukan

1. Penelusuran jenis-jenis dan ramuan tumbuhan obat yang banyak digunakan dan dimanfaatkan oleh hattra dalam pelayanan kesehatan dimasyarakat . Data ini masih berupa jumlah para pengobat tradisioanal, jenis tumbuhan obat, jenis pelayanannya/pengobatannya secara umum untuk semua jenis penyakit yang berkembang dimasyarakat. Dari hasil inventarisasi dirumuskan ke khususnya jenis/ramuan tumbuhan obat yang bermanfaat untuk satu jenis penyakit tertentu. (SP3T Gorontalo, 2014).
2. Uji Pre Klinis terhadap kelinci jantan yang diinduksi aloksan, menunjukkan bahwa ekstrak etanol tumbuhan ceplukan mampu menurunkan kadar glukosa darah, (Goma & Ischak, 2007).
3. Penelitian observasional klinis pada masyarakat Gorontalo disimpulkan bahwa sebahagian besar bentuk bahan ramuan obat diabetes mellitus yang diberikan adalah bahan segar/kering (simplisia tanaman), bubuk dan larutan (cair), yang sebagian besar berasal dari daun-daunan dan akar-akaran. 5) Jenis/ramuan tumbuhan obat untuk diabetes mellitus yang paling sering di pakai dan dimanfaatkan hattra yang asli dan tumbuh di daerah Gorontalo yakni; tumbuhan tomat hutan (*hulo pao*), daun salam, sambiloto, akar pandan, akar tapak darah (bunga pantai), kumis kucing, dan brotowali (*polulobulia*). (Ischak & Botutihe, 2015).

2.4 Garis besar peta jalan (road map) penelitian adalah sbb:



Gambar 4. Peta Jalan (Road Map) Penelitian

BAB 3

TUJUAN DAN MANFAAT

3.1 Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah:

- 3.1.1 Mempelajari khasiat ramuan herbal tanaman lokal (ceplukan, daun salam dan sambiloto) sebagai herbal medisn dalam menurunkan kadar glukosa darah pada kasus diabetes mellitus tipe 2 melalui uji klinis.
- 3.1.2 Mengkaji dan mempelajari karakteristik klinis pasien sebagai efek dari penggunaan herbal medisn ini sehingga bisa digunakan dalam penyembuhan diabetes mellitus tipe 2.
- 3.1.3 Mengembangkan tanaman lokal (ceplukan, daun salam, sambiloto) sebagai ramuan yang berpotensi sebagai fitofarmaka dan pengembangannya sebagai *techno industrial cluster*.

3.2 Manfaat Penelitian

- 3.2.1 Data yang diperoleh dapat digunakan sebagai *data base* oleh pemerintah, masyarakat dan praktisi dalam memanfaatkan tumbuhan obat yang dilakukan oleh penyehat tradisional agar dapat dipertanggungjawabkan keamanan dan khasiat pemakaiannya.
- 3.2.2 Pengembangan tanaman lokal (ceplukan, daun salam dan sambiloto) sebagai ramuan herbal medisn dapat dimanfaatkan oleh masyarakat luas sebagai antidiabetes dan berpotensi sebagai fitofarmaka.

BAB 4.

METODE PENELITIAN

4.1 Jenis Dan Rancangan Penelitian

4.1.1. Kriteria Subyek Penelitian

Penetapan kriteria inklusi subyek penelitian adalah penderita Diabetes Melitus (DM) tipe 2 yang berkunjung ke Puskesmas atau poliklinik Dalam Rumah Sakit Dunda di Kabupaten Gorontalo. Diabetes Melitus yang diderita tidak termasuk berat (dengan pengobatan insulin), atau kadar glukosa darah sewaktu <400mg% . bila sedang / telah mendapatkan terapi untuk pengendalian glukosa darahnya, maka pengobatan dihentikan dalam masa wash out (1 minggu) dan selanjutnya menurut indikasi medis layak untuk menerima prosedur perlakuan, kadar HbA1c antara 7-12 %, tidak menderita penyakit berat yang dapat mengganggu jalannya penelitian {(tidak ada alergi obat [anamnesis], koma hiperglikemi (klinis), infeksi berat [darah lengkap], gangguan faal hati [SGPT], gangguan faal ginjal (Creatinin), gangguan fungsi jantung (EKG/klinis)}, tidak sedang menjalani pengobatan lain (minum obat lain), atau bila menjalaninya indikasi medis memperkenankan untuk dilakukan tanpa pengobatan selama rangkaian perlakuan (penyakit yang diderita tidak termasuk berat, atas persetujuan dan pertimbangan tim internist), umur antara 30-60, untuk pasien perempuan tidak sedang hamil, serta bersedia menjadi sampel penelitian dan mematuhi intervensi.

4.1.2 Besar Sampel Penelitian

Jumlah sampel dihitung dengan rumus :

$$n1 = n2 = 2 \{(Z\alpha + Z\beta).SD/\Delta\}^2$$

$$Z\alpha = 1,96 \quad Z\beta = 0,84 \quad SD = 10,8 \text{ (UKPDS, 2099)}$$

$$\Delta = 10 \text{ maka besar sampel} = 19,29 \text{ digenapkan menjadi } 20 \text{ orang}$$

Jadi dibutuhkan 20 orang sebagai kelompok perlakuan dan 20 orang sebagai kelompok kontrol. Alokasi subyek untuk masuk ke kelompok dilakukan dengan random

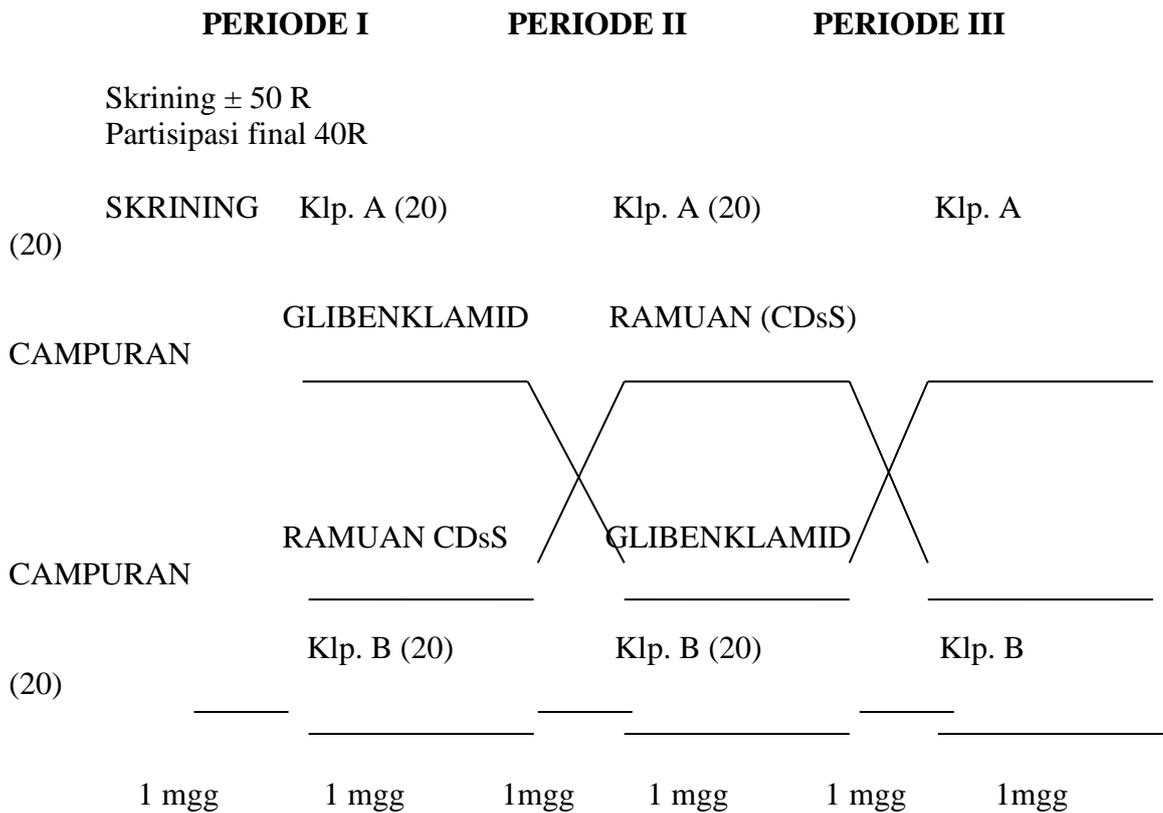
4.2 Pembuatan kapsul herba (Ceplukan, daun salam dan sambiloto)

Sampel tanaman (ceplukan daun salam dan sambiloto) dikumpulkan dalam keadaan segar sebanyak 10 kg. Sampel dikering anginkan dihindari dari sinar matahari langsung. Selanjutnya sampel dalam bentuk simplisia ini diolah menjadi serbuk melalui proses pengovenan, penghalusan, pengayakan, sampai berbentuk serbuk yang dikemas dalam kapsul berukuran 0 dengan berat setiap kapsul 300 mg. Pemberian kepada subyek penelitian mengikuti aturan berdasarkan standard pemakaian yang dikonversi untuk manusia. Yakni sebanyak 22 mg/Kg BB (Mahalul Adzam, 2013).

4.2 Disain Penelitian

Disain penelitian tahun pertama berupa uji pendahuluan yang meliputi uji pre klinis dan uji klinis fase awal dengan disain *uncontrol designe pre and post*. Pemilihan subyek penelitian melalui skrining dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Penderita Diabetes Mellitus berdasarkan hasil diagnose medis kadar Glukosa Darah >140 mg/dL dan status sakit > 1 tahun. Pemberian kapsul terhadap 40 pasien masing-masing 20 orang untuk herbal sambiloto dan 20 orang herbal daun salam. Pemberian kapsul 2 x sehari 1-2 kapsul dan diamati selama 7 hari. Pengukuran parameter KGD2PP, asam uric, kolesterol, tekanan darah di amati hari pertama dan hari ke 7. Kadar glukosa darah diukur menggunakan alat *glukometer* dan *reagen strip Accucheck* .

Desain penelitian tahun ke 2 yang digunakan adalah *Crossover Doubled Blind Randomised Clinical Trial*, yang digambarkan dalam bagan berikut ini:



Gambar 5. Disain *Crossover Doubled Blind Randomised Clinical Trial*,

4.3 Prosedur Penelitian

Setelah diperoleh subjek penelitian dari skrining, calon subjek diberikan instruksi intervensi pra treatment, yaitu: Bagi subjek yang menerima pengobatan selama 1 minggu sebelum treatment pengobatan harus dihentikan. Instruksi subjek penelitian untuk mengikuti program diit yang disusun, oleh tim peneliti/ ahli gizi di Puskesmas/ RS Dunda Limboto dan diberi pedoman aktivitas harian ringan, serta dilakukan pencatatan harian diit dan aktivitas subjek penelitian selama masa penelitian dan diberitahu bahwa akan dilakukan pemantauan terhadap pencatatan diit dan aktivitas. Pemantauan pencatatan diit dan aktivitas oleh petugas dengan sistem recall dilakukan seminggu dua kali, di tengah treatment dan pada saat

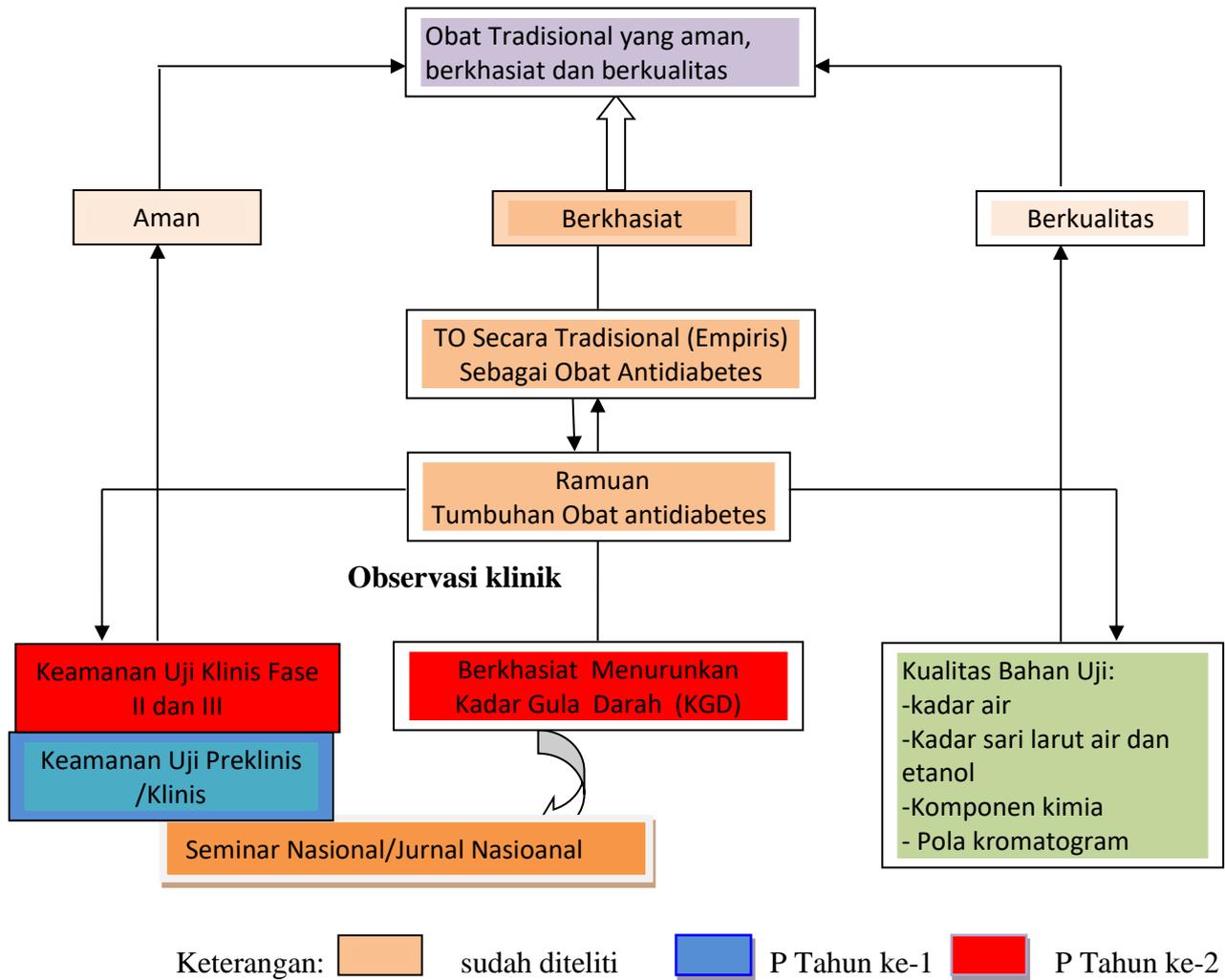
kunjungan berikutnya, sehari sebelum kunjungan dihubungi melalui telepon sambil mengingatkan untuk tetap melaksanakan arahan diet dan aktivitas. Pada saat kunjungan berikutnya subjek penelitian diperintahkan untuk puasa 10 jam, untuk persiapan pemeriksaan GDP. Kemudian diberikan diet sesuai dengan kebutuhan masing-masing subjek. Pemantauan kunjungan berikutnya dilakukan analisis dan interpretasi kesesuaian diet dan aktivitas sesuai dengan instruksi, subjek yang tidak menjalankan sesuai dengan instruksinya dieksklusi dari penelitian. Perlakuan diberikan yaitu: Kelompok 1 akan menerima obat glibenklamid (dosis 5 mg) sekali sehari saat makan pagi. Kelompok 2 akan menerima ekstrak (dosis terapeutik=22mg/kgBB) sekali sehari saat makan pagi. Pengukuran gula darah puasa dan gula darah 2 jam PP pada hari ke 0 dan hari ke 7. Pengukuran kadar SGPT, kadar microalbumin urin pada hari ke 0 dan 7. Pemeriksaan BMI, Tekanan darah, dan keluhan gastrointestinal, keluhan subjektif lain pada hari ke 0 dan ke 7. Kemudian sesuai dengan desain *Cross-over* maka perlakuan dibalik, **wash out** dilakukan dalam 7 hari dengan instruksi intervensi pra treatment sama sebagai mana dijelaskan dalam treatment minggu I. Kelompok 1 akan menerima ekstrak. Kelompok 2 akan menerima obat glibenclamid. Pengukuran gula darah puasa dan gula darah 2 jam PP pada hari ke 0 dan hari ke 7. Pengukuran kadar SGPT, kadar micro albumin urin pada hari ke 0 dan 7. Pemeriksaan Tekanan darah, dan keluhan gastrointestinal, keluhan subjektif lain pada hari ke 0 dan ke 7.

Pada tahap selanjutnya kelompok 1 dan kelompok 2 menerima campuran obat glibenclamid dan ekstrak secara bersama-sama dengan instruksi intervensi pra treatment sama sebagai mana dijelaskan dalam treatment minggu I.

4.4 Tempat Penelitian

Penelitian ini akan dilakukan di wilayah Puskesmas Kab/Kota Gorontalo. Semua parameter pengukuran aspek klinis sebelum dan sesudah perlakuan diantaranya; Analisis profil kimia darah, kadar glukosa darah (KD2JPP), BMR/ menggunakan laboratorium klinik Rumah Sakit DundaLimboto.

4.4 Diagram alur penelitian pada gambar sebagai berikut:



Gambar 6 Diagram Alur Skema Penelitian Beserta Luarannya

4.5 Analisis Data

Setelah data terkumpul dianalisis dengan SPSS 18 uji beda rata-rata (paired t-test) dengan membedakan kelompok intervensi dan kontrol pada tahap awal serta pada tahap pasca washing out, serta pada tahap ketiga yaitu penggunaan campuran ekstrak ramuan SMLT, SLM, CEP dan glibenklamid. Hasil analisis data dijadikan simpulan hasil penelitian akhir.

BAB 5. **HASIL PENELITIAN DAN LUARAN YANG DICAPAI**

5.1 HASIL PENELITIAN

Telah dilakukan penelitian terhadap 40 orang penderita Diabetes Mellitus Tipe 2 (DMT2) yang berobat di Puskesmas dan Poliklinik yang tersebar di wilayah Kota Gorontalo dan Bone Bolango. Responden yang telah melalui pemeriksaan dengan diagnose DMT2 di jadikan sebagai sampel dengan rata-rata kadar glukosa darah puasa (KGD) 150mg/dL sd 400 mg/dL, dan memenuhi kriteria inklusi.

Pemberian kapsul herbal sambiloto dan daun salam selama 7 hari dengan dosis 2 kali sehari 1-2 kapsul. Kapsul herba sambiloto maupun daun salam berukuran 01 berisi 300 mg. dosis ini berdasarkan dosis keamanan hasil penelitian preklinis yakni 22 mg/KgBB pada mencit atau jika konversi ke manusia dengan bobot badan 70 Kg di dapatkan 1,5 gram/70KgBB.

Hasil pengamatan terhadap karakteristik subyek penelitian terbaca pada table 3 berikut ini.

Tabel 3. Karakteristik Subyek Penelitian Penderita Diabetes mellitus Tipe 2

Variabel	DM Tipe 2 (n = 40)			
	Mean ± SD	Min	Modus	Maks
Umur (tahun)	52,31 ± 6,56	28	54	65
Jenis Kelamin				
Laki-laki	10 (25 %)			
Perempuan	30 (75 %)			
Lama sakit (tahun)	7.3 ± 2.78	2	6	17
Indeks Massa Tubuh				

Karakteristik subyek penelitian menjelaskan bahwa rata-rata umur subyek penelitian adalah 52, 31 tahun dengan disrtibusi usia minimum 28 tahun dan usia maksimum adalah 65 tahun, dengan modus 54. Jenis kelamin tersebar pada jumlah perempuan lebih banyak yakni 75% dibandingkan laki-laki berjumlah 25%. Hal ini menunjukkan bahwa jenis kelamin perempuan lebih berpotensi memiliki kasus DMT2. Dari lamanya sakit rata-rata subyek penelitian telah menderita sakit selama 7 tahun dengan distribusi minimal 2 tahun dan paling lama sakit 17 tahun. Indeks Masa Tubuh subyek penelitian berada pada range 22 Kg/m² sampai dengan 33,5 Kg/m².

Pengukuran variable sebagai efek pemberian kapsul herba sambiloto (SMLT) dan daun Salam

(DSLML) Selama 7 hari. Pengukuran awal dilakukan pada hari pertama (ke -0) sebagai data awal sebelum konsumsi dan hari terakhir yakni hari ke-7 diperoleh data (table 4) sebagai berikut : Banyaknya subyek yang teramati masing-masing berjumlah 20 orang penderita DMT2 yakni 20 orang yang diberi kapsul SMLT dan 20 orang DSLM. Hasil analisa Kadar gula darah (GD2JPP) menunjukkan bahwa terjadi penurunan GD2JPP pada subyek setelah konsumsi kapsul SMLT (80 %) dan DSLM (70%) sedangkan yang mengalami kenaikan kadar glukosa darah adalah SMLT (20%) dan DSLM (30%).

Tabel 4. Distribusi Hasil Pengukuran GD2JPP, Uric Acid, Kolesterol Total, Tekanan Darah Pada Penderita DM Tipe 2 Setelah Pemberian Herbal Sambiloto dan Daun Salam

Variabel	Parameter	Persentase (%)	
		Sambiloto	Daun
Salam		n=20	n=20
Penurunan KGDP (normal 80-120 mg/dL)	< 139 mg/dL	80	70
Kenaikan KGDP	> 140 mg/	20	30
Penurunan Asam Uric	< 6,9	75	50
Kenaikan AsamUric	>7	25	50
Penurunan Kolesterol Total	< 200 mg/dL	70	65
Kenaikan Kolesterol Total	> 200 mg/dL	30	35
Penurunan Tekanan Darah			
Systole (normal < 120 mmHg)	< 139 mmHg	20	25
Diastole (normal > 50 mmHg)	< 89 mmHg	15	15
Normal		60	65
Kenaikan Tekanan Darah			
Sistole	> 140 mmHg	20	25
Diastole	>90 mmHg	20	15

Hasil analisa Kadar asam urat (*uric acid*) menunjukkan bahwa terjadi penurunan asam urat kea rah normal pada subyek setelah konsumsi kapsul SMLT (75 %) dan DSLM (50%) sedangkan yang mengalami kenaikan kadar asam urat adalah SMLT (25%) dan DSLM (50%).

Untuk analisa kadar kolesterol total menunjukkan bahwa terjadi penurunan kolesterol total pada subyek setelah konsumsi kapsul SMLT (70 %) dan DSLM (65%) sedangkan yang mengalami kenaikan kadar kolesterol total adalah SMLT (30%) dan DSLM (35%).

Tekanan darah merupakan salah satu parameter seseorang dengan diagnosa hipertensi. Oleh karena itu perlu diketahui bagaimana hasil pengukuran tekanan darah (TD) sebelum dan sesudah pemberian kapsul herba SMLT dan DSLM. Hasil pengukuran menunjukkan bahwa sebanyak 60% subyek dengan status TD (systole/diastole) normal (<120 mmHg systole dan > 60-80 mmHg diastole) setelah konsumsi SMLT dan 65% DSLM. Terjadi penurunan TD systole pada subyek setelah konsumsi

kapsul SMLT (20 %) dan DSLM (20%) dan diastole SMLT (15%) serta DSLM (15%). Sedangkan yang mengalami kenaikan TD systole SMLT (20%) dan DSLM (25%) dan TD diastole SMLT (20 %) serta DSLM (15%).

Data ini menjelaskan bahwa pemberian kapsul herba SMLT dan DSLM efektif menurunkan GD2JPP pada penderita DMT2 yang bersinergi dengan Penurunan kadar asam urat, kolesterol total dan tekanan darah. Meskipun pada sebagian subyek justru menunjukkan efek sebaliknya. Hal ini diduga tergantung metabolisme individu subyek yang memiliki riwayat sindrom metabolik yang bervariasi.

Tabel 5. Keluhan Subyektif Penderita DM Tipe 2 setelah Konsumsi Herbal Sambiloto dan Daun Salam

Variabel	Persentase (%)	
	Sambiloto n = 20	Daun Salam n = 20
Waktu tidur meningkat	35	20
Frekuensi urin menurun	40	25
Frekuensi urin meningkat	10	15
Tubuh merasa nyaman (hilang pegal-pegal)	60	45
Tidak merasakan gejala	80	75

Dari hasil wawancara dengan subyek penelitian mengungkapkan bahwa beberapa keluhan subyektif yang dirasakan serta dialami setelah mengkonsumsi kapsul herba SMLT dan DSLM dirangkum pada tabel 5. Dari sejumlah subyek menyatakan bahwa waktu tidur meningkat sejumlah 35% SMLT dan 20% DSLM, frekuensi urin menurun untuk SMLT (40%) serta DSLM (25%) artinya penderita DMT2 biasanya sulit tidur di malam hari sebagai akibat adanya stress psikologi yang disertai seringnya buang urin sebagai efek dari glukosuria. Ada 10% -15% menyatakan frekuensi urin tetap meningkat setelah konsumsi herba SMLT dan DSLM dan sejumlah 60% yang menerima SMLT dan 45% DSLM menyatakan tubuh terasa nyaman (hilang pegal-pegal). Dari 40 subyek penelitian ada sejumlah 75-80% setelah mengkonsumsi herba menyatakan tidak mengalami gejala apapun dan tidak memberikan efek samping yang secara nyata seperti diare, pusing, mual dan sembelit.

Hasil uji statistik dengan uji Paired test menunjukkan bahwa terdapat perbedaan sebelum dan sesudah konsumsi herbal SMLT dan DSLM pada subyek penelitian dengan nilai t statistic 3,88 dan nilai korelasi 0,858 untuk SMLT serta nilai t statistic 0,789 dan nilai korelasi 0,874 untuk DSLM dengan nilai ($p > 0,5$). Dapat disimpulkan bahwa terdapat pengaruh yang signifikan terhadap penurunan kadar glukosa darah yang bersinergi dengan penurunan kadar asam urat, kolesterol total

dan tekanan darah penderita DMT2 setelah menerima perlakuan konsumsi herba SMLT dan DSLM dengan dosis 2 kali 1-2 kapsul sehari atau setara dengan 600 mg-1400 mg herba.

Tabel 6. Hasil Analisis Statistik *Uji Paired Test* terhadap Subyek Penelitian setelah Pemberian Herba Kapsul Sambiloto

Parameter	KGD2JPP		Uric Acid		Kolesterol Total		Tekanan Darah			
							Sistole		Diastole	
Mean	323,684	269,10	7,42	6,61	233,684	205,56	144,73	139,3	82,736	82,105
Variance	13745,672	19694,54	4,794	2,463	46675,68	2374,54	461,76	303,35	71,538	69,210
Observations	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Pearson Correlation	0,858		0,315		0,719		0,583		0,263	
Hypothesized MeanDifference	0		0		0		0		0	
Df	19		19		19		19		19	
t Stat	3,388		1,566		0,878		1,228		0,270	
P(T<=t) one-tail	0,0016		0,067		0,016		0,117		0,394	
t Critical one-tail	1,734		1,734		1,734		1,734		1,734	
P(T<=t) two-tail	0,0033		0,134		0,033		0,235		0,789	
t Critical two-tail	2,100		2,100		2,100		2,100		2,100	

Tabel 7. Hasil Analisis Statistik *Uji Paired Test* terhadap Subyek Penelitian setelah Pemberian Herba Kapsul Daun Salam

Parameter	KGD2JPP		Uric Acid		Kolesterol Total		Tekanan Darah		Diastole	
	Sistole	Diastole	Sistole	Diastole	Sistole	Diastole	Sistole	Diastole		
Mean	292,210	278,736	6,442	6,584	220,684	207,10	145,473	139,2105	85,157	83,78947
Variance	16711,19	23464,09	6,985	5,653	24233,672	3942,4	1076,26	331,731	50,140	61,28655
Observations	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Pearson Correlation	0,874		0,773		0,771		0,591		0,376	
Hypothesized MeanDifference	0		0		0		0		0	
Df	19		19		19		19		19	
t Stat	0,789		0,362		0,724		1,030		0,714	
P(T<=t) one-tail	0,220		0,360		0,243		0,158		0,242	
t Critical one-tail	1,734		1,734		1,734		1,734		1,734	
P(T<=t) two-tail	0,440		0,721		0,624		0,316		0,484	
t Critical two-tail	2,100		2,100		2,100		2,100		2,100	

5.2 PEMBAHASAN

Selama ini pengobatan DM tipe 2 biasanya menggunakan pemberian obat oral antidiabetes salah satunya golongan *biguanid* contohnya metformin dan glibenklamid yang memiliki efek samping seperti sakit kepala, pusing, mual, diare, rasa tidak nyaman di abdomen dan anoreksia namun dikontraindikasikan untuk pasien yang mempunyai penyakit hati dan penyakit ginjal. Pengobatan DM Tipe 2 ini membutuhkan biaya yang cukup mahal sehingga banyak penderita yang berusaha mengendalikan kadar glukosa darahnya dengan cara pengobatan tradisional menggunakan bahan alam seperti tanaman herbal. Tanaman obat dilaporkan relatif aman dibandingkan dengan obat sintetik. Selain itu, harganya relatif lebih murah dan memiliki efek samping yang minimal. Penggunaan tanaman obat tradisional sebaiknya perlu dipertimbangkan dalam pengobatan diabetes.

Potensi Sambiloto Sebagai Antidiabetes

Efek antihiperlikemik sambiloto telah diteliti, ekstrak air daun sambiloto dengan dosis 10 mg/kg BB dapat mencegah hiperglikemia. Zat aktif daun sambiloto salah satunya andrografolid terbukti berkhasiat sebagai hepatoprotektor, yaitu melindungi sel hati dari zat toksik. Penggunaan dari daun sambiloto menunjukkan efek antioksidan dan hepatoprotektor dengan cara memproteksi aktifitas enzim superoksida dismutase, katalase, glutathion peroksidase, dan lipid peroksidase. Pada penderita diabetes yang tidak terkontrol, radikal bebas terbentuk sebagai hasil samping reaksi glukosa darah konsentrasi tinggi dengan molekul protein. Radikal bebas tersebut menjadi faktor timbulnya komplikasi diabetes. Bila efek preventif sambiloto disebabkan karena sifatnya yang antioksidan maka sambiloto kemungkinan dapat juga digunakan sebagai pencegah terjadinya komplikasi pada penyakit diabetes melitus.

Pada beberapa kasus penderita DM Tipe 2 terjadi peningkatan kadar glukosa darah setelah mengkonsumsi herba sambiloto. Hal ini sering dijumpai pada aktivitas ekstrak bahan alam yang merupakan campuran multikomponen. Efek dari komponen komponen tersebut dapat saling sinergis, aditif maupun antagonis. Kemungkinan pada dosis yang lebih besar ekstrak herba sambiloto memperparah kerusakan jaringan penghasil insulin juga tidak dapat diabaikan. Untuk itu perlu dikaji lebih lanjut efek toksik dari ekstrak herba sambiloto dalam kaitannya dengan penggunaannya sebagai obat antidiabetes.

Senyawa-senyawa yang terkandung di dalam ekstrak sambiloto tersebut antara lain alkaloid, fenolik, flavonoid, terpenoid, tanin dan saponin. Fenolik, flavonoid, terpenoid, saponin dan tanin memiliki aktivitas sebagai antioksidan yang dapat menangkap radikal bebas yang

dihasilkan dari reaksi oksidasi serta menurunkan stres oksidatif yang terjadi (Lelono & Tachibana, 2013) Alkaloid dan saponin dapat menstimulasi sekresi insulin dari sel beta pankreas (Patel, Kumar, Laloo, & Hemalatha, 2012; Murray, Granner, Mayes, & Rodwel, 2003). Serta terpenoid seperti triterpenoid dapat meningkatkan penyerapan glukosa dengan bertindak meniru kerja insulin dan sebagai insulin sensitizer (Lee & Thuong, 2010).

Salah satu karakteristik fenol yang menonjol adalah kemampuannya sebagai antioksidan. Gordon (2090), senyawa fenol dapat berfungsi sebagai antioksidan apabila tidak berdiri sendiri. Kereaktifan senyawa fenol dengan radikal-radikal lemak disebabkan karena adanya substitusi grup-grup alkil pada posisi 2, 4 atau 6 yang meningkatkan densitas elektron pada grup hidroksil. Radikal fenol yang terbentuk setelah fenol bereaksi dengan radikal lemak distabilkan oleh delokalisasi elektron yang tidak berpasangan ke cincin aromatik.

Potensi Daun Salam Sebagai Antidiabetes

Flavonoid yang merupakan senyawa polifenol dapat memberikan aroma khas dan juga mempunyai sifat sebagai antioksidan, dimana flavonoid diyakini dapat menurunkan kadar glukosa darah seseorang. Flavonoid dapat mencegah komplikasi atau progresifitas diabetes mellitus dengan cara membersihkan radikal bebas yang berlebihan, memutuskan rantai reaksi radikal bebas, mengikat ion logam (chelating) dan memblokir jalur poliol dengan menghambat enzim aldose reduktase. Flavonoid juga memiliki efek penghambatan terhadap enzim alfa glukosidase melalui ikatan hidroksilasi dan substitusi pada cincin β . Prinsip penghambatan ini serupa dengan acarbose yang selama ini digunakan sebagai obat untuk penanganan diabetes mellitus, yaitu dengan menghasilkan penundaan hidrolisis karbohidrat, disakarida dan absorpsi glukosa serta menghambat metabolisme sukrosa menjadi glukosa dan fruktosa. Tanin yang dapat terhidrolisis dibagi menjadi 2 yaitu ellagitanin dan gallotanin. Ellagitanin memiliki beberapa turunan yaitu lagerstroemi, flosin B dan reginin A. Dan memiliki sifat yang mirip dengan hormon insulin (insulin-like compound). Tiga senyawa ini mampu meningkatkan aktivitas transport glukosa ke dalam sel adiposa secara *in vitro*. Sedangkan untuk gallotanin dapat meningkatkan fungsi penyerapan glukosa sekaligus dapat menghambat adipogenesis. Tanin diketahui dapat memacu metabolisme glukosa dan lemak sehingga timbunan kedua sumber kalori ini dalam darah dapat dihindari. Tanin mempunyai aktivitas antioksidan dan aktivitas hipoglikemik yaitu dengan meningkatkan glikogenesis. Selain itu, tanin juga berfungsi sebagai astringent atau pengkhat yang dapat mengerutkan membran epitel usus halus sehingga mengurangi penyerapan sari makanan dan sebagai akibatnya menghambat asupan gula dan laju peningkatan gula darah tidak terlalu tinggi. Eugenol yang terkandung dalam daun salam merupakan senyawa

yang mempunyai aktivitas antioksidan yang mirip dengan α -tocopherol yang mampu melindungi membran sel dari proses lipid peroksidasi. Senyawa antioksidan yang dimiliki oleh daun salam inilah yang dapat membantu memperbaiki kerusakan sel β pankreas serta memberikan perlindungan pada sel yang masih sehat, sehingga dapat menormalkan kembali produksi insulin. Perbaikan produksi insulin inilah yang pada akhirnya akan membuat kadar glukosa darah kembali normal.

Hipertensi atau tekanan darah tinggi merupakan suatu kondisi medis yang ditandai dengan meningkatnya konstiksi pembuluh darah arteri sehingga terjadi resistensi aliran darah yang meningkatkan tekanan darah terhadap dinding pembuluh darah. Menurut WHO, dikatakan hipertensi terjadi apabila tekanan darah sistolik lebih dari 160 mmHg dan diastolik lebih dari 95 mmHg. Hipertensi sering disebut sebagai silent killer atau pembunuh diam-diam karena terjadi tanpa gejala. Hipertensi yang dianggap ada penyebabnya disebut sebagai hipertensi sekunder.

Pengaruh ekstrak daun salam (*Eugenia polyantha*) terhadap kadar LDL dalam darah densitas yang dimiliki oleh LDL antara 1,006 – 1,019 kg/L. Selain itu LDL juga mencakup intermediate density lipoprotein (IDL) dengan densitas 1,006 – 1,019 kg/L dan lipoprotein a Lp (a) dengan densitas 1,045 – 1,080 kg/L. LDL berfungsi untuk mengangkut lemak ke dalam jaringan. Berdasarkan data ATP III kadar LDL dalam darah dalam batas normal adalah <100 mg/dL dan mendekati batas normal dengan nilai 100-129 mg/dl.

Pada kondisi DMT2 senyawa trigliserid dan kolesterol akan disintesis di hati dan disekresi ke dalam sirkulasi sebagai lipoprotein VLDL. Apolipoprotein yang terkandung dalam VLDL adalah apolipoprotein B100. Dalam sirkulasi, trigliserid dalam VLDL akan mengalami hidrolisis oleh enzim lipoprotein lipase (LPL), dan VLDL berubah menjadi IDL yang juga akan mengalami hidrolisis dan berubah menjadi LDL. Sebagian dari VLDL, IDL, dan LDL akan mengangkut kolesterol ester kembali ke hati. LDL adalah lipoprotein yang paling banyak mengandung kolesterol. Sebagian dari kolesterol dalam LDL akan dibawa ke hati dan jaringan steroidogenik lainnya seperti kelenjar adrenal, testis, dan ovarium yang mempunyai reseptor untuk kolesterol-LDL. Sebagian lagi dari kolesterol-LDL akan mengalami oksidasi dan ditangkap oleh reseptor scavenger-A (SRA) di makrofag dan akan menjadi sel busa (foam cell). Makin banyak kadar kolesterol-LDL dalam plasma makin banyak yang akan mengalami oksidasi dan ditangkap oleh sel makrofag. Jumlah kolesterol yang akan teroksidasi tergantung dari kadar kolesterol yang terkandung di LDL. Apabila kadar LDL kolesterol yang tinggi dan pekat di dalam darah akan menyebabkan kolesterol lebih banyak melekat pada dinding pembuluh darah pada saat transportasi dilakukan. Kolesterol yang melekat perlahan-lahan akan mudah melakukan tumpukan tumpukan lalu mengendap pada dinding-dinding pembuluh darah

sehingga dapat menyebabkan pengecilan dari diameter pembuluh darah dan kerusakan endotel pembuluh darah. Kerusakan endotel terjadi akibat adanya respon inflamasi akibat LDL oksidasi. Luka endotel akan merangsang monosit dan leukosit yang disebabkan adanya rangsangan proinflamasi berupa diet hiperkolesterol yang memicu terjadinya LDL oksidasi sehingga meningkatkan ekspresi molekul adhesi endotel seperti VCAM-1 dan P-selectin akan mengadhesi limfosit dan monosit. Peningkatan monosit menyebabkan monosit menempel pada endotel dan berubah menjadi makrofag. Proses masuknya monosit dan leukosit menyebabkan pelepasan radikal O₂ yang reaktif yang memiliki efek merusak di sel endotel dan menginaktivkan Nitrit Oxide (NO) yang dibentuk oleh endotel. Peningkatan jumlah radikal bebas akan menyebabkan terjadinya stres oksidatif. Stres oksidatif dapat menyebabkan kerusakan sel endotel dan terlepasnya sel endotel dari dinding pembuluh darah sehingga menurunkan jumlah sel endotel yang intak. Sel endotel yang mengalami peroksidasi lemak akan menyebabkan terganggunya fungsi bahkan dapat merusak struktur sel dan jaringan pembuluh darah. Daun salam mempunyai kandungan senyawa bioaktif flavonoid quersetin, tanin dan saponin yang dapat dapat mengurangi kerusakan endotel dengan cara menurunkan kadar kolesterol dan LDL melalui peningkatan sintesa asam empedu. Produksi asam empedu memerlukan kolesterol sebagai bahan bakunya sehingga dengan meningkatnya sekresi asam empedu, kadar kolesterol total dalam darah akan menurun. Flavonoid quersetin, tanin dan saponin juga berperan sebagai antioksidan dalam menekan terjadinya oksidasi LDL sebagai hasil reaksi inflamasi. Flavonoid juga berperan sebagai antioksidan yang dapat menekan pelepasan radikal O₂ yang reaktif sehingga menekan terjadinya kerusakan endotel dengan menghambat inisiasi dari reaksi rantai oksidasi dan sebagai anti inflamasi yang dapat menghambat reaksi inflamasi, sehingga mencegah makin banyaknya makrofag. Antioksidan juga mengurangi toksisitas LDL yang teroksidasi terhadap sel endotel dan juga mengurangi degradasi oksidatif akibat nitrit oksida. Penelitian yang telah dilakukan oleh Luh Tut didapatkan bahwa dari kadar LDL setelah pemberian *Eugenia polyantha* didapatkan rata-rata kadar kolesterol pada kelompok kontrol sebesar 83,6 yang pada awalnya sebesar 65,9, pada perlakuan I sebesar 61,7 yang awalnya 66,9 dan perlakuan II sebesar 47,0 dan perlakuan III sebesar 33,4 yang awalnya 65,7. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak daun salam (*Eugenia polyantha*) dapat menurunkan kadar kolesterol pada tikus jantan galur wistar. Hasil penelitian tentang perbedaan antara pemberian ekstrak dengan rebusan daun salam terhadap penurunan kadar LDL dinyatakan bahwa pada tikus *Sprague Dawley* yang diberi pakan lemak dan dibagi dalam 3 kelompok, yaitu kelompok I diberi simvastatin, kelompok II diberi ekstrak daun salam, kelompok III diberikan rebusan daun salam. Kadar kolesterol LDL pada kelompok yang diberi ekstrak daun salam lebih rendah dibandingkan dengan kelompok yang diberi rebusan daun

salam, karena kadar flavonoid rata-rata yang terkandung pada ekstrak daun salam yaitu 11181,02 ppm sedangkan pada rebusan daun salam sebesar 24,50 ppm. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak daun salam lebih efektif dibandingkan rebusan daun salam terhadap penurunan kadar LDL dalam darah. *Eugenia polyantha* dapat menurunkan kadar LDL kolesterol serum secara bermakna sesuai dengan peningkatan dosis yang diberikan karena mengandung bahan-bahan aktif seperti quercetin. Quercetin merupakan bagian dari flavonoid dengan sebutan flavonol yang paling banyak terdapat pada makanan seperti kacang kedelai, asparagus dan makanan lainnya.

Mekanisme kerja quercetin, yaitu dapat menurunkan kadar kolesterol total dan kadar kolesterol LDL dengan cara menghambat sekresi Apo-B 100 pada sel CaCO₂ serta dapat menurunkan aktivitas MTP yang berperan pada pembentukan lipoprotein dengan mengkatalisa perpindahan lipid ke molekul Apo-B. Quercetin juga dapat menghambat aktivitas enzim HMGKoA reduktase, yaitu enzim yang berperan dalam pembentukan kolesterol. Sifat quercetin sebagai antioksidan dapat mencegah oksidasi LDL dengan mengikat radikal bebas dan transisi ion logam dalam menghambat peroksidasi lipid. Peroksidasi lipid adalah proses perubahan asam lemak tidak jenuh menjadi radikal bebas melalui abstraksi hidrogen. Peroksidasi lipid dapat menimbulkan kerusakan seperti penyakit jantung. Pada sebuah penelitian oleh Boyer terhadap tikus yang diberi etanol untuk merusak hatinya, quercetin berhasil menurunkan LDL yang teroksidasi dan menaikkan jumlah glutathion, sehingga dapat berfungsi untuk melindungi hepar. Quercetin juga tidak dapat bekerja sendiri sebagai antioksidan. Untuk dapat menjalankan fungsinya sebagai anti oksidan, quercetin dibantu dengan senyawa-senyawa lain yang terkandung di dalam daun salam. Dalam sebuah survei yang dilakukan terhadap 40.000 wanita dewasa di Amerika Serikat, didapatkan bahwa wanita yang mengonsumsi makanan dengan kandungan flavonoid, 35% di antaranya terbebas dari penyakit kardiovaskuler. Kandungan quercetin yang tinggi dalam suatu makanan mencegah timbulnya penyakit kardiovaskuler. Kandungan niasin dalam *Eugenia polyantha* mempunyai efek dalam menurunkan LDL. Dalam sebuah penelitian yang dilakukan pada pasien HIV, niasin yang diberikan dapat menurunkan kadar LDL dan kolesterol total sebesar 20%-30%. Kenaikan fraksi lipid pada pasien HIV tersebut diakibatkan oleh efek samping dari terapi obat-obat anti HIV. Berdasarkan hasil penelitian oleh Tocher bahwa saponin dapat membentuk ikatan kompleks yang tidak larut dengan kolesterol yang berasal dari makanan dan berikatan dengan asam empedu. Pembentukan asam empedu terjadi di dalam hepar. Kolesterol dalam LDL dibawa oleh HDL menuju hepar kemudian diubah menjadi 7 α -hidrokolesterol yang kemudian terjadi reduksi ikatan rangkap dan hidroksilasi menjadi asam kenodeoksikolat dan asam kolat yang kemudian masuk ke dalam usus halus sebagai emulsifier untuk membantu pencernaan

lemak dan kemudian dikeluarkan melalui feses. Produksi asam empedu memerlukan kolesterol sebagai bahan bakunya sehingga dengan meningkatnya sekresi asam empedu, kadar kolesterol total dalam darah akan menurun. Sedangkan tannin dapat menghambat penyerapan lemak di usus dengan cara bereaksi dengan protein mukosa dan sel epitel usus.

Terdapat pengaruh ekstrak daun salam (*Eugenia polyantha*) terhadap penurunan kadar LDL dalam darah karena kandungan dari flavonoid nya, yaitu quercetin yang mampu menurunkan kadar LDL, tannin dapat menghambat penyerapan lemak di usus dengan cara bereaksi dengan protein mukosa dan sel epitel usus dan saponin yang akan berikatan dengan ikatan kompleks yang berasal dari makanan dengan cara meningkatkan pengikatan kolesterol oleh serat sehingga kolesterol tidak dapat diserap oleh usus.

BAB 6
RENCANA PENELITIAN TAHUN BERIKUTNYA

<p>Riset implementasi Riset ini untuk menguji potensi produk ramuan (ceplukan, daun salam dan sambiloto) dengan metode yang berbeda yakni uji klinis fase III dengan disain <i>cross over doubled blind RCT design</i> pada penderita diabetes mellitus tipe 2 (TKT- 4)</p>	<p>Produk ramuan tanaman lokal (ceplukan, daun salam, sambiloto) dapat dijadikan sebagai herbal medisin yang teruji mutu dan kualitasnya dapat menurunkan kadar glukosa darah pada kasus DMT2 yang meliputi:</p> <ol style="list-style-type: none">(1) HbAs+(2) GD2JPP dan Kadar SGPT SGOT, kreatinin(3) Kadar mikro albumin urin(4) Keluhan Gastrointestinal(5) BMI/BMR, Keluhan subyektif lain
--	--

BAB 7

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 KESIMPULAN

Herba Sambiloto dan Daun salam berpotensi dapat menurunkan kadar glukosa darah pada penderita diabetes melitus tipe 2, dan secara sinergi mampu mengontrol kadar asam urat, kolesterol total dan tekanan darah.

7.2 SARAN

Penelitian lanjutan dengan menggunakan subyek kontrol, pengukuran anamnesi dan status kimia darah berupa; mikroalbumin urin, SGPT, HbA1c, fungsi ginjal kreatinin, dengan disain *cross over doubled blind RCT design* pada penderita diabetes mellitus tipe 2 (TKT- 4)

DAFTAR PUSTAKA

- Alarcon-Aguilar, F., Vega-Avila, E., Alamanza-Perez, J., Valesco-Lezama, R., Vazquez-Carrilo, L., and Ramon-Ramos, R., 2006, Hypoglycemic Effect of *Plantago mayor* L. Seeds in Healthy and Alloxan Diabetic Mice, 51-54, *Proc. West. Pharmacol. Soc.*
- Anonim, 2007, *Diabetes Melitus*, (online), (<http://www.nusaindah.tripod.com>), diakses 20 September 2014).
- Barclay L, 2010. *Diabetes Diagnosis & Screening Criteria Reviewed*. Available from : <http://www.medscape.com>. [Accessed 14 April 2014]
- Bare & Suzanne, 2002, *Buku Ajar Keperawatan Medikal Bedah*, Volume 2, (Edisi 8), EGC Jakarta
- Corwin, J. Elizabeth, 2001, *Patofisiologi*, EGC, Jakarta
- Dinas Kesehatan Provinsi Gorontalo. 2014. Data Pengobat Tradisional Provinsi Gorontalo Tahun 2014. Gorontalo.
- Departemen Pertanian. 2004. Bahan Obat Alam Sumber Pendapatan Nasional. www.deptan.go.id.
- Kementerian Kesehatan, 2012. Pedoman Kader Pemanfaatan Tanaman Obat Untuk Kesehatan Keluarga.
- International Diabetes Federation, 2008 : *Latest diabetes figures paint grim global picture*. Available from: <http://www.idf.org/latest-diabetes-figures-paint-grim-global-picture>
- Dewi Ita Lutfiana, EM sutrisna, Tanti Azizah, 2013. Antidiabetic Activity Of Ethanol Extract Of Salam Leaf (*Eugenia Polyantha*) On Rats Wistar Strain Induced By Alloxan. Makalah Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta
- Hiswani, 2010. Peranan gizi dalam Diabetes Mellitus. USU Repository, 2006. Available from: <http://library.usu.ac.id/download/fkm/fkm-hiswani4.pdf>. [Accessed 15 April 2012]
- Herra Studiawan Dan Mulja Hadi Santosa, 2005. Test Pharmacological Effect Of Ethanolic Extract Of *Eugenia Polyantha* Leaves As For Decreasing Glucose Level Activity On Mice Induced By Alloxan. *Jurnal farmasi* vol. 2 no.56, Bagian Ilmu Bahan Alam, Fakultas Farmasi , Universitas Airlangga Surabaya
- Mahalul Azam¹, Sri Ratna Rahayu, Fitri Indrawati, Irwan Budiono¹, 2013.. Pengembangan *Techno-Industrial Cluster* Tanaman Lokal (Angsana, Pare, Buncis Dan Sambiloto) Sebagai Fitofarmaka Untuk Membantu Menurunkan Kadar Glukosa Darah Pada Penderita Dm Tipe II, Yogyakarta.
- Muzdalifa Goma, Netty Ischak, 2007. Pengaruh Pemberian ekstrak rebusan ceplukan terhadap kadar Glukosa Darah Kelinci, *Matsains MIPA*, Gorontalo
- Netty Ischak, Deasy Botutihe. 2015. Observasi Klinik Jenis Dan Ramuan Tumbuhan Obat yang digunakan untuk Penyembuhan Diabetes Melitus Tipe 2 Pada Masyarakat Gorontalo, *Jurnal SAINTEK*, vol 2. Tahun 2016.
- Jyothibasu Tammu, K.Venkata Ramana, Sreenu Thalla, Ch Narasimha raju Bh 2012, Diuretic activity of methanolic extract of *Physalis minima* leaves *Department of Pharmacology, A. S. N. Pharmacy College, Tenali, Andhra Pradesh, India*
- Yeny Sulistyowati¹, Idi Setyobroto, Rinda Anggiana, Retni Pratiwi, 2010. Pengaruh Pemberian Ekstrak Air Herba Ciplukan (*Physalis Angulata* L.) Terhadap Histologi Ginjal Tikus Jantan Galur *Sprague Dawley* Hiperglikemia, Jogyakarta
- Setiabudi, 2008. Referensi *Kesehatan- Diabetes Melitus*. Available from: <http://creasoft.wordpress.com/diabetes-melitus/> [Accessed 10 April 2014]
- Sediarso, Hadi Sunaryo, Nurul Amalia, 2013 Efek Antidiabetes Dan Identifikasi Senyawa Dominan Fraksi Kloroform Herba Ciplukan (*Physalis Angulata* L.) *Majalah Ilmu Kefarmasian*, vol 8, No.10 hal.1-56
- Shahid Akbar, 2011 *Andrographis paniculata: A Review of Alternatife medicine Pharmacological Activities and Clinical Efects*, Univercity Arab Saudi

Shweta singh, and Poonamprakash. 2014. Evaluation of Antioxidant Activity of *Physalis Minima* Sam Higginbottom Institute of Technology and Sciences Allahabad- 211007, India. 1179-1195

Dyah Wulan Sumekar, Tasya Putri Atma Utami, (2017). Uji Efektivitas Daun Salam (*Sizygium polyantha*) sebagai Antihipertensi pada Tikus Galur Wistar , Epidemiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Andrographis paniculata: A Review of its Traditional Uses, Phytochemistry and Pharmacology
Joseph Joselin and Solomon Jeeva* Department of Botany and Research Centre, Scott Christian College (Autonomous) Nagercoil, Tamilnadu, 629 003, India

LAMPIRAN 1. BIODATA KETUA DAN ANGGOTA PELAKSANA PENELITIAN

A. Identitas Diri

1	Nama Lengkap	Dr. Netty Ino Ischak, Dra., M.Kes
2	Jenis Kelamin	Perempuan
3	Jabatan Fungsional	Lektor Kepala
4	NIP/NIK	206802232093032001
5	NIDN	0023026803
6	Tempat dan Tanggal Lahir	Telaga, 23 Pebruari 2068
7	E-mail	nettyischak@yahoo.com ; nettyischak@gmail.com
8	Nomor Telpon/HP	081340516545
9	Alamat Kantor	Jl.Jend.Sudirman No.6 Kota Gorontalo
10	Nomor Telpon/Faks	0435-821125
11	Lulusan yang telah Dihilangkan	S-1= 45 orang, S2= -, org, S3= -, org
12.	Mata Kuliah yg Diampuh	1. Biokimia
		2. Imunologi
		3. Kimia Bahan Makanan

B. Riwayat Pendidikan

	S-1	S-2	S-3
Nama Perguruan Tinggi	UNSRAT-FKIP Gorontalo	UNPAD-Bandung	UNAIR-Surabaya
Bidang Ilmu	Pend. Kimia	IKD/Biokimia Kesehatan	Ilmu Kesehatan
Tahun Masuk-Lulus	2087-2092	2098-2001	2010-2013
Judul Skripsi/Tesis/Disertasi	Analisis Kadar Asam Laktat Pada Beberapa Jenis Susu yg Beredar Di Pasaran Gorontalo	Aktivitas Imunosupresi EkstrakTemu Putih (<i>Curcuma zedoaria</i>) Melalui Uji Fagositosis Sel Netrofil	Potensi Kerang Darah (<i>Anadara granosa</i>) Terhadap Limfosit T, γ -Globulin, Histologi Timus dan sIgA Mukosa Usus Tikus Betina (<i>Rattus norvegicus,L</i>)Kurang Gizi
Nama Pembimbing/Promotor	1. Dra. Maimuna Bila 2. Prof.Dr. Ishak Isa M.Si	1. Dr. Koeswadi, M.Si 2. Prof . Dr. Abubakar Sidiq, Apt, PhD	1.Prof.R.Bambang Wirjatmadi, dr.,MCN PHD., SpG.K 2.Prof. Dr Yous Priyatna, PhD

A. Pengalaman Penelitian

Tahun	Judul Penelitian	Sumber Dana	Jumlah (Rp)
2009	Gangguan Metabolisme Triasilgliserol Pada Sirosis Hati yang disertai dengan Diabetes Melitus	UNG	10.000.000,-
2008	Analisis Kandungan Kimia Ikan Nike Asal Pantai Leato Selatan Gorontalo	UNG	10.000.000,-
2008-2009	Studi Kandungan Kimia Dan Aktivitas Biologi Daun Jarak Asal Gorontalo,	DIKTI,Hibah Bersaing	50.000.000,-
2009-2010	Evaluasi Aktivitas Imunomodulator Dan Anti Kanker Ekstrak Glukan Dari Serealia Lokal Non Beras	DIKTI, Hibah bersaing	50.000.000,-
2010	Evaluasi Mutu Ikan Cakalang Asap dengan Metode Ensilling	UNG	15.000.000,-
2012	Profil Asam Amino dan Asam Lemak Kerang Darah (<i>Anadara granosa</i>)	UNG	10.000.000,-
2013	Potensi Kerang Darah (<i>Anadara granosa</i>) terhadap system Imun Seluler dan Humoral Tikus Kurang Gizi	Hibah Doktor	35.000.000,-
2014	Inventarisasi dan identifikasi tanaman obat dan ketrampilan yang digunakan oleh hattra di Propinsi Gorontalo	DINKES Propinsi Gorontalo (SP3T)	36.000.000,-
2015	Ekspresi Immunoglobulin A (IgA) dan Rasio Sel T CD4+/CD8+ serta Identifikasi senyawa Bioaktif Protein dari Kerang Darah (<i>Anadara granosa</i>) (Studi Immunohistokimia pada Tik	Hibah Fundamental (Tahun I)	66.000.000,-
2015	Observasi Klinik Pemanfaatan Jenis dan Ramuan Tumbuhan Obat Pada Penyembuhan Diabetes Melittus pada Masyarakat Gorontalo	PNBP-UNG	20.500.000,-
2016	Ekspresi Immunoglobulin A (IgA) dan Rasio Sel T CD4+/CD8+ serta Identifikasi senyawa Bioaktif Protein dari Kerang Darah (<i>Anadara granosa</i>) (Studi Immunohistokimia pada Tik	Hibah Fundamental (Tahun 2)	60.000.000,-

2017	Pengembangan Tanaman Lokal (Ceplukan, Daun Salam, Sambiloto) Sebagai Ramuan Herbal Medisin Untuk Menurunkan Kadar Glukosa Darah Pada Kasus Diabetes Mellitus TIPE 2	Hibah Kompetitif Nasional PPT (tahun I)	75.000.000,-
------	--	---	--------------

D.Buku/Bab/Jurnal

Tahun	Judul	Penerbit/Jurnal
2005	Immunosupresi Ekstrak Metanol Rimpang <i>curcuma zedoaria</i> Berg Roscoe, Melalui Uji Fagositosis Sel Netrofil Darah Manusia Secara In Vitro	FMIPA/ MATSAINS
2007	Meningkatkan Aktivitas dan Hasil Belajar Mahasiswa Pada Pembelajaran Biokimia Melalui Pencapaian Konsep dan Jiqsaw Secara Variatif	LEMLIT UNG/ Penelitian Pendidikan dan Sains
2008	Studi Kandungan Kimia Dan Aktivitas Biologi Daun Jarak Asal Gorontalo,	UNG/ SAINTEK
2007	Penerapan tekhnologi Fermentasi Minyak Kelapa Pada Ibu Rumah tangga Di Desa Luhu Kec Telaga.	LPM UNG/SIBERMAS
2009	Gangguan Metabolisme Triasilgliserol Pada Sirosis Hati yang disertai dengan Diabetes Melitus	Saintek MIPA UNG
2011	Evaluasi Mutu Ikan Cakalang Asap Dengan Metode Enssiling	Entropi UNG
2015	Analysis Of T Lymphocytes (Cd4 ⁺), Serum Zinc And The Histology Of Thymus Of Malnourished Rats Supplemented With Blood Cockle (<i>Anadara Granosa</i>)	International Journal Of Pharmatech Research. Vol.2 no 7. Peb. 2015 ISSN;0974-4304
2015	Observasi Klinik Pemanfaatan Jenis dan Ramuan Tumbuhan Obat Pada Penyembuhan Diabetes Melittus pada Masyarakat Gorontalo	Saintek-MIPA UNG Vol.2. No.... 2016 (Accepted)

E. Makalah/Poster

Tahun	Judul	Penerbit/Jurnal
2005	Immunosupresi Ekstrak Metanol Rimpang <i>curcuma zedoaria</i> Berg Roscoe, Melalui Uji Fagositosis Sel Netrofil Darah Manusia Secara In Vitro	Seminar Nasional UNG
2008	Studi Kandungan Kimia Dan Aktivitas Biologi Daun Jarak Asal Gorontalo,	UNG/ SAINTEK
2009	Efek Penggunaan Jamu Tradisional bagi Kesehatan (Makalah)	KAHMI
2011	Evaluasi Aktivitas Imunomodulator ekstrak Glukan dari Sereal Non Beras	Seminar Nasional IPB
2013	Profil Asam Amino dan Asam Lemak Kerang Darah (<i>Anadara granosa</i>)	Seminar Nasional Kimia UNTAD Palu
2016	Antioxidant Activity And Fractionation Protein In The Extracts Of Blood Cockle (<i>Anadara Granosa, L</i>)	Seminar International UNIMED Medan
2017	Evaluation Of Antidiabetic Activity Of Salam (<i>Eugenia Polyantha</i>) And Sambiloto (<i>Andrographidis Folium</i>) Leaves On Type 2 Diabetes Mellitus Patient	Seminar IConMNS FMIPA UNDIKSHA Bali 2017

2014	Ekspresi sIgA dan Kerusakan Vili Mukosa Usus Tikus Kurang Gizi setelah di Suplementasi Kerang Darah	Poster/ Seminar Nasional Ekspo UNG
-------------	---	---

Pengabdian Pada Masyarakat

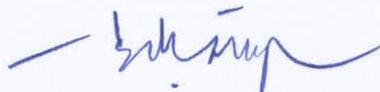
Tahun	Judul	Penyelenggara
2007- Sekarang	Auditor LP-POM MUI	Propinsi Gorontalo
2008	Penyuluhan Efek Penggunaan Obat Jamu Tradisional Pada Masyarakat Desa Iluta Kecamatan Batudaa	LPM UNG- Kerjasama
2009	Pelatihan Penerapan teknologi Fermentasi Minyak Kelapa Pada Ibu Rumah tangga Di Desa Luhu Kec Telaga.	LPM UNG – Kerja sama
2014	Pelatihan Identifikasi Kandungan Kimia Pada Makanan Dan Implementasinya Dalam Kegiatan Pembelajaran Bagi Guru IPA SD Di Kabupaten Boalemo	FMIPA-Kerja sama Diknas Boalemo
2015	Pelatihan Produk Olahan Pangan Berbasis Makanan Tradisional bagi Alumni Mahasiswa Kimia FMIPA UNG	Jurusan Kimia- FMIPA - LPM UNG
2016	IbM Bagi Kelompok Usaha Ikan Cakalang Asap Desa Hulawa Kecamatan Telaga Kabupaten Gorontalo	Kemristekdikti DP2M 2016

Semua data yang saya isikan dan tercantum dalam biodata ini adalah benar dan dapat dipertanggungjawabkan secara hukum. Apabila dikemudian hari ternyata dijumpai ketidaksesuaian dengan kenyataan, saya sanggup menerima resikonya.

Demikian biodata ini saya buat dengan sebenarnya untuk memenuhi salah satu persyaratan dalam pengajuan Penelitian Produk Terapan (PPT)

Gorontalo, 20 April 2016

Hormat saya,



DR. Netty Ino Ischak, M.Kes

NIP. 196802231993032001

LAMPIRAN 5 : BIODATA ANGGOTA TIM PENGUSUL

A. Identitas Diri

1	Nama Lengkap (Dengan Gelar)	Deasy Natalia Botutihe, S.Pd, M.Si
2	Jabatan Fungsional	Asisten Ahli
3	NIP/NIDN	208412202014042001/ 0020128403
4	Tempat Dan Tanggal Lahir	Gorontalo 20 Desember 2084
5	Alamat Rumah	Jl. Pajajaran Kelurahan Tamalate Kota Gorontalo
6	Nomor Hp	082206997751
8	Alamat Kantor	Jurusan Pend. Kimia Fmipa Universitas Negeri Gorontalo, Jl. Jend. Sudirman No 6 Kota Gorontalo
9	Mata Kuliah yang diampuh	1 Biokimia
		2 Praktikum Biokimia
		3 Kimia Bahan Makanan
		4 Kimia Dasar

B. Riwayat Pendidikan

Program Pendidikan	S-1	S-2	S-3
Nama Perguruan Tinggi	Universitas Negeri Gorontalo	Universitas Brawijaya	
Bidang Ilmu	Pend. Kimia	Kimia (Kekhususan Biokimia)	
Tahun Masuk	2002	2008	
Tahun Lulus	2006	2010	
Nama Pembimbing/Promotor	Dra. Astin Lukum, M.Si Dra. Netty Ischak, M.Kes	Prof.Dr.Aulanniam, DES Dra. Anna Roosdiana, M.Apps	

C. Pengalaman Penelitian (Bukan Skripsi, Tesis, Maupun Disertasi)

No.	Tahun	Judul Penelitian	Pendanaan	
			Sumber*	Jumlah (Juta Rp)
1	2015	Penentuan Kadar Serta Analisis Profil Protein Dan Asam Amino Daging Ikan Roa Asap Yang Diperoleh Dari Pasar Tradisional Gorontalo (Usulan)	PNBP	10.000.000

2	2015	Sintesis Dan Karakterisasi Material Superkonduktor Oksida $YBa_2Cu_3O_7$ (Ybco) Menggunakan Metode Solid State Reaction (Usulan)	PNBP	25.000.000
3	2015	Observasi Klinik Pemanfaatan Jenis dan Ramuan Tumbuhan Obat Pada Penyembuhan Diabetes Melittus pada Masyarakat Gorontalo	PNBP	20.500.000,-

D. Pengalaman Pengabdian Kepada Masyarakat

No.	Tahun	Judul Pengabdian Kepada Masyarakat	Pendanaan	
			Sumber*	Jumlah (Juta Rp)
1	2015	Penyuluhan dan Pelatihan pada Penjual gorengan di Kelurahan Wumialo Kota Gorontalo	Mandiri	-

E. Publikasi Artikel Ilmiah Dalam Jurnal 5 Tahun Terakhir

No.	Judul Artikel Ilmiah	Vol/No/Thn	Nama Jurnal
1	Ekstraksi Dan Karakterisasi Pigmen Dari Kulit Buah Apel Varietas <i>Red Delicious</i> Di Gorontalo	2015	Entropi

F. Pengalaman Penyampaian Makalah secara oral pada Pertemuan/ seminar ilmiah dalam 5 tahun Terakhir

No.	Nama Pertemuan Ilmiah/Seminar	Judul Artikel Ilmiah	Waktu/Tempat
1			

G. Pengalaman Penulisan buku dalam 5 tahun Terakhir

No.	Judul Buku	Tahun	Jumlah Halaman	Penerbit
1				

H. Pengalaman Perolehan HKI dalam 5 -10 tahun Terakhir

No.	Judul / Tema HKI	Tahun	Jenis	Nomor P/ID
1				

I. Pengalaman merumuskan Kebijakan Publik/Rekayasa Sosial Lainnya Dalam 5 Tahun Terakhir

No.	Judul / Tema /Jenis Rekayasa Sosial Lainnya yang telah diterapkan	Tahun	Tempat Penerapan	Respon Masyarakat
1	-	-	-	-

J. Penghargaan yang pernah di Raih Dalam 10 Tahun Terakhir (dari Pemerintah, Asosiasi Atau Institusi lainnya)

No.	Jenis Penghargaan	Institusi Pemberi Penghargaan	Tahun
1			

Semua data yang saya isikan dan tercantum dalam biodata ini adalah benar dan dapat dipertanggungjawabkan secara hukum. Apabila di kemudian hari ternyata dijumpai ketidaksesuaian dengan kenyataan, saya sanggup menerima risikonya. Demikian biodata ini saya buat dengan sebenarnya untuk memenuhi salah satu persyaratan dalam pengajuan Penelitian Produk Terapan (PPT) yang dibiayai dana RISTEK DIKTI tahun anggaran 2017.

Gorontalo, 10 Mei 2016

Pengusul



Deasy Natalia Botutihe, S.Pd., M.Si
NIP. 198412192014042001

LAMPIRAN 2 . KEGIATAN PENELITIAN



LAMPIRAN 2 KEGIATAN PENELITIAN



Subyek Penelitian



LAMPIRAN 4.

**SURAT PERNYATAAN PERSETUJUAN MENGIKUTI PENELITIAN
(INFORMED CONSENT)**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama/Inisial :

Umur :

Jenis Kelamin :

Telah mendapatkan penjelasan sepenuhnya mengenai penelitian, yang akan dilakukan oleh tim Peneliti, dengan judul penelitian sebagai berikut:

**“ Pengembangan Tanaman Lokal (Ceplukan, Daun Salam, Sambiloto) Sebagai Ramuan Herbal
Medisin Untuk Menurunkan Kadar Glukosa Darah Pada Kasus Diabetes Mellitus Tipe 2”**

Nama peneliti : DR. Netty Ino Ischak , Dra., M.Kes

Lokasi penelitian : Kabupaten/Kota Gorontalo

Dengan ini saya menyatakan bersedia untuk mengikuti penelitian dan bersedia mengikuti seluruh tahapan penelitian sampai selesai.

Gorontalo, Mei 2017

(nama dan tandatangan)

EVALUATION OF ANTIDIABETIC ACTIVITY OF SALAM (*Eugenia polyantha*) AND SAMBILOTO
(*Andrographidis folium*) LEAVES ON TYPE 2 DIABETES MELLITUS PATIENT

¹NETTY INO ISCHAK²DEASY NATALIA BOTUTIHE

^{1,2} Chemistry Department Faculty of Mathematic and Natural Science, Gorontalo State University, Indonesia
Correspondence : nettyischak@gmail.com ; n_deasy33@yahoo.com

Abstract

Prevalence of type 2 diabetes mellitus patient are increased every year. The role of medicinal plant against diseases is still questionable. Salam (*Eugenia polyantha*) and Sambiloto (*Andrographidis folium*) leaves increase glucose intake into the body cells. This property have been use by people to decrease their blood glucose concentration. The aim of this study is to analyze the effect of *Eugenia polyantha* and *Andrographidis folium* leaves to reduce blood glucose concentration on type 2 diabetes mellitus patient. Clinical test with before and after design was used as method. Sample was designed by concecutive sampling with inclusion and exclusion consideration. Total subject of this study are 40 people that have type 2 diabetes mellitus diagnose. Subjects were divided to two group and each group consist of 20 people. One group consumed *Eugenia polyantha* leaves and the other one consumed *Andrographidis folium* leaves. 300 mg of this medicinal plants was given as capsule. The prescription was 1-2 capsule per day for one week. During this study, we observed several parameter include: patient characteristic, blood glucose concentration (GD2JPP), uric acid, total cholesterol, blood pressure and other sujective complaints. The result showed that *Eugenia polyantha* and *Andrographidis folium* leaves can lower blood glucose concentration on type 2 diabetes mellitus patient significantly ($p < 0,05$). Besides lowering level blood glucose concentration by 26-32%, they can control uric acid, cholesterol total, and blood pressure, sinergistically.

Key Words: *Eugenia polyantha*, *Andrographidis folium*, *Antidiabetic*, *Type 2 diabetes mellitus*

1. Introduction

Diabetes Mellitus (DM) is a degenerative disease in which its sufferer have reached 239,3 million over the world (WHO, 2010). In 2013, 392 million people had type 2 DM. by 2035 it was estimated the number would have risen to 592 million (WHO 2013). In the world, Indonesia have highest diabetes prevalence after India, China, and Russia. One factor that contribute to this prevalence is peoples lifestyle transformation, include lack to consume balanced nutrition diet and regular exercise. Increasing prevalence of people with type 2 DM affect the increasing of requirement of medication to low glucose concentration in DM patient.

Medicinal plants have been used for a long time to treat various diseases. Its utilization by peoples based on empirical experience, advert, or through traditional health service provider. Medicinal plants was used as single or combination of plants in the form of dry extract. Salam leaf (*Eugenia polyantha*) and Sambiloto (*Andrographidis folium*) are medicinal plant that potentially can reduce blood glucose level.

The number of studies have been conducted to utilize medicinal plants by using animal model. Preclinical

study reported that *Andrographidis folium* extract can reduce blood glucose level of experiment animal.⁹ This study reported that 27 mg/ 200 g body weight (bw) or 1,5 g/ 70 kg human body weight as effective dosage that have antidiabetic properties. There is no significant difference of this dosage with positive control that used tolbutamid 9 mg/200 g bw. 25,2 mg/200 g , 126 mg/ 200 g , 252 mg/ 200 g , and 504 mg/ 200 g bw were reported as safe dosages that given by oral once a day for 4 month. These dosages not lead hematologic abnormalities on wistar.

Antidiabetic properties of *Eugenia polyantha* also have been studied. 312,5 -1250 mg/kg bw of this ethanol extract can lower blood glucose level until 64,4-77mg/dL.⁴ Another study have reported that 2,62 mg/kg bw and 5,24 mg/kg bw of its extract can reduce glucose level in alloxan-induced diabetic male rats.⁵

There are several factors that support to develop local herb such as Salam leaf (*Eugenia polyantha*) and Sambiloto (*Andrographidis folium*) as potent medicinal plants for treating type 2 diabetes. These factors include the preclinical studies that have concluded antidiabetic properties of *Eugenia polyantha* and *Andrographidis folium*, the high konvensional medical costs of treating type 2 diabetes that currently available, and the high prevalence of this disease.

There are various medicinal plants that have antidiabetic properties but their effect and usefulness still questionable. Therefore it is necessary to study the efficacy of these medicinal plants on the health services that utilized directly by the people.

2. Material and Method

2.1 Subjects Criteria

Inclusion subjects criteria of this study are type II Diabetes Melitus (DM) patients who visited the polyclinic. When patients have consuming specific medicine, then that treatment is discontinued in the wash out period (1 week) and subsequently according to appropriate medical indication to receive treatment procedure, HbA1c levels between 7-12%, not suffering from severe disease which may disturb result of the study ((no drug allergies (history), hyperglycemia (clinical), severe (full blood) infections, liver failure [SGPT], renal impairment disorder (Creatinin), impaired heart function (ECG / clinical)), not undergoing other medications (taking other medications), or if undergoing medical indications allow to be undertaken without treatment during the course of treatment , age between 30-60, for female patients not being pregnant, as well as willing to sample research and adhere to interventions.

2.2 Eugenia polyantha and Andrographidis folium Capsule

Herbs samples (*Eugenia polyantha* and *Andrographidis folium*) were collected in fresh condition. The samples are washed, and dried by avoid from direct sunlight or oven-dried at a maximum temperature of 40⁰C. Subsequently the sample of this simplicia is processed through smoothing, sieving, to form powder and packed in capsules with the weight of each capsule 300 mg. The administration of this capsule followed the standard usage that was converted for humans, ie as much as 1.5 gr / 70 kg bw.⁹

2.3 Research Design

A preliminary trial that includes a preliminary phase clinical trial with an uncontrol *design pre and post*. Subjects

selection through inclusion and exclusion criteria. As many as 40 type 2 Diabetes Mellitus based on medical diagnosis have fasting blood glucose level > 140 mg /dL and the duration of illness > 1 year. The subjects were divided into 20 person patients with *Andrographidis folium* and 20 patients were given *Eugenia polyantha* herbs. Giving capsule 2 x daily 1-2 capsule and observed for 7 days. Measurements of KGD2PP, uric acid, total cholesterol, blood pressure parameters observed on day one and day 7.

3. Result and Discussion

3.1 Result

40 Respondents with type 2 DM (DMT2) diagnose have fasting blood glucose level (KGDP) of 150mg/dL to 400 mg /dL and it fulfill inclusion criteria. Administration of capsules *Andrographidis folium* (SMLT) and *Eugenia polyantha* (DSLML) was 1-2 capsule per day for 7 days. Each capsules contain 300 mg of *Andrographidis folium* and *Eugenia polyantha* dry extract. This dosage is based on safety dose of preclinical study result that is 22 mg /kg bw mice or if conversion to humans weight was similar to 1.5 g/ 70kg bw⁹. The result of subject characteristics was showed in table 1.

Table 1. subject characteristics of type 2 DM patients

Variable	Type 2 DM (n = 40)			
	Mean ± SD	Min	Modus	Max
Age (year)	52,31 ± 6,56	28	54	65
Gender				
Men	10 (25 %)			
Women	30 (75 %)			
Duration of DM (year)	7.3 ± 2.78	2	6	17
Body weight index (kg/m ²)	26,4 ± 2.45	22	24	33,5

Table 1 showed that the average age of subjects with type 2 DM was 52.31 year old. Women have higher persentation type 2 DM diagnose than men. This result suggests that women are more potential to have type 2 DM. The subjects have duration of this disease for 7 years on the avarage, with body weight index range of 22 kg/m² to 33,5 kg/m².

Table 2. Blood glucose, Uric Acid, Total cholesterol, Blood Preasure Value of type 2 DM Patients after *Andrographidis folium* dan *Eugenia polyantha* Administration

Variable	Parameters	Persentation (%)	
		<i>Andrographidis folium</i> n=20	<i>Eugenia polyantha</i> n=20
Decrease KGDP (normal 80-120 mg/dL)	< 139 mg/dL	80	70
Increase KGDP	> 140 mg/	20	30
Decrease Uric Acid	< 6,9	75	50
Increase Uric Acid	>7	25	50
Decrease total cholsterol	< 200 mg/dL	70	65
Increase total cholesterol	> 200 mg/dL	30	35
Decrease blood preasure			
Systole (normal < 120 mmHg)	< 139 mmHg	20	25
Diastole (normal > 50 mmHg)	< 89 mmHg	15	15
Normal		60	65
Increase blood preasure			
Systole	> 140 mmHg	20	25
Diastole	>90 mmHg	20	15

Measurement of variables to study effect of herbal capsules *Andrographidis folium* (SMLT) and *Eugenia polyantha* (DSLML) had been done for 7 days. Initial measurement was done on the first day (to -0) as preliminary data (before capsules consumption) and last day i.e day 7. The results showed (table 2) that there is blood glucose level decrease in subjects after consumption of SMLT (80%) and DSLML (70%). However subjects with elevated blood glucose levels after administration were also observed i.e 20% SMLT and 30% DSLML.

The results of uric acid levels showed that there was a decrease in uric acid level in subjects after consumption of SMLT (75%) and DSLML (50%) capsules and subjects with elevated uric acid levels were SMLT (25%) and DSLML (50 %).

For total cholesterol analysis showed that there was a decrease in total cholesterol in the subjects after consumption of SMLT (70%) and DSLML (65%) capsules and subjects with elevated total cholesterol levels were SMLT (30%) and DSLML (35%).

Blood pressure is one of the parameters of a person with a diagnosis of hypertension. Therefore we need to know how the blood pressure measurement (BP) before and after SMLT and DSLML capsule administration. The results showed that as many as 60% of subjects with normal BP (systole / diastole) status (<120 mmHg systole and > 60-80 mmHg diastole) after consumption of SMLT and 65% DSLML. There was a decrease in BP systole on the subject after the consumption of SMLT capsules (20%) and DSLML (20%) and diastole SMLT (15%) and DSLML (15%). While the increase of BP systole SMLT (20%) and DSLML (25%) and BP diastole SMLT (20%) and DSLML (15%).

This data explains that the administration of SMLT and DSLML capsule effectively reduce blood glucose level on type 2 DM patients synergies with decreasing uric acid levels, total cholesterol and blood pressure. Although in some subjects it showed actually the opposite effect. It is supposed that the result depend on the metabolism of individual subjects who have a history of varied metabolic syndrome.

Table 3. Subjective Complaint of type 2 DM Patient after *Andrographidis folium* and *Eugenia polyantha* Administration

Variable	Persentation (%)	
	<i>Andrographidis folium</i> n = 20	<i>Eugenia polyantha</i> n = 20
Increase sleep duration	35	20
Decrease urine frequency	40	25
Increase urine frequency	10	15
Feel comfortable/Lost aches	60	45
No symptoms	80	75

The subjects interview revealed that some subjective complaints felt and experienced after consumption SMLT and DSLML consumption are summarized in table 3. Of the number of subjects showed that sleep duration increased by 35% SMLT and 20% DSLML, urinary frequency decreased for SMLT 40% and DSLML 25%. This

result means that patients with DMT2 usually have difficulty sleeping at night as a result of psychological stress accompanied by frequent urination with symptoms of glucosuria. There are 10% -15% states that urine frequencies continue to increase after consumption of SMLT and DSLM and some 60% who receive SMLT and 45% DSLM express the body feels comfortable (lost aches). There were 75-80% subjects claimed have no any kind of symptoms.

Clinical examination results, including complaints and physical examination did not get subjects who experienced abnormalities and disorders of the system body both before and after the administration of extract capsules SMLT and DSLM. The result of statistic test with Paired test shows that there are differences before and after consumption of SMLT and DSLM on subject with t-statistic value 3,88 and correlation value 0,858 for SMLT and t-statistic value 0,789 and correlation value 0,874 for DSLM with value ($p > 0,5$). It can be concluded that there is a significant effect on the decrease of blood glucose level synergize with decrease of uric acid level, total cholesterol and blood pressure of DMT2 patient after receiving treatment of herbal ingredient SMLT and DSLM with dose 2 times 1-2 capsule a day or equivalent with 600 mg- 1400 mg herbs.

3.2 Discussion

Treating type 2 DM have been done by use oral antidiabetic medication. One of these medication is *biguanid* group such as metformine and glybenclamide, that have side effects i.e headache, dizziness, nausea, diarrhea, abdominal discomfort and anorexia but are contraindicated for patients with liver disease and kidney disease. Type 2 DM treatment is costly enough, therefore many patient try to control their blood glucose level by traditionally using medicinal plants. There are several advantage of medicinal plants compared to synthetic medicine. Medicinal plants relatively safe, have minimal side effects and inexpensive. Therefore its utilization should be considered in the treatment of type 2 diabetes.

3.2.1 Potential Antidiabetic Activity of *Andrographidis folium*

Andrographidis folium extract contain secondary metabolites such as alkaloid, flavonoid, terpenoid, tanin, saponin an phenolic compounds.¹⁵ They have antioxidant properties which scavenge free radical from oxidation reactions so can reduce oxidative stres.⁸ Alkaloid and saponin can stimulate insulin secretion by pancreatic beta-cells.^{10,13} Triterpenoid increase glucose absoption by mimicing insulin work and as insulin sensitizer.⁷ One of the mechanism of phenolic compounds as antioxidant was showed by its reactivity to lipid radicals. Substitution of alkil groups at 2, 3, and 6 positions increase electron density of hydroxyl group. Phenol radical that produce after reactions can be stabilized by lone pair electron delocalization to aromatic ring.

Andrografolid which active compound of *Andrographidis folium* have been reported as hepatoprotecter that protect liver cells from toxic compounds. Antioxidant and hepatoprotecter mechanism of *Andrographidis folium* was done by protect enzymes such as superoxide dismutase, katalase, glutathion peroxidase and lipid peroxidase.^{3,15,19} In uncontrolled type 2 DM patient, the free radical formation as by-product of reaction of high glucose concentration and protein molecules. This antioxidant activity can be supposed to prevent complication of type 2 DM disease.

In some cases, there are type 2 DM patients that their blood glucose level increase after consume

Andrographidis folium. This is often found in the activity of natural product extract which is a multicomponent mixture. The effect of components can be synergistic, additive or antagonistic. The possibility of insulin-producing tissue damage by consume larger dosage of *Andrographidis folium* extract can not be ignored. Therefore further studies of its toxicity are required.

3.2.2 Potential Antidiabetic Activity of *Eugenia polyantha*

Secondary metabolites of *Eugenia polyantha* are flavonoid, tannin, triterpenoid, saponin and eugenol.^{7,12,13} Flavonoids give specific aroma and antioxidant properties, which capable to decrease blood glucose levels. Flavonoids prevent diabetes mellitus progression by clearing excessive free radicals, restoring the effects of free radicals, bonding metal ions (chelating) and blocking polyol pathways by inhibit aldose reductase enzyme. Flavonoids also have an inhibitory effect on alpha glukosidase enzymes through hydroxylation and substitution bonds on the β ring.^{13,17} This mechanism is similar to acarbose that has been used in the treatment of diabetes mellitus, which is inhibit hydrolysis of carbohydrates, disaccharides, and inhibit glucose. Hydrolyzed tannins are divided into 2 ie ellagitanin and gallotanin. Ellagitanin has several derivatives namely lagerstroemi, flosin B and reginin A. Their properties similar to insulin-like hormone. These three compounds can increase the activity of glucose transport into adipose cells in vitro. Gallotanin can improve glucose absorption function and inhibit adipogenesis. Tanin is known to stimulate metabolism of glucose and fat therefore accumulation of these substances compounds can be avoided. Tanin has antioxidant activity and hypoglycemic activity by increase glycogenesis. In addition, tannin also serves as an astringent or chelating that can wrinkle the intestinal epithelial membrane thus reducing the absorption of nutrients that result sugar intake inhibition and reduce of blood sugar level. Eugenol in *Eugenia polyantha* is a compound that has antioxidant activity similar to α -tocopherol that able to protect cell membranes from peroxidation lipid process.¹² The antioxidant compounds of *Eugenia polyantha* can repair pancreatic β cells damage and provide protection to healthy, therefore can normalize the production of insulin that lead to normalization of blood glucose level.

3.2.3 Evaluation of Cholesterol, Uric Acid and Hypertension on Type 2 DM Patient after Oral Administration of *Andrographidis Folium* and *Eugenia Polyantha*

In Type II DM, triglyceride and cholesterol will be synthesized in liver and secreted into the circulation as VLDL (Very Low Density Lipoprotein). In circulation, the triglycerides in VLDL will undergo hydrolysis by lipoprotein lipase (LPL) enzyme, and transforms into IDL (intermediate density lipoprotein) which also undergoes hydrolysis and changes to LDL (low density lipoprotein). Some of the VLDL, IDL, and LDL will transport the cholesterol ester back to the liver. LDL is the most cholesterol-containing lipoprotein. Some of the cholesterol in LDL will be brought to the liver and other steroidogenic tissues such as the adrenal, testicular and ovarian glands that have receptors for LDL cholesterol.¹⁰ Some of the LDL-cholesterol will be oxidized and captured by scavenger-A receptors (SRAs) in macrophages and become foam cells. The more LDL-cholesterol levels in plasma the more they will be oxidized and captured by macrophage cells and cause endothelial damage. Bioactive compounds possessed by SMLT and DSLM can reduce endothelial damage by lowering cholesterol and LDL levels by increasing bile acid synthesis. Production of bile acids requires cholesterol as its precursor, therefore with increasing bile acid secretion, total cholesterol levels in the blood will decrease. Tannins that contained in

DSLMM can inhibit the absorption of fat in the intestine by react with mucosal proteins and intestinal epithelial cells. Saponins will bind to the complex bonds and increase the cholesterol binding by the fibers so that cholesterol can not be absorbed by the intestine.

Hypertension or high blood pressure is a medical condition that is characterized by increasing constriction of arterial blood vessels thus induce blood flow resistance that lead increasing blood pressure against blood vessel walls. According to WHO, hypertension occurs when systolic blood pressure more than 160 mmHg and diastolic more than 95 mmHg. In some cases many patient of type 2 DM have low control of blood pressure that lead to hypertension. This incident is supposedly caused by the failure of β cells and insulin resistance. Insulin resistance is the ability of insulin to stimulate the removal of glucose by peripheral tissues and to inhibit the production of glucose by the liver. The β cells is unable to compensate for this insulin resistance completely and leads to a relative insulin deficiency. This inability can be observed from the decrease of insulin in glucose stimulation, as well as other insulin-stimulating substances secretion. Therefore pancreatic β cells undergo desensitization against glucose.⁶

The relationship of uric acid level and type 2 Dm development remains unclear. However, some studies suggest that uric acid levels are elevated in subjects with obesity, hyperinsulinemia and diabetes. In patients with type 2DM chronic hyperglycemia and insulin resistance play an important role to increase proinflammatory cytokine activity. This is induce cell apoptosis and tissue necrosis, that lead to increase uric acid levels in serum. In addition, proinflammatory cytokine activity will increase the activity of the xanthine oxidase enzyme which is a catalyst in the process of uric acid formation, and will also increase the levels of uric acid and free radicals in the serum..

Acknowledgement

The authors wish to thank Kemendiknas for providing funds for this study.

References

1. Alarcon-Aguilar, F., Vega-Avila, E., Alamanza-Perez, J., Valesco-Lezama, R., Vazquez-Carrillo, L., and Ramon-Ramos, R., 2006, Hypoglycemic Effect of *Plantago mayor* L. Seeds in Healthy and Alloxan Diabetic Mice, 51-54, *Proc. West. Pharmacol. Soc.*
2. Barclay L, 2010. *Diabetes Diagnosis & Screening Criteria Reviewed*. Available from : <http://www.medscape.com>. [Accessed 20 Mey 2017]
3. International Diabetes Federation, 2008 : *Latest diabetes figures paint grim global picture*. Available from: <http://www.idf.org/latest-diabetes-figures-paint-grim-global-picture>
4. Dewi Ita Lutfiana, EM sutrisna, Tanti Azizah, 2013. Antidiabetic Activity Of Ethanol Extract Of Salam Leaf (*Eugenia polyantha*) On Rats Wistar Strain Induced By Alloxan. Makalah Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta
5. Herra Studiawan Dan Mulja Hadi Santosa, 2005. Test Pharmacological Effect Of Ethanolic Extract Of *Eugenia polyantha* Leaves As For Decreasing Glucose Level Activity On Mice Induced By Alloxan. *Jurnal farmasi* vol. 2 no.56, Bagian Ilmu Bahan Alam, Fakultas Farmasi , Universitas Airlangga Surabaya
6. Kumar, Abbas, Fanish, Robbin's and Cotrans, *Pathologic basic of disease* 7th ed, Philadelphia, Elsevier Saunders, 2009; Ch 12. The Heart (e-book).
7. Lee, M. S., & Thuong, P. T. (2010). Stimulation of Glucose Uptake by Triterpenoids From *Weigela subsessilis*. *Phytotherapy research*, 24, 49-53.
8. Lelono, R. A. A., & Tachibana, S. (2013). Preliminary Studies of Indonesian *Eugenia polyantha* Leaf Extracts as Inhibitors of Key Enzymes for Type 2 Diabetes. *J. Med. Sci*, 13(2), 103-110

9. Mahalul Azam¹, Sri Ratna Rahayu, Fitri Indrawati, Irwan Budiono¹, 2013.. Pengembangan *Techno-Industrial Cluster* Tanaman Lokal (Angsana, Pare, Buncis Dan *Andrographidis folium*) Sebagai Fitofarmaka Untuk Membantu Menurunkan Kadar Glukosa Darah Pada Penderita Dm Tipe II, Jogyakarta.
10. Murray, K., Robert et al. 2003 *Harper Biochemistry*.26 th Ed. Appleton and lange Medical Books. P. 160-191, 205-218,268-297
11. Netty Ischak, Deasy Botutihe. 2015. Observasi Klinik Jenis Dan Ramuan Tumbuhan Obat yang digunakan untuk Penyembuhan Diabetes Melitus Tipe 2 Pada Masyarakat Gorontalo, Jurnal SAINTEK, vol 2. Tahun 2016.
12. Othman A, Mukhtar NJ, Ismail NS, Chang SK. Phenolics, flavonoids content and antioxidant activities of 4 malaysian herbal plants. *IFRJ*. 2014;21(2):759-66.
13. Patel, D., Kumar, R., Laloo, D., & Hemalatha, S. (2012). Natural Medicines From Plant Source Used For Therapy of Diabetes Mellitus: An Overview of Its Pharmacological Aspects. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 239-250.
14. Jyothibasu Tammu, K.Venkata Ramana, Sreenu Thalla, Ch Narasimha raju Bh 2012, Diuretic activity of methanolic extract of *Physalis minima* leaves *Department of Pharmacology, A. S. N. Pharmacy College, Tenali, Andhra Pradesh, India*
15. Shahid Akbar, 2011 *Andrographis paniculata*: A Review of Alternatife medicine Pharmacological Activities and Clinical Effects, Univercity Arab Saudi
16. Shweta singh, and Poonamprakash. 2014. Evaluation of Antioxidant Activity of *Physalis Minima* Sam Higginbottom Institute of Technology and Sciences Allahabad- 211007, India. 1179-1195
17. **Steffie Liem, Yuliet, Akhmad Khumaidi, 2015, Antidiabetic Activity Test Of Combination Of Glibenclamide And Bay Leaf Extract (*Syzygium Polyanthum* Wight.) To Alloxan Induced Mice (*Mus Musculus*) Galenika Journal Of Pharmacy Vol. 1 (1) : 42 - 47 Issn : 2442-8744 March 2015**
18. Dyah Wulan Sumekar, Tasya Putri Atma Utami, (2017). Uji Efektivitas *Eugenia polyantha* (*Syzygium polyantha*) sebagai Antihipertensi pada Tikus Galur Wistar , *Epidemiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung*
19. Joseph Joselin and Solomon Jeeva. 2014, *Andrographis paniculata*: A Review of its Traditional Uses, Phytochemistry and Pharmacology, Department of Botany and Research Centre, Scott Christian College (Autonomous) Nagercoil, Tamilnadu, 629 003, India



Pelaksanaan seminar di UNDIKSHA BALI tanggal 7 Oktober 2017

Lampiran ; Artikel Ilmiah (Abstrak Yang Diseminarkan Di Semirata Mipamet Manado 2017

PEMANFAATAN DAUN SALAM (*Eugenia polyantha*) SEBAGAI ANTIDIABETES PADA PENDERITA DIABETES MELLITUS TIPE 2

¹NETTY INO ISCHAK, ²DEASY NATALIA BOTUTIHE

^{1,2}) Jurusan Kimia Fakultas MIPA Universitas Negeri Gorontalo,
Corresponden Author Email : nettyischak@gmail.com ; n_deasy33@yahoo.com

ABSTRAK

Pemanfaatan tumbuhan obat baik secara tunggal maupun bentuk ramuan memberikan suatu pertanyaan dimasyarakat akan efek kemanfaatannya. Daun salam (*Eugenia polyantha*) mempunyai kemampuan menghambat asupan glukosa yang mengakibatkan laju penurunan glukosa darah, sehingga banyak masyarakat yang memanfaatkannya selain sebagai bumbu masakan juga bisa digunakan untuk menurunkan kadar glukosa darah. Tujuan penelitian ini untuk menguji khasiat herbal daun salam untuk menurunkan kadar glukosa darah pada kasus diabetes mellitus tipe 2. Metode yang digunakan adalah Uji klinis dengan *disain uncontrol pre and post*. Subyek penelitian berjumlah 20 orang pasien (sukarelawan) dengan diagnosa Diabetes Mellitus Tipe 2. Selama penelitian dilakukan pengukuran parameter meliputi: karakteristik responden, Kadar Glukosa Darah (GD2JPP), profil kimia darah, tekanan darah, dan keluhan subyektif lainnya.

Hasil penelitian menunjukkan kadar glukosa darah rata-rata pada hari ke 0 (283,41 mg/dL), hari ke 7 (273,60 mg/dL), dan hari ke 14 (243,80 mg/dL). Penurunan kadar glukosa darah menunjukkan peningkatan seiring lamanya waktu pemberian herbal. Hasil analisis statistik disimpulkan bahwa herba daun salam dapat menurunkan kadar glukosa darah secara nyata ($p < 0,05$). Hasil pengamatan subyek penelitian tidak dijumpai efek samping.

Kata kunci: Daun Salam (*Eugenia polyantha*), Antidiabetes, Diabetes Melitus tipe 2

Dokumentasi: Pemakalah seminar

