

**EFEK HIPOGLIKEMI EKSTRAK ETANOL
DAUN SAMBILOTO (*Andrographis paniculata*, Ness)
PADA SUKARELAWAN SEHAT LAKI-LAKI**

SKRIPSI



Oleh :

ARBA PRAMUNDITA RAMADANI

02613151

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
AGUSTUS 2006**

**EFEK HIPOGLIKEMI EKSTRAK ETANOL DAUN SAMBILOTO
(*Andrographis paniculata*, Ness) PADA SUKARELAWAN SEHAT LAKI-LAKI**

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai gelar Sarjana Farmasi

(S.Farm.)

Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

Universitas Islam Indonesia



Oleh :

ARBA PRAMUNDITA RAMADANI

02613151

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
AGUSTUS 2006**

SKRIPSI

**EFEK HIPOGLIKEMI EKSTRAK ETANOL DAUN SAMBILOTO
(*Andrographis paniculata*, Ness) PADA SUKARELAWAN SEHAT LAKI-LAKI**

Yang diajukan oleh

ARBA PRAMUNDITA RAMADANI

02613151

Telah disetujui oleh:

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,



Dr. Mustofa, M.Kes, Apt.



Suci Hanifah, SF., Apt.

SKRIPSI

**EFEK HIPOGLIKEMI EKSTRAK ETANOL DAUN SAMBILOTO
(*Andrographis paniculata*, Ness) PADA SUKARELAWAN SEHAT LAKI-LAKI**

Oleh:

ARBA PRAMUNDITA RAMADANI
02613151

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia

Tanggal : 24 Agustus 2006

Ketua Penguji,



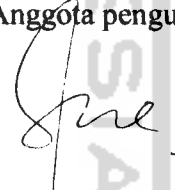
Dr. Mustofa, M.Kes, Apt.

Anggota penguji,



Suci Hanifah, SF., Apt.

Anggota penguji,



Saepudin, M.Si., Apt.

Mengetahui

Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia



Endang Darmawan, M.Si., Apt.

PERNYATAAN

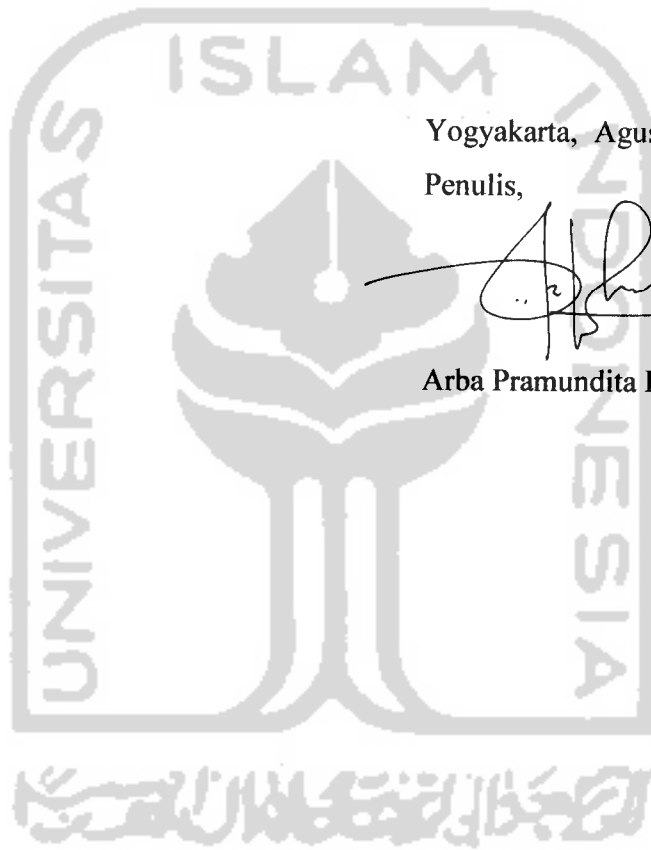
Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya, juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan diterbitkan dalam daftar pustaka.

Yogyakarta, Agustus 2006

Penulis,



Arba Pramundita Ramadani



قُلْ لَوْ كَانَ الْبَحْرُ مِدَادًا لِكَلِمَاتِ رَبِّي لَنَفِدَ الْبَحْرُ قَبْلَ أَنْ تَنْفَدَ

كَلِمَاتِ رَبِّي وَلَوْ جِئْنَا بِمِثْلِهِ مَدَدًا ﴿١٠٩﴾

Katakanlah: 'Kalau sekiranya lautan menjadi tinta untuk (menulis) kalimat-kalimat Tuhanku, sungguh habislah lautan itu sebelum habis (ditulis) kalimat-kalimat Tuhanku, meskipun Kami datangkan tambahan sebanyak itu (pula) (Al-Kahfi: 109)

أَدْعُ إِلَى سَبِيلِ رَبِّكَ بِالْحُكْمِ وَالْمَوْعِظَةِ الْحَسَنَةِ وَجَدِلْهُمْ بِالَّتِي هِيَ

أَحْسَنُ إِنَّ رَبَّكَ هُوَ أَعْلَمُ بِمَنْ ضَلَّ عَنْ سَبِيلِهِ وَهُوَ أَعْلَمُ بِالْمُهْتَدِينَ ﴿١٢٥﴾

Serulah (manusia) kepada jalan Tuhanmu dengan hikmah dan pelajaran yang baik dan bantahlah mereka dengan cara yang baik. Sesungguhnya Tuhanmu Dialah yang lebih mengetahui tentang siapa yang tersesat dari jalan-Nya dan Dialah yang lebih mengetahui orang-orang yang mendapat petunjuk. (An-Nahl: 125)

DEDICATED TO:

- Allah SWT, dengan segala karunia terindah-Nya
- My parents, untuk semua kasih sayang, perhatian, dan doa yang belum bisa kubalas
- Aby, untuk kesabaran dan kedewasaannya
- My self, ini adalah sebuah langkah awal untuk menapak meju kedepan. Keep fighting.

TERIMAKASIHKU TERUNTUK:

- x Teman-teman seperjuangan, tempat berbadi, bercanda, berceloteh, dan ngerumpi....Riri, Evi, Sita, Heni. Terimakasih atas segala bantuan, motivasi, perhatian, dan persaudaraannya.
- x Adek-adekku (Pitrag, Anggari, Andira, Adnan), terimakasih untuk hari-hari yang menggemirakan
- x My sister (Virginia) and family, thanks for your huge courage
- x My brother, thanks untuk hari-hari yang selalu berarti dan penuh makna, serta perhatiannya selalu...
- x Teman-teman di TPA Nurul Mubin (mas Abdi, Nurul, Fitri, Cuya, Saifi, mba Laila, TG, Satrio..), terimakasih atas doa dan hari-hari tanpa lelah berjuang di TPA....selalu komitmen and totalitas.
- x Adek-adek TPA ku , atas moment-moment terindah dan penuh hikmah.....
- x All my friend where ever you are whom i cant mentioned, thanks for all... aku tidak akan menjadi seperti sekarang jika kemarin aku tidak bertemu kalian...

"Orang yang sukses bukanlah orang yang tak pernah gagal, namun orang yang sukses adalah orang yang mampu bangkit dari kegagalan"

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah segala puji hanya milik Allah SWT Sang Pencipta Alam dan seisinya. Berkat karunia-Nya lah penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Skripsi ini dibuat dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi. Adapun judul yang diambil adalah **Efek Hipoglikemi Ekstrak Etanol Sambiloto (*Andrographis paniculata*, Ness) pada Sukarelawan Sehat Laki-Laki.**

Skripsi ini tidak mungkin selesai tanpa adanya bantuan dari berbagai pihak. Sehingga pada kesempatan ini pula, penyusun tak lupa mengucapkan terimakasih pada pihak-pihak yang telah membantu pembuatan skripsi ini.

1. Dr. Mustofa, M.Kes., Apt. selaku pembimbing utama yang telah banyak memberikan bimbingan, arahan, dan kemudahan fasilitas selama pelaksanaan penelitian maupun penyusunan skripsi ini.
2. Suci Hanifah, SF., Apt., selaku pembimbing pendamping yang selalu memberikan motivasi, pengarahan, dan bimbingan selama pembuatan skripsi.
3. Saepudin, M.Si., Apt., selaku penguji yang telah memberikan masukan dan pengarahan dalam pembuatan skripsi ini.
4. Yandi Syukri, M.Si., Apt., selaku Ketua Jurusan Farmasi UII atas kebijakan-kebijakan jurusan yang telah ditetapkan.
5. Endang Darmawan, M.Si., Apt., selaku Dekan Fakultas MIPA UII.
6. Laboran Farmasi UII, Mas Har dan Pak Ry, atas bantuan pembuatan ekstrak sambiloto.
7. Bapak dan Ibu tercinta, atas doa, harapan, dan dorongannya selama ini.
8. Teman-teman seperjuangan: Riri, Evi, Sita dan Heni atas bantuan dan motivasinya dalam pembuatan skripsi ini sejak awal hingga akhir.
9. Berbagai pihak yang telah membantu pembuatan skripsi ini secara langsung ataupun tidak langsung dan tidak mungkin disebutkan satu persatu. Terimakasih atas bantuannya.

Penyusun menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari sempurna, sehingga kritik dan saran yang membangun sangat diharapkan. Akhir kata, semoga skripsi ini dapat bermanfaat sebagaimana mestinya.

Penyusun

Arba Pramundita Ramadani



DAFTAR ISI

Halaman judul	i
Halaman pengesahan pembimbing	ii
Halaman pengesahan penguji	iii
Halaman pernyataan	iv
Halaman persembahan	v
Kata pengantar	vii
Daftar isi	ix
Daftar gambar	xi
Daftar tabel	xii
Daftar lampiran	xiii
Intisari	xiv
Abstrak	xv
BAB I. PENDAHULUAN	1
A. Latar belakang masalah	1
B. Perumusan masalah	3
C. Tujuan penelitian	4
D. Manfaat penelitian	4
BAB II. STUDI PUSTAKA	5
A. Tinjauan pustaka	5
1. Diabetes mellitus	5
2. Sambiloto	10
3. Uji klinik	15
4. Uji toleransi glukosa	18
5. Penelitian-penelitian tentang sambiloto	21
B. Landasan teori	23
C. Hipotesis	23
BAB III. METODE PENELITIAN	24
A. Alat, bahan, dan subjek penelitian	24

1. Subjek penelitian	24
2. Bahan penelitian	24
3. Alat penelitian	24
B. Cara penelitian	25
1. Orientasi	25
2. Validasi	25
3. Rancangan penelitian pola silang (<i>controlled trial-crossover design</i>)	25
C. Analisis hasil	27
D. Pertimbangan etik	28
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	29
A. Pendahuluan	29
B. Cara kerja penelitian	31
1. Orientasi	31
2. Validasi	32
3. Pengambilan sampel darah	32
4. Pengukuran kadar gula darah	33
C. Hasil uji kadar gula darah	34
1. Analisis % daya hipoglikemi	34
2. Gambaran AUC	36
3. Signifikansi penurunan KGD	38
D. Faktor-faktor yang berpengaruh	39
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN	41
A. Kesimpulan	41
B. Saran	41
DAFTAR PUSTAKA	42
LAMPIRAN	45

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Struktur obat golongan sulfonilurea.....	8
Gambar 2. Struktur obat golongan meglitinid.....	8
Gambar 3. Struktur obat golongan biguanid.....	9
Gambar 4. Struktur obat golongan thiazolidindion.....	9
Gambar 5. Struktur obat golongan penghambat glukosidase.....	10
Gambar 6. Struktur andrografolid.....	12
Gambar 7. Skema cara kerja penelitian.....	26
Gambar 8. Kurva perbandingan KGD setelah pemberian plasebo dan ekstrak sambiloto.....	37



DAFTAR TABEL

Tabel I. Kriteria diabetes menurut WHO tahun 1999.....	6
Table II. Hasil pemeriksaan klinik sukarelawan.....	29
Tabel III. Hasil pemeriksaan hematologi sukarelawan.....	30
Tabel IV. Hasil pemeriksaan kimia darah sukarelawan.....	30
Tabel V. Hasil pemeriksaan urin sukarelawan.....	30
Tabel VI. Kadar gula darah hasil analisis alat GlucoDr™ (All Medicus)	32
Tabel VII. Data kadar gula darah setelah pemberian plasebo pada ke-6 sukarelawan sehat laki-laki.....	34
Tabel VIII. Data kadar gula darah setelah pemberian ekstrak sambiloto pada ke-6 sukarelawan sehat laki-laki.....	34
Tabel IX. Harga AUC pada 6 sukarelawan sehat laki-laki setelah pemberian plasebo.....	35
Tabel X. Harga AUC pada 6 sukarelawan sehat laki-laki setelah pemberian ekstrak sambiloto.....	35
Tabel XI. Hasil % daya hipoglikemik sukarelawan	36
Tabel XII. Rata-rata kadar gula darah kelompok kontrol dan uji.....	37
Tabel XII. Penurunan KGD setelah pembebanan	39

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Foto tanaman sambiloto	45
Lampiran 2. Surat Pernyataan Persetujuan (<i>informed consent</i>).....	46
Lampiran 3. Form Kadar Glukosa Darah.....	47
Lampiran 4. Foto Penelitian.....	48
Lampiran 7. Hasil uji statistik perbandingan KGD kontrol dan perlakuan ekstrak sambiloto.....	50



EFEK HIPOGLIKEMI EKSTRAK ETANOL DAUN SAMBILOTO (*Andrographis paniculata*, Ness) PADA SUKARELAWAN SEHAT LAKI-LAKI

INTISARI

Obat Tradisional (OT) yang sejak zaman nenek moyang telah digunakan, saat ini mulai banyak digunakan seiring adanya kecenderungan *back to nature*. Penggunaan OT juga tidak terbatas pada penyakit tertentu, salah satunya adalah untuk pengobatan diabetes mellitus (DM). Sambiloto (*Andrographis paniculata*, Ness) sudah digunakan sejak dahulu untuk mengobati berbagai penyakit, dan pada akhir-akhir ini telah banyak diteliti secara praklinik salah satunya sebagai antidiabetes maupun secara klinik. Namun efek hipoglikeminya pada manusia masih belum diketahui. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah ekstrak etanol sambiloto menyebabkan efek hipoglikemi pada sukarelawan sehat laki-laki. Rancangan penelitian yang digunakan adalah *controlled trial- crossover design*, menggunakan 6 sukarelawan sehat laki-laki sebagai subjek uji yang memenuhi kriteria inklusi dan telah menandatangani *informed consent* sebelum penelitian dilaksanakan. Ekstrak etanol sambiloto produksi Laboratorium Teknologi Farmasi UII, kadar 7,52% yang ditetapkan di LPPT UGM dengan dosis 750 mg dilarutkan dalam 200 ml air diberikan pada subjek uji yang sebelumnya telah diambil darah blankonya. Setelah 1,5 jam, subjek uji diberi pembebanan larutan glukosa sebanyak 75 gram yang dilarutkan dalam air dan sampling darah dilakukan pada jam ke- 0; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,25; 1,5; 1,75; 2; 2,25; 2,5; 2,75; 3; dan 3,25. Analisis kadar gula dalam darah dilakukan dengan alat tes gula darah GlucoDrTM (All Medicus). Pemejanaan ekstrak dilakukan setelah *wash out period*, selama satu minggu setelah pemejanaan dengan plasebo pada subjek uji yang sama. Dari hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol sambiloto dosis 750 mg pada sukarelawan sehat laki-laki tidak dapat menurunkan AUC KGD darah vs waktu dan tidak berbeda bermakna dengan plasebo ($p < 0,015$). dengan demikian dapat disimpulkan ekstrak etanol sambiloto tidak mempunyai efek hipoglikemi pada sukarelawan sehat laki-laki.

Kata kunci : *Andrographis paniculata*, diabetes mellitus.

HYPOGLICEMIA EFFECT OF SAMBILOTO LEAF (*Andrographis paniculata*, Ness) ETHANOLIC EXTRACT IN MALE HEALTHY VOLUNTEER

ABSTRACT

Traditional medicine has been used since the ancestor. Nowadays it does begin use as back to nature become trend. Traditional medicine using not only for particular disease, but almost for every disease such as diabetes mellitus which is cured by sambiloto. Sambiloto (*Andrographis paniculata*, Ness) has been used long time ago for many kinds of disease, and recently are observed pre-clinically and clinically. For example as an antidiabetic medicine. But it's hypoglycemia effect in human still unknown. This study aim is to know whether sambiloto ethanolic extract can affect hypoglycemia effect in male healthy volunteer. The study used controlled trial-crossover design, using 6 male healthy volunteer who belongs to inclusion criteria and signed the informed consent before the study begun. Sambiloto ethanolic extract made in Technology Laboratory of Pharmacy UII with concentration about 7,52% (determined in LPPT UGM) and dosage 750 milligrams dissolved in 200 milliliters of water. Before drug administration, blood sample was taken as baseline. After 1,5 hours the volunteer received 75 grams of glucose. Blood sample were drawn again at 0; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,25; 1,5; 1,75; 2; 2,25; 2,5; 2,75; 3; dan 3,25 hours and measured by glucose test meter GlucoDr™ (All Medicus). The entire volunteer participated to the study twice, first for control group who received placebo and after a week washout period received sambiloto extract as treatment. The result gain blood glucose data for both groups (control and treatment) was analyzed by observed hypoglycemia percentage, looked at AUC profile, and observed the significant of blood glucose decreased in every time blood were drawn by t-test statistical analyze. The study achieved that 750 milligrams of sambiloto do not affect hypoglycemia effect (decrease blood glucose).

Keyword: *Andrographis paniculata*, diabetes mellitus.

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Herbal Medicine atau Obat Tradisional (OT) telah memainkan peranan yang penting dalam pelayanan kesehatan tradisional maupun dalam pelayanan kesehatan konvensional. Bahkan sejak beberapa dasawarsa terakhir pengobatan tradisional diminati secara luas di seluruh dunia, tidak hanya di negara-negara berkembang namun juga negara-negara maju. Hal ini terbukti dari banyaknya sediaan OT yang di jual di apotek-apotek atau diresepkan oleh praktisi medik di negara-negara maju. Beberapa obat modern yang berada di pasaran saat ini hasil pengembangan dari OT. Alasan dikemukakannya penggunaan tanaman obat dalam pemeliharaan kesehatan masyarakat diantaranya adalah adanya fenomena gerakan kembali ke alam (*back to nature*) di seluruh dunia, dan adanya anggapan bahwa OT kurang memberikan efek samping dibandingkan dengan obat modern. Ketersediaan OT yang mudah diperoleh di sekitar lingkungan tempat tinggal dan adanya keraguan sebagian besar masyarakat menggunakan produk-produk hasil rekayasa genetika, mendorong banyak masyarakat memanfaatkan OT. Meskipun tidak seluruhnya alasan tersebut benar, tetapi kenyataan menunjukkan bahwa penggunaan obat tradisional semakin populer di seluruh dunia (Mustofa, 2005).

Penggunaan bahan alam sebagai obat tradisional di Indonesia telah dilakukan oleh nenek moyang kita sejak berabad-abad yang lalu terbukti dari adanya naskah lama pada daun lontar Husodo (Jawa), Usada (Bali), Lontarak pabbura (Sulawesi Selatan), dokumen Serat Primbon Jampi, Serat Racikan Boreh Wulang nDalem dan relief candi Borobudur yang menggambarkan orang sedang meracik obat (jamu) dengan tumbuhan sebagai bahan bakunya (Sukandar, 2004).

Penggunaan OT tidak hanya terbatas pada penyakit yang sifatnya akut, namun telah digunakan untuk pengobatan berbagai penyakit kronis seperti Diabetes Mellitus (DM). Diabetes mellitus adalah penyakit yang banyak diderita dan terus meningkat prevalensinya dari tahun ke tahun. Terlebih di kota atau negara berkembang, sebagai contoh di Amerika tingkat kejadiannya mencapai 90 % untuk DM tipe I (Anonim, 2005e). Sedangkan menurut Federasi Diabetes

Internasional (IDF), tahun 2003 penduduk dunia yang menderita diabetes sudah mencapai sekitar 197 juta jiwa dengan angka kematian sekitar 3,2 juta orang (Anonim, 2004b). Penyakit ini tidak hanya diderita oleh orang dewasa, namun anak kecil pun dapat terkena (berdasar tipenya). Kelemahan antidiabetes oral berupa penurunan kadar gula darah secara drastis yang seringkali menyebabkan syok hipoglikemi setelah meminum obat, mendorong masyarakat lebih memilih obat tradisional yang dianggap dapat menurunkan kadar gula darah dan penurunannya tidak sampai menyebabkan syok hipoglikemi (relatif stabil).

Obat Tradisional yang sering digunakan untuk pengobatan DM diantaranya adalah sambiloto, daun nimba, kumis kucing, mahkota dewa, ceplukan, dan masih banyak lagi. Sambiloto (*Andrographis paniculata*, Ness) telah banyak dimanfaatkan secara tradisional dalam pengobatan maupun pencegahan penyakit sejak dahulu di berbagai negara di dunia (Winarto, 2004). Secara tradisional sambiloto digunakan oleh masyarakat India (pengobatan Ayurvedic), Thailand, dan Cina sebagai obat penghilang demam dan penghilang racun. Sambiloto juga digunakan untuk pengobatan disentri baksilus, diare, infeksi pernafasan bagian atas, tonsilitis, faringitis, laringitis, pneumonia, tuberkulosis, infeksi kulit, infeksi parasit, juga mengobati gigitan ular, dan diabetes (Behr, 2004).

Penelitian tentang sambiloto sebenarnya sudah dilakukan oleh para peneliti di dunia hingga pada tahap uji klinik. Pada uji praklinik terbukti sambiloto mempunyai efek sebagai antidiabetes, immunostimulant, hepatoprotektor, antihistaminergik, antipiretik, analgetik, dan antitukak lambung (Winarto, 2004). Pada tahap uji klinik, khasiat sambiloto telah diteliti sejak tahun 1980-an. Bahkan sambiloto telah dipatenkan sebagai obat anti HIV pada tahun 1986 oleh perusahaan farmasi Jerman Pracelsian Inc (Anonim, 2004c). Uji klinis lain yang telah dilakukan terhadap sambiloto adalah sebagai pengobatan diare akut dan anti tumor (Winarto, 2004). Sedangkan uji klinik untuk menilai kemanfaatan sambiloto sebagai antidiabetes sampai saat ini belum pernah dilakukan, meskipun efek antidiabetesnya pada hewan uji telah dibuktikan, bahkan senyawa aktif yang berefek sebagai antidiabetes juga telah diketahui.

Sambiloto sebagai antidiabetes, yaitu agen penurun kadar gula dalam darah secara tradisional digunakan dengan cara direbus dan diminum air rebusannya. Meskipun biasa digunakan dengan direbus, namun penelitian membuktikan bahwa dalam bentuk ekstrak, sambiloto juga memberikan efek penurun kadar gula darah. Secara ilmiah, efek hipoglikemi sambiloto telah diuji baik pada bentuk ekstrak maupun infus terhadap dua jenis hewan, yaitu kelinci dan tikus jantan. Pemberian infus sambiloto 20% pada 3 kelompok kelinci jantan dan betina dapat mencegah terjadinya hiperglikemi yang diinduksi dengan glukosa (Winarto, 2004). Pada tikus jantan yang telah diberi pembebanan glukosa, ekstrak sambiloto dengan kandungan zat aktif andrografolida sebesar $3,62 \pm 0,07$ % mempunyai aktivitas sebagai penurun gula darah (Darmawan *et al.*, 2005).

Toksisitas sambiloto juga telah diuji pada hewan coba. Hasil uji toksisitas akut pada tikus jantan membuktikan bahwa sambiloto mempunyai efek toksik yang sangat rendah dengan nilai LD₅₀ sebesar 11,46 g/kg (Saxena, 1998). Dengan kata lain sambiloto merupakan tanaman yang relatif aman untuk dikonsumsi manusia.

Selanjutnya telah dibuktikan bahwa senyawa aktif yang bertanggung jawab sebagai antidiabetes yaitu andrografolid, yang telah berhasil diisolasi dari tanaman sambiloto (*A. paniculata*, Ness). Meskipun sambiloto sudah diuji secara praklinik baik efek farmakologinya maupun toksikologinya dan juga telah berhasil diisolasi senyawa aktif yang berkhasiat sebagai antidiabetes, namun belum pernah dikaji bagaimana manfaatnya dalam menurunkan kadar gula darah pada manusia. Penelitian ini dilakukan untuk mengkaji efek hipoglikemik pada sukarelawan sehat laki-laki yang diberi ekstrak sambiloto.

B. Perumusan Masalah

Apakah pemberian ekstrak etanol sambiloto (*A. paniculata*, Ness) menyebabkan efek hipoglikemi pada sukarelawan sehat laki-laki?

C. Tujuan Penelitian

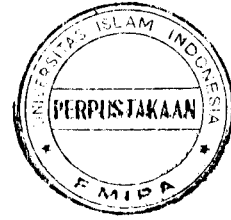
Mengkaji efek hipoglikemi terhadap pemberian ekstrak etanol sambiloto (*A. paniculata*, Ness) pada sukarelawan sehat laki-laki, melalui uji toleransi glukosa.

D. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian mengenai uji toleransi glukosa ekstrak etanol daun sambiloto (*A. paniculata*, Ness) pada sukarelawan sehat laki-laki ini bermanfaat untuk mengkaji efikasi ekstrak etanol daun sambiloto sebagai dasar penelitian lebih lanjut dalam mengembangkan sediaan fitofarmaka yang mengandung daun sambiloto.



BAB II STUDI PUSTAKA



A. Tinjauan Pustaka

1. Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus yang seringkali disingkat DM adalah salah satu gangguan metabolisme yang ditandai dengan kenaikan kadar glukosa di dalam darah (hiperglikemia). Diabetes mellitus disertai dengan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein yang menyebabkan terjadinya komplikasi mikrovaskuler dan makrovaskuler (Oki and Isley, 2002). Keadaan ini sering disertai dengan gejala-gejala kehausan yang sangat, selalu ingin kencing, penurunan berat badan dan stupor, dan dapat mengalami koma sampai kematian bila tidak segera diobati. Namun lebih sering para penderita DM ini tidak disertai dengan gejala yang berat, bahkan pada beberapa orang justru tidak terlihat gejalanya sama sekali. Tingginya kadar glukosa dalam darah dan abnormalitas biokimia lainnya ini sebagai akibat dari berkurangnya produksi atau aksi insulin, suatu hormon yang berperan untuk mengatur metabolisme glukosa, lemak, dan asam amino. Dalam jangka panjang, keadaan ini dapat mengakibatkan risiko gangguan lebih lanjut pada retina dan ginjal, kerusakan saraf perifer, dan mendorong terjadinya penyakit aterosklerotik pada jantung, kaki dan otak (Anonim, 1993).

Diabetes mellitus terjadi karena adanya penurunan konsentrasi insulin (*insulin deficiency*) dan berkurangnya respon jaringan *peripheral* terhadap insulin (*insulin resistance*). Abnormalitas ini akan mempengaruhi metabolisme karbohidrat, lemak, keton, dan asam amino yang selanjutnya dapat menyebabkan sindrom hiperglikemia. Kerja insulin adalah dengan menurunkan konsentrasi glukosa di darah dengan menghambat produksi glukosa di hepar dan menstimulasi pengambilan serta metabolisme glukosa oleh otot dan jaringan adiposa (Davis and Granner, 1996).

Gejala awal DM yang tidak diobati ditandai dengan peningkatan kadar gula darah. Jumlah glukosa yang tinggi dalam urin dapat menyebabkan poliuria, dan menjurus ke dehidrasi. Dehidrasi menyebabkan meningkatnya rasa haus,

sehingga meningkat pula kuantitas konsumsi air (polidipsia). Ketidakmampuan memanfaatkan energi glukosa sering menyebabkan kehilangan berat tubuh dalam waktu singkat, meskipun nafsu makan bertambah (Anonim, 2004b). Berat badan berkurang karena lemak yang ada di jaringan di metabolisme. Metabolisme lemak di jaringan juga akan menyebabkan hiperlipidemi dan produksi keton di dalam tubuh. Hiperlipidemi akan menyebabkan berbagai penyakit kardiovaskular. Sedangkan keton di dalam tubuh akan menyebabkan ketoacidosis yang selanjutnya dapat menyebabkan *coma diabeticum* (Oki and Isley, 2002).

Untuk menegakkan diagnosis bagi penderita DM biasanya dilakukan pengukuran kadar glukosa darah (KGD), dan KGD yang paling tepat menunjukkan keadaan sebenarnya adalah KGD puasa (Oki and Isley, 2002). Menurut WHO tahun 1999 kriteria KGD termasuk dalam kategori diabetes seperti terlihat pada tabel I.

Tabel I. Kriteria diabetes menurut WHO tahun 1999 (Anonim,2006b)

Kadar glukosa	NORMAL		<i>Impaired Fasting Glycaemia</i>		<i>Impaired Glucose Tolerance</i>		Diabetes Mellitus	
			(I.F.G.)		(I.G.T.)		(D.M.)	
Vena plasma	Puasa	2 jam	Puasa	2 jam	puasa	2 jam	Puasa	2 jam
(mmol/l)	<6.1	<7.8	≥ 6.1 & <7.0	<7.8	<7.0	≥7.8	≥7.0	≥11.1
(mg/dl)	<110	<140	≥110 & <126	<140	<126	≥140	≥126	≥200

Berdasarkan terapinya, DM diklasifikasikan menjadi dua golongan, yakni *Insulin dependent diabetes mellitus* (IDDM, Tipe I) dan *Non insulin dependent diabetes mellitus* (NIDDM, Tipe II). *Insulin dependent diabetes mellitus* (IDDM) umumnya timbul sebelum usia dewasa, walaupun seringkali terjadi pada orang dewasa non *obese* dan pasien yang sudah lanjut usia. Diabetes jenis ini disebabkan karena insulin tidak ada sama sekali dalam sirkulasi, glukagon plasma meningkat, dan sel-sel β pankreas tidak responsif terhadap semua stimuli insulinogenik. Oleh sebab itu, pasien-pasien ini mutlak memerlukan pengobatan insulin eksogen untuk memperbaiki katabolisme, mencegah ketosis, menurunkan

glukagon darah agar kadarnya yang meningkat dalam darah dapat menurun (Anonim, 1993).

Non insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) adalah tipe DM yang umumnya muncul pada usia dewasa, walaupun dapat juga muncul pada usia anak-anak. Pada DM tipe ini, insulin endogen dalam sirkulasi sebenarnya masih cukup tinggi untuk mencegah ketoasidosis, tetapi seringkali sub-normal atau relatif tidak cukup karena kebutuhan yang meningkat yang disebabkan oleh tidak sensitifnya jaringan. Dengan demikian, pasien-pasien DM tipe ini tidak mutlak memerlukan insulin untuk mempertahankan hidup (Anonim, 1993). Diabetes mellitus tipe ini ditandai dengan terjadinya obesitas pada pasien (Oki and Isley, 2002).

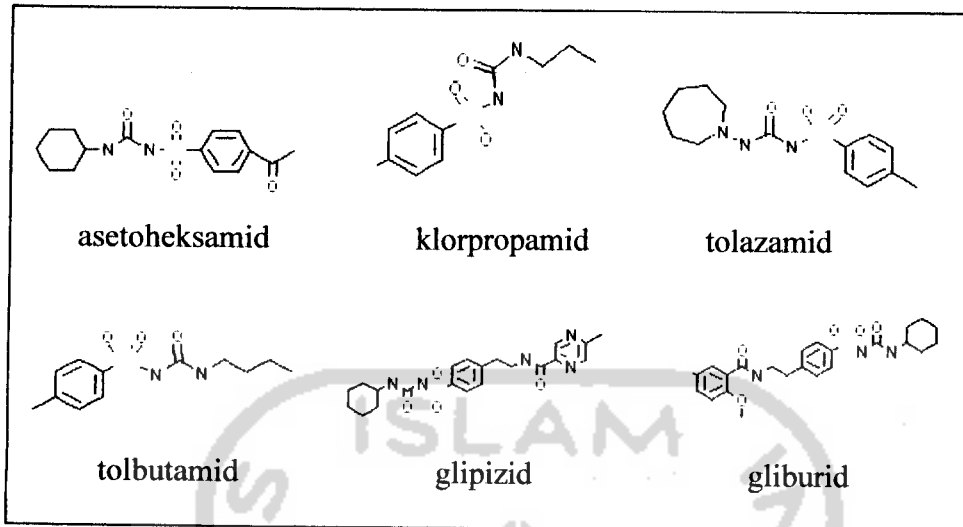
Pengobatan DM ditujukan untuk mengurangi risiko terjadinya komplikasi mikrovaskuler maupun makrovaskuler, mengobati gejala, mengurangi kematian, dan meningkatkan kualitas hidup. Secara klinik, pengobatan DM bertujuan untuk mencapai kadar HbA1c (*Glycosilated hemoglobin*) kurang dari 7 dan mencapai kadar gula darah normal kurang dari 140 mg/dl (Oki and Isley, 2002).

Obat secara oral yang digunakan untuk pengobatan hiperglikemia pada penderita DM yang tidak bergantung insulin antara lain : golongan sulfonilurea, meglitinid, biguanida, peroksisom, thiazolidinedion, dan α - glukosidase-inhibitor (Oki and Isley, 2002).

1) Sulfonilurea

Obat ini hanya efektif pada penderita NIDDM yang tidak begitu berat, yang sel-sel betanya masih bekerja cukup baik. Ada indikasi bahwa obat-obat ini juga memperbaiki kepekaan organ target bagi insulin. Obat ini memiliki mekanisme pelepasan insulin endogen maupun perbaikan efektivitas perifernya (Katzung, 1998). Obat-obatan ini efektif menurunkan gula darah secara cepat, tetapi menimbulkan risiko hipoglikemi. Bagi orang yang alergi terhadap sulfa, obat golongan ini harus dihindari karena mengandung senyawa sulfa (Anonim, 2004b). Namun obat golongan sulfonilurea ini satu-satunya obat antidiabetes yang bisa digunakan oleh penderita gagal ginjal. Serta diindikasikan untuk penderita DM yang kurus. Golongan sulfonilurea terdiri dari 2 generasi yang dibedakan berdasar potensi terjadinya efek samping dan pegikatan protein serum. Obat generasi pertama diantaranya adalah asetoheksamid, klorpropamid, tolazamid, dan

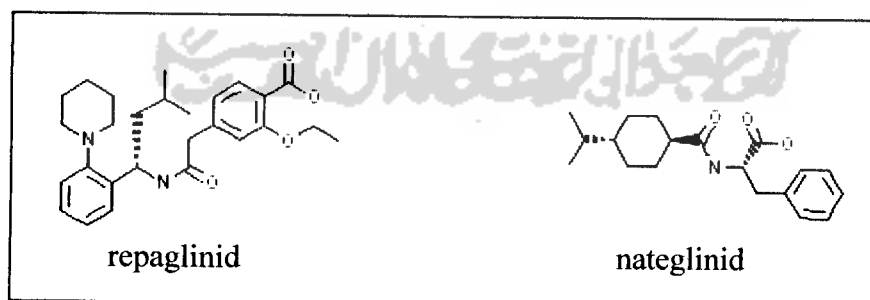
tolbutamid. Sedangkan yang termasuk obat generasi kedua adalah glimepirid (glibenklamid), glipizid, dan gliburid (Oki and Isley, 2002).



Gambar 1. Struktur obat golongan sulfonilurea (Anonim, 2006a).

2) Meglitinid

Kerja obat golongan meglitinid hampir sama dengan golongan sulfonilurea yaitu dengan berikatan dengan reseptor sulfonilurea meskipun hanya bersebelahan lokasi pengikatannya, dan menstimulasi sekresi insulin (Oki and Isley, 2002). Tidak seperti sulfonilurea yang lebih lama tinggal di dalam tubuh, meglitinid beraksi sangat pendek dengan efek puncak dalam 1 jam (Anonim, 2004b). Obat yang termasuk dalam golongan ini adalah repaglinid dan nateglinid (Oki and Isley, 2002).

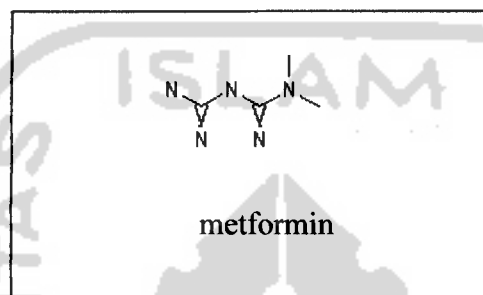


Gambar 2. Struktur obat golongan meglitinid (Anonim, 2006a).

3) Biguanida

Biguanida tidak menstimulasi pelepasan insulin dan tidak menurunkan gula darah pada orang sehat. Biguanid menekan nafsu makan (*efek anorexia*)

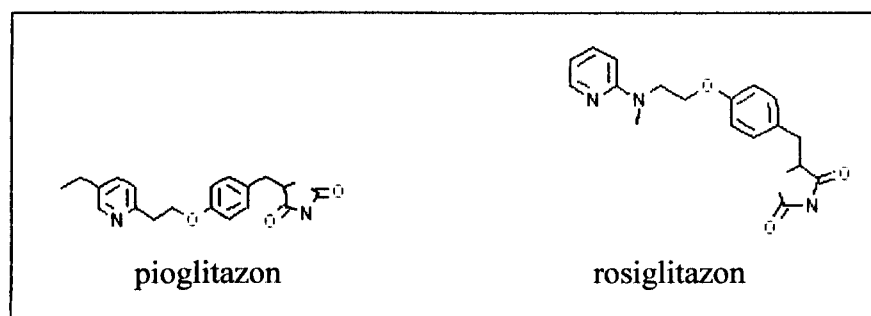
hingga berat badan tidak meningkat dan layak diberikan pada penderita yang *overweight*. Biguanid memiliki mekanisme kerja yaitu (1) menstimulasi glikolisis langsung pada jaringan perifer dengan peningkatan pengeluaran glukosa dari darah; (2) mengurangi glukoneogenesis hati; (3) memperlambat absorpsi glukosa dari saluran pencernaan; (4) pengurangan kadar glukagon plasma; dan (5) meningkatkan pengikatan insulin pada reseptor insulin (Katzung, 1998). Contoh obat dari golongan ini adalah metformin. Obat ini tidak boleh digunakan untuk orang yang mengalami gagal ginjal (kontraindikasi absolut) (Oki and Isley, 2002).



Gambar 3. Struktur obat golongan biguanid (Anonim, 2006a).

4) Thiazolidindion

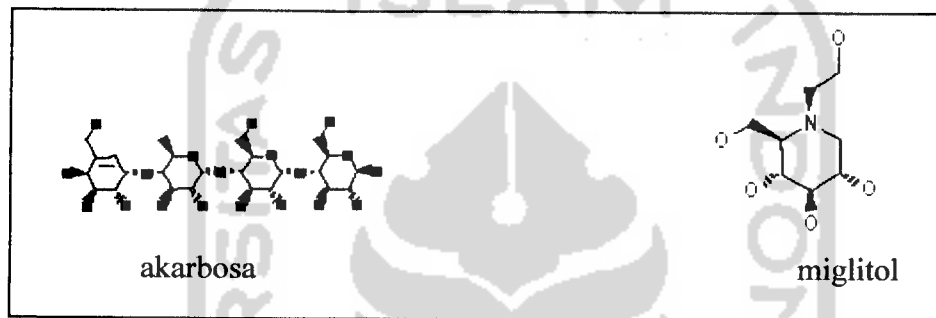
Mekanisme kerja utama dari obat ini adalah meningkatkan sensitivitas jaringan target terhadap insulin (Katzung, 1998). Contoh obat dari golongan ini yaitu pioglitazon dan rosiglitazon (Oki and Isley, 2002). Obat-obatan ini telah efektif menurunkan gula darah pada pasien DM tipe 2 yang beraksi setelah 1 jam pemberian dan diberikan dengan dosis harian. Obat golongan ini dapat memperlihatkan manfaatnya dalam menurunkan tingkat glukosa darah setelah pemakaian selama 6 minggu dan 12 minggu untuk manfaat maksimumnya (Anonim, 2004b).



Gambar 4. Struktur obat golongan thiazolidindion (Anonim, 2006a).

5) Penghambat α - glukosidase

Obat golongan ini menurunkan absorpsi karbohidrat, dextrin, dan disakarida di usus dengan menghambat aksi α - glukosidase di mukosa duodenum. Selain itu obat golongan ini bekerja dengan persaingan inhibisi glukamilase dan sukrosa, namun efeknya lemah di α - amilase pankreas. Obat ini sulit diabsorpsi. Contoh obat dari golongan ini yaitu akarbosa dan miglitol (Davis and Granner, 1996). Akarbosa digunakan untuk penderita DM yang dietnya buruk dan dipakai dalam bentuk kombinasi. Obat ini kontraindikasi untuk orang yang mengalami gangguan abdomen dan gagal ginjal. Efek samping yang sering ditimbulkan adalah kram perut, diare, dan *flatulence* (Oki and Isley, 2002).



Gambar 5. Struktur obat golongan penghambat glukosidase (Anonim, 2006a).

2. Sambiloto (*Andrographis paniculata*, Ness)

a. Asal-usul

Sambiloto (*A. paniculata*, Ness) bukan tanaman asli Indonesia, tetapi sudah lama tumbuh di negeri ini. Menurut data spesimen herbarium di Herbarium Bogoriens, sambiloto sudah ada sejak tahun 1883. Tanaman ini berasal dari India, kemudian dalam perkembangannya masuk ke daftar tanaman obat di daerah Cina, Malaysia, dan Indonesia. Penyebaran sambiloto hampir di seluruh kepulauan Nusantara. Salah satu dampak dari penyebaran tersebut adalah adanya nama-nama yang berbeda sesuai dengan lokasi tumbuhnya (Winarto, 2004). Sambiloto yang juga disebut *king of bitter* (raja pahit) secara tradisional telah digunakan dalam Ayurvedic (pengobatan bangsa India) dan pengobatan Cina (Ganguly *et al.*, 2000).

b. Klasifikasi

Menurut taksonominya, sambiloto dapat diklasifikasikan sebagai berikut.

Divisio	: Spermatophyta
Subdivisio	: Angiospermae
Classis	: Dicotyledone
Ordo	: Solanales
Famili	: Acanthaceae
Genus	: <i>Andrographis</i>
Spesies	: <i>Andrographis paniculata</i> (Burm. f.) Ness, <i>Justicia paniculata</i> Burm., atau <i>Justicia latebrosa</i> Russ (Winarto, 2004).

c. Deskripsi

Tanaman sambiloto (*A. paniculata*, Ness) yang daun dan batangnya pahit ini dapat ditemukan dari dataran rendah sampai 700 dpl (diatas permukaan laut), dengan curah hujan tahunan 2.000-3.000 mm/tahun, bulan basah (di atas 100 mm/bulan): 5-7 bulan, bulan kering (di bawah 60 mm/bulan): 4 -7 bulan, suhu udara 25-32°C, kelembaban dan penyinaran sedang. Sambiloto dapat tumbuh pada tekstur tanah berpasir, drainase baik, kedalaman air tanah 200-300 cm dari permukaan tanah, kedalaman perakaran diatas 25 cm dari permukaan tanah, dengan derajat keasaman (pH) 5,5 - 6,5 dan kesuburan tanahnya sedang sampai tinggi (Anonim, 2005d). Tanaman ini mudah menjadi banyak dan dapat ditemukan sebagai tanaman liar atau di pekarangan sebagai tanaman obat. Sambiloto termasuk terna, tumbuh tegak, tinggi 40-90 cm, batang berkayu, pangkal bulat, batang muda bersegi empat dengan nodus yang membesar serta banyak bercabang. Tanaman ini memiliki daun tunggal, letak berhadapan silang, panjang 2-8 cm, lebar 1-3cm. Helaian daun sambiloto bentuknya lanset, bertangkai pendek, tepinya rata, pangkal runcing, permukaan atas daun berwarna hijau tua, bagian bawah lebih muda. Bunga dari tanaman sambiloto berwarna putih ungu, berkumpul dalam tandan yang keluar dari ketiak daun atau ujung batang. Bentuk buahnya memanjang sampai jorong dengan panjang sekitar 1,5 cm, lebar 0,5 cm, pangkal dan ujungnya runcing. Bila buahnya masak berwarna hitam dan akan

pecah membujur menjadi empat keping. Biji dari sambiloto berbentuk gepeng, kecil, dan berwarna coklat muda. Perbanyakan sambiloto dapat dilakukan dengan biji atau setek batang (Anonim, 2005d; Dalimartha, 2004).

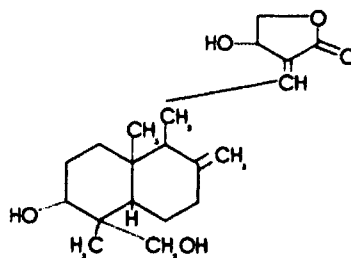
d. Nama Lain

Sambiloto memiliki nama yang berbeda di setiap daerah, maupun di negara-negara lain. Menurut Wijayakusuma (1992) di Sumatera sambiloto dikenal dengan nama papaitan, sedangkan di daerah Jawa sering pula disebut dengan nama ki oray, ki peurat, ki ular, takilo, bidar, sambilat, takila.

Nama sambiloto di Cina adalah *Chuan xi lian, yi jian xi, lan he lian* (Dalimarta, 2004). Menurut Winarto, 2004 nama sambiloto di Cina adalah *khee-pang-hee*. Di Inggris sambiloto dikenal dengan nama *the creat*, di Perancis bernama *roi des ames*, di Filipina dikenal dengan nama *aluy, lekha, sinta*, dan di Thailand disebut *fa thalaai*.

e. Kandungan kimia

Sambiloto (*A. paniculata*, Ness) mengandung lakton dan flavonoid. Lakton yang diisolasi dari daun dan percabangannya yaitu *deoxyandrographolide*, *andrographolide* (zat pahit), *neonandrographolide*, *14-deoxy-11,12-didehydroandrographolide* dan *homoandrographolide* (Wijayakusuma, 1992). Penyebab rasa pahit sambiloto adalah adanya kandungan diterpen lakton (Anonim, 2005c). Sambiloto juga terdapat flavonoid, alkana, keton, dan aldehid, selain mineral (kalsium, kalium, natrium), dan asam kersik. Flavonoid diisolasi terbanyak dari akar yaitu *polymethoxyflavone*, *andrographin*, *panicolin*, *mono-o-methylwihtin*, dan *apigenin-7,4 dimethyl ether* (Wijayakusuma, 1992). Pada daun sambiloto banyak terkandung turunan flavonoid seperti *oroxylin* dan *wogonin* (Anonim, 2005c).



Gambar 6. Struktur andrografolid (Anonim,2004a).

f. Khasiat dan penggunaan sambiloto dalam pengobatan

Andrographis paniculata, Nees (Achantachea) umumnya berasal dari India. Tanaman ini digunakan sebagai penyegar dan mengobati penyakit hati. Sambiloto juga digunakan sebagai antipiretik dan antelmintik (Kumaran *et al*, 2002).

Tanaman sambiloto dapat digunakan sebagai antibiotik, antipiretik, antiradang, antibengkak, antidiare, antitumor, dan hepatoprotektor. Ekstrak sambiloto juga dapat merusak sel troposit dan tropoblast, yang berperan dalam kondensasi sitoplasma dari sel tumor dan dapat menghancurkan inti sel kanker. Sambiloto juga sangat efektif mengobati infeksi dan merangsang fagositosis (*immunostimulant*), yang mempunyai efek hipoglikemik, hipotermia, diuretik, antibakteri, analgetik, meningkatkan kekebalan tubuh seluler serta meningkatkan aktifitas kelenjar-kelenjar tubuh. Sambiloto memiliki rasa pahit, bersifat dingin, masuk meridian jantung dan paru-paru (Winarto, 2004).

Pada sumber lain disebutkan, penyakit yang dapat diobati oleh sambiloto yaitu antara lain : hepatitis, infeksi saluran empedu, disentri basiler, tifoid, diare, influenza, radang amandel (tonsilitas), abses paru, malaria, radang paru (pneumonia), radang saluran nafas (bronkhitis), radang ginjal akut (pielonefritis), radang telinga tengah (OMA), radang usus buntu, sakit gigi, demam, kencing darah (gonore), kencing darah (diabetes mellitus), TB paru, skrofuloderma, batuk rejan (pertusis), sesak nafas (asma), leptospirosis, darah tinggi (hipertensi), kusta (morbus hansen, lepra), keracunan (jamur, singkong, tempe bongkreng, makanan laut), kehamilan anggur (mola hitatidosa), trofoblas ganas (tumor trofoblas), tumor paru (Anonim, 2005d).

Bagian tanaman yang biasa digunakan untuk obat adalah herba dan daun tanaman. Untuk diminum, 10-15 gram kering direbus atau dijadikan bubuk. Untuk pemakaian luar, digodok airnya untuk dicuci atau dilumatkan atau dibubuhkan ditempat yang sakit (Wijayakusuma, 1992).

g. Toksisitas

Evaluasi ekstrak kering yang terstandar pada tikus selama 60 hari, tidak ditemukan adanya toksisitas pada pemberian 20, 200, dan 1000 mg/kg.

Pemeriksaan toksisitas meliputi berat organ reproduksi, *histology testicular*, analisis *ultrastruktural* dari sel *Leydig*, dan tingkat *testosteron* setelah 60 hari pemejanaan (Malhotra dan Singh, 2005). Nilai LD_{50} nya pada tikus jantan 11,46 g/kg, melalui jalur intraperitoneal (Saxena, 1998).

Penelitian pada manusia, sambiloto tidak menyebabkan efek samping yang berat. Pada penelitian *double-blind* dengan placebo sebagai kontrol, sukarelawan dimonitor perubahan pada fungsi hati; ginjal; hitung darah; dan parameter laboratorium lainnya. Tidak ada gangguan yang ditemukan pada sukarelawan, dengan dosis 1200 mg/hari (Anonim, 2003a).

h. Dosis

Dosis zat aktif andrografolid yang bertanggung jawab terhadap khasiat hipoglikemik daun sambiloto adalah 50 mg/50 kg BB kelinci. Jika dikonversikan ke dosis untuk manusia akan menjadi 500 mg/50 kg BB manusia. Kadar andrografolid dalam daun adalah 10 g/kg berat badan manusia Indonesia (Pramono, 1999).

Sambiloto umumnya tersedia dalam bentuk herba kering yang dikemas dalam kapsul atau ekstrak yang terstandar (mengandung 11,2 mg andrografolid setiap 200 mg ekstrak). Untuk herba kering, 500-3000mg diberikan 3 kali sehari. Pada uji klinik, 100 mg ekstrak terstandar diberikan 2 kali sehari untuk pengobatan influenza. Untuk penambah nafsu makan, sambiloto biasanya digunakan dalam bentuk teh. Secara umum dosis sambiloto adalah 400 mg herba kering 3 kali sehari (Anonim, 2004).

i. Farmakokinetik andrografolid

Menurut penelitian baru-baru ini, andrografolid memiliki bioavailabilitas yang tinggi pada manusia. Melalui pemberian oral dosis 20 mg andrografolid dengan mudah diabsorpsi, mencapai nilai puncak plasma setelah 1,5-2 jam, dan memiliki waktu paruh 10 jam. Andrografolid dengan mudah didistribusikan seluruhnya didalam tubuh, termasuk otak dan sumsum tulang belakang. Setelah 72 jam, sekitar 90 % andrografolid dieksresikan paling banyak melalui eksresi urine, walaupun masalah ini masih banyak dibahas (Behr, 2005).

3. Uji Klinik

a. Definisi

Uji klinik adalah suatu penelitian untuk menjawab permasalahan khusus tentang kesehatan yang menggunakan sukarelawan manusia. Uji klinik merupakan cara yang paling cepat dan aman untuk mengetahui suatu pengobatan yang diterapkan ke manusia dan merupakan cara dalam meningkatkan kesehatan (Anonim, 2005a). Pengobatan dapat berupa obat, alat kesehatan atau biologi, seperti vaksin, produk darah, terapi gen (Rados, 2003). Pentingnya dilakukan uji klinik adalah karena tidak ada pengobatan yang diterapkan ke pasien tanpa efek samping, dan para profesional kesehatan selalu mencari cara yang paling baik untuk mengobati penyakit. Dalam uji klinik dapat dilakukan dengan dua cara, yaitu dengan perlakuan (*intervensi*) ataupun tanpa perlakuan. Uji klinik dengan perlakuan bertujuan untuk mengetahui suatu pengobatan atau terapi yang aman dan efektif pada lingkungan yang terkontrol. Sedang uji tanpa perlakuan (*observasi*) bertujuan untuk mengkaji suatu kejadian berkaitan dengan kesehatan pada suatu kelompok atau populasi pada lingkungan yang tidak terkontrol atau alami (Anonim, 2005a).

b. Rancangan uji klinik

Rancangan uji klinik berdasar bukti empiris yang digunakan dibedakan menjadi uji klinik dengan perlakuan (*intervensi*) dan uji klinik tanpa perlakuan (*observasi*).

1) Uji klinik dengan perlakuan

Ciri dari uji klinik dengan perlakuan adalah individu yang dijadikan subjek uji dibawah pengawasan atau terkontrol dan dipilih secara acak. Uji ini memberikan bukti empiris yang kuat dan juga memberikan dasar yang bagus untuk prosedur statistik dibanding uji klinik tanpa perlakuan (*observasi*) (Sukandar, 2004). Contoh uji klinik dengan perlakuan diantaranya adalah *Randomized Controlled Clinical Trial* (RCT) dan *Randomized Cross-Over Clinical Trial*.

Randomized Controlled Clinical Trial (RCT). Suatu percobaan yang menggunakan data primer yang diambil dari suatu komunitas klinik. Subjek uji dipilih secara acak dan dibagi dalam beberapa kelompok perlakuan. Hasil

dari masing-masing kelompok kemudian dibandingkan setelah cukup waktu untuk pengamatan. RCT merupakan bukti efikasi klinik yang paling kuat dari prosedur terapi klinik (Sukandar, 2004).

Randomized Cross-Over Clinical Trial. Suatu percobaan yang menggunakan data primer yang diambil dari suatu komunitas klinik. Subjek uji secara acak dipilih dan dibagi menjadi dua kelompok perlakuan. Setelah periode pengobatan yang cukup dan periode *washout*, dua kelompok ditukar perlakuannya. Desain percobaan ini dapat digunakan untuk menghindari terjadinya *bias*. Dalam uji ini yang perlu diperhatikan adalah antara subjek uji dan orang yang memberi perlakuan, keduanya tidak mengetahui zat yang dipejankan (*double blind*). Hal ini bertujuan untuk memilih pengobatan yang terbaik (Sukandar, 2004).

2) Uji klinik tanpa perlakuan (*observasional*)

Dalam uji klinik tanpa perlakuan faktor yang ingin ditetapkan tidak dibawah kontrol dari peneliti. Penelitian secara *observasional* atau pengamatan ini hanya melihat suatu peristiwa atau kejadian yang terjadi secara alami tanpa ada *intervensi* atau perlakuan dari peneliti. Namun uji klinik secara *observasional* ini memberikan bukti-bukti yang lemah dibanding dengan uji klinik yang melakukan perlakuan atau intervensi karena kemungkinan terjadinya *bias* sangat besar (Sukandar, 2004).

c. Fase-fase uji klinik

Sebelum suatu obat diluncurkan ke pasar, ada beberapa tahapan pengujian yang dilakukan berkaitan dengan efektifitas dan keamanan obat tersebut melalui empat tahapan fase uji klinik, yaitu fase I, fase II, fase III, dan fase IV.

1) Fase I

Pada fase ini calon obat diuji pada sukarelawan sehat untuk mengetahui apakah sifat yang diamati pada hewan percobaan juga terlihat pada manusia. Pada fase ini ditentukan hubungan dosis dengan efek yang ditimbulkannya dan profil farmakokinetik obat pada manusia (Sukandar, 2004).

2) Fase II

Dalam uji klinik fase II, calon obat diuji pada pasien tertentu, diamati efikasi pada penyakit yang diobati. Pada uji klinik fase II yang diharapkan dari obat adalah mempunyai efek yang potensial dengan efek samping rendah atau tidak toksik. Pada fase ini mulai dilakukan pengembangan dan uji stabilitas bentuk sediaan obat (Sukandar, 2004). Pada fase ini pula, sukarelawan yang digunakan sekitar 100-300, lebih banyak dibanding pada fase I (Rados, 2003).

3) Fase III

Fase ini melibatkan kelompok besar pasien. Pada fase III obat baru dibandingkan efek dan keamanannya terhadap obat pembanding yang sudah diketahui. Setelah calon obat dapat dibuktikan berkhasiat dan menunjukkan keamanan bagi si pemakai maka obat baru diizinkan untuk diproduksi oleh industri sebagai *legal drug* dan dipasarkan dengan nama dagang tertentu serta dapat diresepkan oleh dokter (Sukandar, 2004). Pasien yang digunakan dalam fase ini sekitar 1000-3000 orang (Rados, 2003).

4) Fase IV

Setelah obat dipasarkan masih dilakukan studi paska pemasaran (*post marketing surveillance*) yang diamati pada pasien dengan berbagai kondisi, berbagai usia dan ras. Studi ini dilakukan dalam jangka waktu lama untuk melihat nilai terapeutik dan pengalaman jangka panjang dalam menggunakan obat. Setelah hasil studi fase IV dievaluasi, masih memungkinkan obat ditarik dari perdagangan jika membahayakan (Sukandar, 2004).

Pada fase II dan fase III biasanya digunakan kontrol standar. Satu grup mendapat obat yang sedang diuji, sedang kelompok lainnya hanya mendapat placebo (Rados, 2003).

Untuk dapat melakukan pengukuran yang objektif terhadap hasil pengobatan dalam penelitian klinik, teknik pengukuran yang sering digunakan adalah *double blind*. Dengan teknik *double blind* ini dimaksudkan, baik peneliti maupun penderita sama-sama tidak mengetahui, atau tidak dapat membedakan obat apa yang diterima dan yang diselidiki pada kedua kelompok tersebut. Sedangkan pelaksanaan pemberian obat (pelaksana trial) adalah dokter klinik yang tidak terlibat dalam penelitian tersebut. Dengan cara ini akan diperoleh:

- a) Peneliti terbebas dari beban moral untuk membagikan penderita pada suatu trial untuk penyakit yang selama ini belum ada pengobatan yang efektif, sedangkan obat yang diteliti diduga lebih efektif.
- b) Peneliti terhindar dari bias selama observasi hasil pengobatan.

Disamping teknik *double blind*, ada teknik *single blind*, yaitu hanya penderita saja yang tidak mengetahui obat yang diminumnya. Sedangkan peneliti sendiri boleh mengetahui obat apa yang diberikan kepada penderita. Untuk penelitian klinik yang tidak mempunyai teknik *blinding* ini, dan biasanya menggunakan istilah *open trial* yang dilakukan pada fase 1 dan fase 2 uji klinik (Notoatmodjo, 2002).

4. Uji Toleransi Glukosa

Meskipun sudah tidak rutin dilakukan, uji toleransi glukosa adalah standar utama untuk mendiagnosis diabetes tipe 2. Uji toleransi glukosa dimulai dengan tes gula darah puasa, pemberian 75 gram glukosa, dan pengambilan sampel darah pada interval waktu yang telah ditentukan (Mathur, 2005). Untuk mendiagnosis diabetes, Asosiasi Diabetes Amerika merekomendasikan untuk melakukan uji toleransi glukosa sebanyak 2 kali dengan waktu yang berbeda untuk mendapatkan hasil yang lebih akurat (Anonim, 2005b). Untuk mendapat hasil tes toleransi glukosa yang *reliable*, subjek uji harus dalam keadaan sehat (tidak sedang sakit ataupun demam), beraktivitas normal (tidak sedang dirawat inap di rumah sakit), dan tidak mengkonsumsi obat yang dapat mempengaruhi glukosa darah. Tiga hari sebelum pelaksanaan uji, subjek harus mengkonsumsi makanan yang tinggi karbohidrat (150-200 gram setiap hari). Pagi sebelum dilaksanakan tes, subjek uji tidak boleh merokok dan minum kopi (Mathur, 2005).

Tes toleransi glukosa yang klasik mengukur kadar gula dalam darah 5 kali dalam 3 jam. Beberapa dokter saat ini mengukur kadar glukosa secara lebih sederhana hanya 2 jam setelah pemberian larutan gula. Orang tanpa diabetes, kadar gulanya akan naik dan turun secara cepat. Jika orang yang memiliki diabetes maka kadar gulanya akan naik melebihi normal dan tidak bisa turun dengan cepat (Mathur, 2005). Tes toleransi glukosa dilakukan untuk skrining kesehatan, diabetes dan pre-diabetes tanpa gejala. Skrining glukosa sangat

dibutuhkan khususnya untuk orang yang memiliki risiko terkena diabetes, seperti keluarga yang memiliki riwayat diabetes, orang yang kegemukan, dan yang berumur lebih dari 45 tahun (Anonim, 2005b).

Kadar gula yang tinggi dapat diindikasikan diabetes, namun banyak penyakit dan kondisi lain yang dapat meningkatkan gula darah. Jika hasil tes toleransi glukosa 2 jam setelah pembebanan 75 gram glukosa kurang dari 140 mg/dl (7,8 mmol/L) maka kadar gula darah dalam kategori normal. Namun jika hasilnya 140-200 mg/dl (7,8-11,1 mmol/L) maka terjadi gangguan toleransi glukosa (*impaired glucose tolerance* atau pre-diabetes), dan jika melebihi 200 mg/dl (11,1 mmol/L) berarti diabetes (Anonim, 2005b).

Beberapa kondisi dan penyakit yang dapat menyebabkan kadar gula naik diantaranya adalah akromegali, stress akut (respon dari trauma, serangan jantung, dan stroke), gagal jantung kronik, sindrom cushing, obat-obatan (kortikosteroid, trisiklik antidepresan, diuretik, epinefrin, estrogen, litium, fenitoin, salisilat), konsumsi makanan secara berlebih, hipertiroid, dan kanker pankreas. Sedangkan kondisi yang dapat menyebabkan turunnya glukosa darah diantaranya adalah kekurangan hormon adreanal, minum alkohol, penyakit liver, hipopituari, hipotiroid, kelebihan insulin, insulinoma, kelaparan (Anonim, 2005b). Obat-obatan juga dapat menurunkan gula darah yaitu asetaminofen, anabolik steroid, clofibrate, disopiramid, gemfibrozil, penghambat monoamine oksidase, pentamidin, dan obat-obat golongan sulfonilurea (glipizid, gliburid, glimepirid) (Sidhaye, 2005).

Glukosa, yang berasal dari gula adalah bahan bakar yang sangat penting bagi tubuh. Karbohidrat adalah sumber makanan utama yang mengandung glukosa. Karbohidrat dapat dijumpai pada beras, kentang, gandum, sereal, susu, buah-buahan dan makanan yang rasanya manis. Setelah mengkonsumsi makanan, molekul glukosa akan diabsorpsi ke pembuluh darah dan dibawa ke dalam sel, yang akan digunakan sebagai energi (Anonim, 2003b).

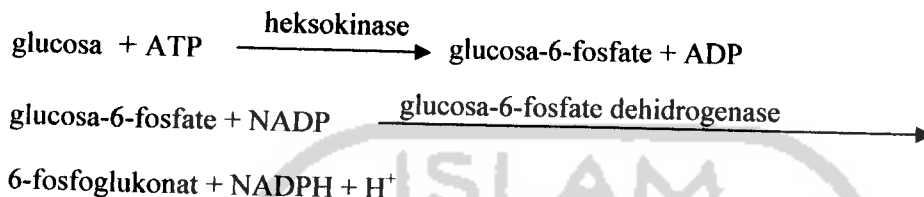
Insulin adalah hormon yang disekresi oleh pankreas, yang membantu glukosa masuk ke dalam sel. Jika konsumsi glukosa melebihi kadar glukosa yang dibutuhkan tubuh pada suatu waktu, tubuh akan menyimpan kelebihan glukosa di liver dan otot dalam bentuk glikogen. Tubuh akan menggunakan cadangan

glukosa jika dibutuhkan. Cadangan glukosa juga bisa menembus lemak dan tersimpan pada jaringan lemak (Anonim, 2003b).

Metode pemeriksaan kadar gula diantaranya adalah:

a. Metode Heksokinase (*hexokinase methods*)

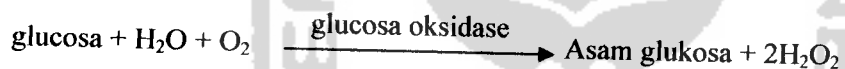
Banyak laboratorium yang menerapkan metode heksokinase pada reaksi pasangan enzim. Reaksinya dapat digambarkan sebagai berikut:



Meningkatnya absorbansi pada 340 nm sebanding dengan jumlah NADPH yang terbentuk. Untuk mengukur absorbansinya dibutuhkan spektrofotometer ultraviolet.

b. Metode Glukosa Oksidase (*Glucose Oxidase Methods*)

Pada metode ini digunakan enzim glukosa oksidase. Reaksinya:



Digunakan spektrofotometer visibel untuk melihat produksi pigmen pada analisis kimia (Emancipator, 2002).

Sedangkan menurut Richterich dan Colombo (1981) *cit* Siti Zubaidah (2002) empat metode yang bisa diterapkan untuk menetapkan kadar glukosa darah adalah:

1) Tes Reduksi menggunakan pereaksi *Benedict Trommer*, dan *fehling*.

Metode ini kurang sensitif, karena selain glukosa, gula-gula pereduksi lain juga bisa tertetapan kadarnya (menunjukkan reaksi yang positif) dengan pereaksi ini.

2) Reaksi enzimatik dengan glukosa peroksidase atau glukosa oksidase.

Metode ini paling sering digunakan karena cukup sederhana dan dapat memberikan hasil dalam waktu yang cukup singkat. Metode ini juga memiliki sensitifitas yang cukup tinggi.

3) Polarimetri.

Metode umum yang digunakan untuk penetapan semi kuantitatif glukosa darah maupun urin. Sensitivitas lebih rendah dibandingkan glukosa peroksidase atau glukosa oksidase karena dapat dipengaruhi oleh obat-obat lain.

4) Reaksi enzimatik heksokinase atau glukosa 6-fosfat hidrogenase.

Memberikan hasil yang paling baik untuk menetapkan kadar glukosa darah karena dapat bereaksi secara spesifik. Namun metode ini jarang digunakan karena memerlukan perlakuan yang tidak sederhana.

Cara yang paling akurat untuk menganalisis kadar glukosa adalah menganalisa seluruh sampel darah setelah pengambilan atau memisahkan plasma dari konstituen sel darah lainnya setelah pengambilan. Serum paling baik dipisahkan segera sebelum darah menggumpal. Jika tidak dipisahkan dari serum atau plasma, sel darah akan memetabolisme glukosa dan akan membuat kesalahan pengukuran kadar glukosa yang turun sekitar 5 % per jam pada orang dewasa. Pada bayi yang baru lahir penurunan terjadi lebih banyak. Meskipun tabung reaksi telah diberi *glycolytic inhibitors* seperti *sodium fluoride* sekalipun, tetap tidak mampu menghambat metabolisme glukosa seluruhnya jika serum tidak dipisahkan. Penurunan kadar glukosa kurang lebih 9 mg/dl 3 jam sebelum *inhibitor* stabil (Emancipator, 2002).

5. Penelitian-penelitian Tentang Sambiloto

Uji praklinik terhadap kadar gula darah (hipoglikemi). Pemberian infus sambiloto 20% pada 3 kelompok kelinci jantan dan betina dapat mencegah terjadinya hiperglikemi yang diinduksi dengan glukosa. Hal itu terjadi karena ekstrak sambiloto dapat mencegah absorpsi glukosa dari usus (Winarto, 2004). Pada uji praklinik efek hipoglikemik sambiloto yang lain, didapatkan hasil berupa ekstrak dengan kandungan zat aktif andrografolida sebesar $3,62 \pm 0,07$ % mempunyai aktivitas sebagai penurun gula darah pada tikus jantan (Darmawan *et al.*, 2005).

Uji praklinik sebagai immunostimulant. Pemberian residu (fraksi yang tidak larut dalam air) daun sambiloto secara oral pada mencit menyebabkan

aktivitas fagositosis makin meningkat (*immunostimulant*). Pada penelitian lain, diketahui bahwa ekstrak sambiloto dapat menstimulan produksi antibodi spesifik terhadap antigen sel darah merah domba dan meningkatkan reaksi alergi tipe lambat (DTH). Terhadap makrofag, ekstrak sambiloto dapat meningkatkan indeks migrasi (*macrophage migration index* = MMI), meningkatkan fagositosis terhadap sel target *Escherichia coli* yang di label 14C-leucine.

Uji praklinik efek hepatoprotektor. Ekstrak daun sambiloto dapat menghambat toksisitas hepar oleh karbon tetraklorida (Choudhury *et al.*, 1984). Disimpulkan bahwa komponen utama sebagai hepatoprotektor adalah senyawa andrografolida (Handa *et al.*, 1990).

Uji praklinik efek antihistaminergik (alergi). Pemberian fraksi etanol sambiloto pada marmot mempunyai efek antihistaminergik. Peningkatan konsentrasi fraksi etanol menambah hambatan efek kontraksi ileum marmot yang telah diinduksi dengan histamine dihidroksiklorida.

Uji praklinik efek hipotermia atau antipiretik. Percobaan pada mencit yang diberi infus daun sambiloto secara intra-peritoneal dapat berefek turunya suhu 2°C.

Uji praklinik sebagai analgetik. Daya analgetik infus sambiloto 10% secara oral pada mencit yang dibandingkan dengan pemberian fenilbutazon dan asetol terbukti memberikan efek sebesar 125%. Metode yang digunakan yaitu cara *Siegmund* dan *Hendeshat* dan *Fortash*.

Uji praklinik efek antiinflamasi (antiradang). Percobaan pada mencit menunjukkan bahwa infus daun sambiloto secara oral dapat meningkatkan efek antiinflamasi dengan pembanding fenilbutazon.

Uji praklinik efek kardiovaskuler. Percobaan efek protektif terhadap anjing yang dibuat infark jantung, lalu diberi ekstrak sambiloto secara *in vitro*, menunjukkan efek membatasi perluasan fokus terjadinya iskemik, memperbaiki dan melindungi iskemik yang reversible serta mempunyai efek fibrinolitik lemah.

Uji praklinik antitukak lambung. Pemberian ekstrak daun sambiloto memiliki efek antitukak lambung pada tikus yang diberi zat *ulserogen* indometasin.

Uji klinik untuk diare akut. Penelitian ini membandingkan hasil pemberian serbuk sambiloto dengan tetrasiklin pada pengobatan diare akut dan disentri basileri. Hasilnya membuktikan bahwa sambiloto mampu menurunkan frekuensi dan jumlah feses dibandingkan dengan tetrasiklin.

Uji klinik sebagai antitumor. Pemakaian ekstrak sambiloto dilaporkan oleh Chang *et al.* (1986) bahwa ekstrak sambiloto sangat efektif untuk pengobatan malignant trofoblast (Winarto, 2004).

Uji klinik anti HIV. Uji klinik dilakukan dengan peningkatan dosis andrografolid dari sambiloto. Tujuannya untuk mengetahui keamanan dan toleransinya, selain itu untuk mengetahui efek level plasma virion HIV-1 RNA dan level CD4 (+) limfosit (Malhotra dan Singh, 2005).

B. Landasan Teori

Sambiloto (*A. paniculata*, Ness) merupakan tanaman yang saat ini banyak digunakan dan diteliti untuk pengobatan. Pemberian infus sambiloto 20% pada hewan uji kelinci jantan dan betina yang telah diinduksi glukosa dapat mencegah terjadinya hiperglikemi. Mekanisme efek hipoglikemik sambiloto diduga melalui penghambatan absorpsi glukosa di usus. Pemberian ekstrak sambiloto kandungan zat aktif andrografolida daun sambiloto sebesar $3,62 \pm 0,07 \%$ juga mampu menurunkan kadar gula darah pada tikus jantan.

C. Hipotesis

Berdasarkan landasan teori yang telah dikemukakan diatas disusun hipotesis bahwa pemberian ekstrak sambiloto akan memberikan efek hipoglikemi pada sukarelawan sehat laki-laki. Dengan H_0 : ekstrak etanol sambiloto akan memberikan efek hipoglikemi pada sukarelawan sehat laki-laki, dan H_a : ekstrak etanol sambiloto tidak memberikan efek hipoglikemi pada sukarelawan sehat laki-laki. Digunakan taraf kepercayaan 85% sehingga kriteria H_0 diterima jika perbedaannya (signifikansi) $< 0,15$.

BAB III METODE PENELITIAN

A. Alat, Bahan, dan Subjek penelitian

1. Subjek penelitian

Subjek penelitian adalah 6 orang sukarelawan sehat laki-laki. Kriteria inklusi untuk subjek uji adalah sukarelawan berumur 20-40 tahun, dalam keadaan sehat yang dibuktikan dengan pemeriksaan fisik dan laboratorium, tidak merokok, tidak mengonsumsi alkohol maupun obat-obat terlarang, tidak ada riwayat gangguan saluran cerna, tidak ada riwayat hipersensitifitas terhadap obat dan bersedia menandatangani *informed consent*. Kriteria eksklusinya adalah merokok, ada riwayat penyakit lambung, hepar dan ginjal.

2. Bahan Penelitian

Bahan yang digunakan dalam percobaan ini adalah ekstrak daun sambiloto yang diproduksi oleh Laboratorium Teknologi Jurusan Farmasi UII, 2005 dengan kadar andrografolid 7,52 % yang ditetapkan di LPPT UGM. Dosis ekstrak sambiloto yang digunakan adalah 750 mg ekstrak etanol sambiloto kental, dilarutkan dalam 250 ml air. Untuk pembebanan pada sukarelawan, digunakan glukosa sebanyak 75 gram dalam bentuk fruktosa produksi Bratachem yang diberikan pada saat Tmax (waktu dimana kadar sambiloto dalam darah mencapai kadar maksimal), yaitu 1,5 jam setelah meminum ekstrak sambiloto. Pembebanan glukosa diberikan dalam bentuk cairan glukosa.

2. Alat Penelitian

Alat yang digunakan adalah alat pengukur tinggi badan, timbangan badan, tensimeter, stetoskop, timbangan listrik, spuit injeksi, kasa steril, kapas, alkohol 70%, plester micropore, jarum kupu-kupu (*winged needle*, Terumo 19G), stiweng. Untuk analisa kadar glukosa dalam darah ditetapkan dengan alat GlucoDr™ Blood Glucose Test Meter (All Medicus) model AGM-2100.

B. Cara Penelitian

1. Orientasi

Orientasi dilakukan untuk mengetahui apakah ekstrak sambiloto yang dikonsumsi diabsorpsi di darah atau tidak, sehingga dapat berpengaruh terhadap kadar gula dalam darah.

2. Validasi

Validasi dilakukan untuk mengetahui sensitifitas alat pengukur gula darah yang digunakan, dengan cara mengukur kadar gula darah dengan alat pengukur gula darah GlucoDrTM (All Medicus) sebanyak 6 kali dengan darah yang sama dan dihitung CV-nya.

3. Rancangan Penelitian Pola Silang (*controled trial- crossover design*)

a) Penentuan subjek uji

Dipilih subjek uji yang masuk dalam kriteria penelitian. Yaitu laki-laki yang sehat, yang dibuktikan lewat tes kesehatan dan termasuk dalam kriteria inklusi. Pemeriksaan fisik, pemejanan obat, dan pengambilan darah dilakukan oleh tenaga profesional kesehatan. Subjek uji juga menandatangani *informed consent* sebelum pelaksanaan uji untuk mengetahui informasi tentang obat yang dipejankan dan keterangan seputar pelaksanaan uji sekaligus sebagai surat pernyataan tidak keberatan ikut dalam penelitian.

b) Pemejanan

750 mg ekstrak kental sambiloto dilarutkan dalam 250 ml air untuk membantu absorpsi ekstrak di dalam tubuh. Ekstrak yang sudah larut diberikan kepada sukarelawan untuk diminum. Pengambilan darah untuk kelompok kontrol dilakukan 1 minggu sebelum kelompok uji dengan metode dan probandus yang sama, namun pemberian ekstrak sambiloto diganti dengan plasebo.

c) Pengambilan sampel darah

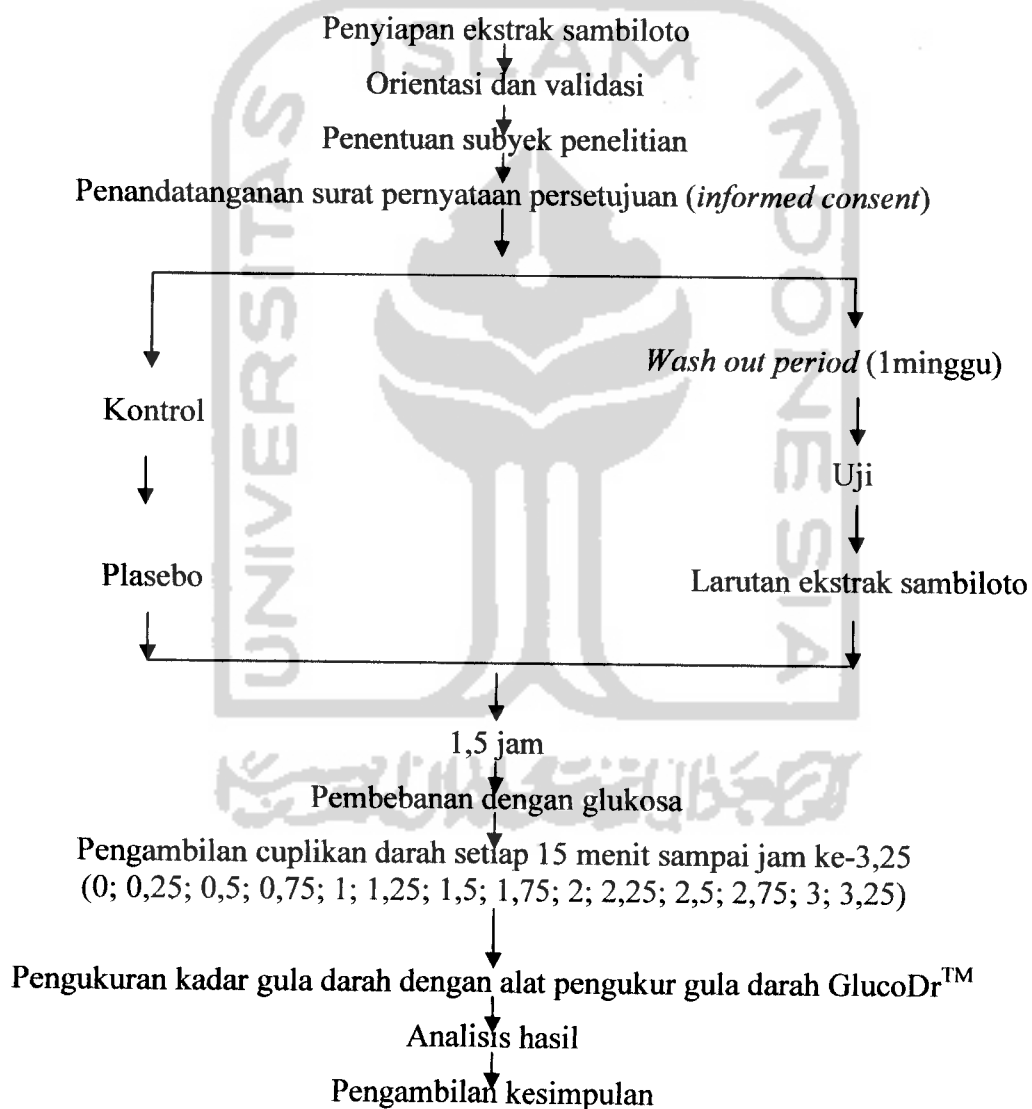
Darah blanko diambil pada jam ke-0 yaitu sebelum pemejanan ekstrak. 1,5 jam setelah ekstrak dipejankan, dilakukan pembebanan glukosa. Selanjutnya sampling darah diambil tiap 15 menit sampai jam ke-3,25 (0; 0,25; 0,5; 0,75; 1;

1,25; 1,5; 1,75; 2; 2,25; 2,5; 2,75; 3; 3,25). Darah diambil dari vena bagian lengan.

d) Penetapan kadar gula darah

Darah yang telah diambil diperiksa kadar gula darahnya dengan alat tes gula darah GlucoDr™ (All Medicus). Yaitu dengan mengaplikasikan darah ke strip tes yang telah dipasangkan ke alat dan sudah diatur kodenya. Dalam 11 detik hasil pengukuran KGD akan didapat.

Secara skematis cara kerja penelitian dapat ditulis sebagai berikut.



Gambar 7. Skema cara kerja penelitian.

C. Analisis Hasil

Data yang diperoleh yakni data kuantitatif nilai kadar gula dalam darah terhadap waktu dari sampel darah kontrol maupun uji, dilihat signifikansi penurunan KGD menggunakan:

1) Prosentase daya hipoglikemik

Untuk menghitung persen daya efek hipoglikemik, terlebih dahulu dihitung $AUC_{0-3,25}$ dengan menggunakan metode trapezoid.

Rumus perhitungan $AUC_{0-2,25}$ adalah sebagai berikut:

$$AUC_{0-3,25} = \left[T_2 - T_1 \times \left[\frac{K_2 + K_1}{2} \right] + T_3 - T_2 \times \left[\frac{K_3 + K_2}{2} \right] + \dots + T_n - T_{n-1} \times \left[\frac{K_n + K_{n-1}}{2} \right] \right]$$

Keterangan:

T_1 : waktu pengambilan cuplikan sampel darah jam ke 0

T_2 : waktu pengambilan cuplikan sampel darah jam ke 0,25

T_3 : waktu pengambilan cuplikan sampel darah jam ke 0,5

T_n : waktu pengambilan cuplikan sampel darah jam ke n

T_{n-1} : waktu pengambilan cuplikan sampel darah jam ke n-1

K_1 : kadar glukosa darah pada jam ke 0

K_2 : kadar glukosa darah pada jam ke 0,25

K_3 : kadar glukosa darah pada jam ke 0,5

K_n : kadar glukosa darah pada jam ke n

K_{n-1} : kadar glukosa darah pada jam ke n-1

Rumus perhitungan % daya hipoglikemik adalah sebagai berikut:

$$\% \text{ daya hipoglikemik} = \frac{(AUC_{0-3,25})_{kn} - (AUC_{0-3,25})_{uji}}{(AUC_{0-3,25})_{kn}} \times 100\%$$

Keterangan:

$(AUC_{0-3,25})_{kn}$: $AUC_{0-3,25}$ rata-rata kontrol (menit.mg/dl)

$(AUC_{0-3,25})_{uji}$: $AUC_{0-3,25}$ rata-rata uji (menit.mg/dl)

2) Melihat gambaran AUC, yang merupakan grafik KGD (ordinat) vs waktu (axis) untuk melihat proses penurunan KGD paska perlakuan. Semakin mirip kurva kelompok perlakuan ekstrak sambiloto terhadap kurva kelompok kontrol

maka pemberian ekstrak sambiloto dapat memberikan efek penurunan kadar gula darah.

3) Melihat signifikansi penurunan kadar gula darah tiap waktu

Yaitu dengan menghitung penurunan KGD setelah pembebanan pada kelompok kontrol dan kelompok uji. Selanjutnya, data penurunan kemudian dianalisis dengan uji statistik *sample paired t-test* untuk melihat signifikansi (perbedaan) antara kontrol dan uji.

D. Pertimbangan Etik

Penelitian yang menggunakan manusia sebagai subjek uji telah lazim digunakan. Penelitian ini menggunakan metode yang telah diterima secara ilmiah, medik, dan etik. Penelitian ini mempertimbangkan manfaat yang lebih besar daripada resikonya, dengan menekankan pada kenyamanan, keamanan, dan perlindungan terhadap kerahasiaan subjek penelitian. Antisipasi yang dipersiapkan dalam penelitian ini antara lain:

1. Penelitian dilakukan di Bagian Farmakologi dan Toksikologi Fakultas Kedokteran Universitas Gajah Mada Yogyakarta yang lokasinya berdekatan dengan Rumah Sakit Umum Sardjito Yogyakarta.
2. Peneliti didampingi penanggungjawab medik sekaligus pembimbing dan dibantu oleh tenaga paramedis yang terlatih.
3. Selama penelitian akan dilakukan pemantauan yang terus-menerus terhadap status kesehatan subjek, antara lain dengan melakukan pemeriksaan terhadap tanda-tanda vital pada waktu yang telah ditentukan.
4. *Emergency kit* tersedia untuk mengantisipasi terjadinya keadaan-keadaan yang tidak diharapkan, seperti kedaruratan medik dan lain-lain.
5. Peneliti akan menanggung atau menjamin kesehatan dan keselamatan subjek selama penelitian berlangsung dan 1 bulan pasca penelitian.
6. Seluruh biaya penelitian ditanggung oleh peneliti, subjek dalam hal ini tidak dibebankan biaya apapun.
7. Sebelum penelitian dilaksanakan, subjek menandatangani surat keterangan tidak keberatan untuk ikut dalam penelitian (*informed consent*).

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN



A. PENDAHULUAN

Salah satu persyaratan agar obat tradisional dapat digunakan pada pelayanan kesehatan adalah tingkat keamanan dan kemanfaatan yang telah terbukti secara ilmiah serta bersifat terulang (*reproducible*) baik dalam bentuk sediaan maupun dalam keamanan dan manfaat penggunaan. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan suatu obat tradisional ekstrak etanol sambiloto (*Andrographis paniculata*, Ness), dimana khasiat yang dibuktikan adalah memberikan efek hipoglikemi pada sukarelawan sehat laki-laki. Dalam penelitian ini menggunakan subjek uji 6 orang laki-laki sukarelawan sehat, dengan umur 20-40 tahun, berat badan bervariasi antara 40-70 kg dan tinggi badan berkisar 160-170 cm.

Sukarelawan yang berpartisipasi dalam penelitian harus dalam keadaan sehat, yang dibuktikan dengan hasil pemeriksaan laboratorik dan klinik, meliputi pemeriksaan laboratorium rutin urin dan darah (hematologi), pemeriksaan fungsi hati dan fungsi ginjal. Pemeriksaan hematologi meliputi pemeriksaan haemoglobin, hematokrit, angka leukosit, hitung jenis leukosit, angka eritrosit, alkaline fosfatase dan protein (total, albumin, globulin). Pemeriksaan fungsi hati meliputi bilirubin (total, direk, indirek), SGOT, dan SGPT. Sedangkan pemeriksaan fungsi ginjal meliputi protein urin, urea (serum), dan kreatinin (serum).

Tabel II. Hasil pemeriksaan klinik sukarelawan

Subjek	Umur (thn)	Berat badan (kg)	Tinggi badan (cm)	Tekanan darah Sist/diastolik (mmHg)	Frekuensi nadi (/menit)	Frekuensi respirasi (/menit)	Keluhan/riwayat penyakit hati/ginjal	Kesimpulan
HMD	38	57	163	130/90	76	12	Tidak ada	Sehat
SBD	32	59	169	139/90	84	16	Tidak ada	Sehat
EKO	26	55	163	120/80	84	16	Tidak ada	Sehat
MYN	34	62	162	115/80	84	18	Tidak ada	Sehat
YNI	30	66	162	100/70	84	16	Tidak ada	Sehat
WYN	28	49	160	110/70	76	12	Tidak ada	Sehat

Tabel III. Hasil pemeriksaan hematologi sukarelawan

Subjek	Hemoglobin (g %)	Hematokrit (%)	Angka eritrosit (juta/mm ³)	Angka leukosit (ribu/mm ³)	Angka trombosit (juta/mm ³)	Basofil (%)	Eosinofil (%)	Segmen (%)	Limfosit (%)	Mono-sit (%)
HMD	15,9	44,5	5,09	5,8	288	0	2	40	54	4
SBD	15,0	42,6	4,86	8,5	391	0	0	62	38	0
EKO	14,6	41,5	4,99	6,7	245	0	4	42	52	2
MYN	13,5	38,3	4,54	9,1	237	0	2	48	46	4
YNI	13,5	39,6	4,90	7,5	268	0	2	60	38	0
WYN	15,3	43,0	5,13	7,1	273	0	2	50	46	2

Tabel IV. Hasil pemeriksaan kimia darah sukarelawan

Subjek	Protein (g %)			Bilirubin (mg %)			SGOT	SGPT	Kreatinin	Urea
	Total	Albumin	Globulin	Total	Direk	Indirek	(μ /l)	(μ /l)	(mg %)	(mg %)
HMD	7,60	4,03	3,57	0,66	0,18	0,66	23,00	19,4	1,12	31,9
SBD	7,87	3,72	4,15	0,45	0,08	0,37	30,90	28,5	0,92	17,2
EKO	7,66	4,35	3,31	0,39	0,12	0,26	19,00	10,8	1,08	28,2
MYN	7,15	3,62	3,53	0,37	0,02	0,34	21,60	18,2	1,31	21,5
YNI	7,45	3,52	3,52	0,50	0,13	0,38	25,10	31,0	1,00	21,8
WYN	6,76	4,05	2,71	0,54	0,04	0,51	15,70	18,7	0,77	21,7

Tabel V. Hasil pemeriksaan urin sukarelawan

Subjek	Protein	Pereduksi	Urobilin	Bilirubin	Sedimen		
					Leukosit	Eritrosit	Ca oksalat
HMD	-	-	-	-	-	-	-
SBD	-	-	-	-	+	+	-
EKO	-	-	-	-	-	-	-
MYN	-	-	-	-	+	-	+
YNI	-	-	-	-	+	-	-
WYN	-	-	-	-	+	-	+

Dari tabel II, III, IV, dan V dapat dilihat bahwa pada sukarelawan tidak terdapat keluhan penyakit dan kelainan pada pemeriksaan laboratorik. Sehingga dapat disimpulkan bahwa sukarelawan yang menjadi subjek uji penelitian dalam keadaan sehat.

Sebelum menjalani penelitian, semua sukarelawan mendapatkan penjelasan secara lengkap mengenai obat yang digunakan selama penelitian (manfaat, nasib obat, dan efek samping) dan prosedur yang dijalani selama penelitian. Setiap

sukarelawan juga harus menandatangani *informed consent* sebagai surat pernyataan tidak keberatan mengikuti penelitian.

B. CARA KERJA PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan pola silang (*controlled trial crossover design*). Setiap subjek uji mendapat 2 kali perlakuan. Yaitu pada minggu pertama subjek uji diberi plasebo sebagai kontrol. Seminggu kemudian subjek uji kembali menjalani uji dengan pemberian ekstrak etanol sambiloto. Selisih waktu seminggu antara kontrol dan uji dimaksudkan untuk mengembalikan kondisi subjek uji kembali normal. Adanya pola silang dalam penelitian dimaksudkan untuk memperkecil variasi dan mengurangi jumlah sukarelawan yang dibutuhkan. Adapun metode pemeriksaan KGD menggunakan metode uji toleransi glukosa.

1. Orientasi

Sebelum penelitian dilakukan pada 6 sukarelawan sehat, terlebih dahulu dilakukan orientasi menggunakan 1 orang sukarelawan sehat. Orientasi dimaksudkan untuk melihat apakah ekstrak sambiloto memiliki efek sesuai tujuan penelitian. Saat orientasi dilakukan uji toleransi glukosa dengan ekstrak sambiloto dalam beberapa bentuk sediaan, yaitu 2,2 gram ekstrak kental yang dimasukkan ke dalam kapsul; 250 mg ekstrak kering yang dikemas dalam kapsul; dan 750 mg ekstrak kental sambiloto yang dilarutkan dalam 250 ml air (1 gelas air). Dari hasil orientasi didapat penurunan kadar gula darah yang paling baik adalah pada 750 mg ekstrak yang dilarutkan dalam 250 ml air. Selain air dapat membantu absorpsi obat dalam tubuh, hal ini juga didukung dengan ditemukannya andrografolid dalam darah yang dianalisis menggunakan HPLC. Sedangkan bentuk sediaan yang lain tidak didapat kadar andrografolid dalam darah saat dianalisis dengan HPLC. Sehingga berdasar orientasi tersebut, pada pelaksanaan penelitian 750 mg ekstrak sambiloto diberikan pada subjek uji dengan dilarutkan ke dalam 250 ml air.

2. Validasi

Validasi alat pengukur gula darah GlucoDr™ (All Medicus) dilakukan dengan melakukan kalibrasi internal alat, yaitu dengan mengukur kadar gula darah sebanyak 6 kali pada serum darah yang sama menggunakan alat GlucoDr™ (All Medicus) dan dihitung koefisien variasinya (CV). Hasil pengukuran kadar gula darah dapat dilihat pada tabel VI.

Tabel VI. Kadar gula darah hasil analisis alat GlucoDr™ (All Medicus)

Replikasi	KGD hasil alat GlucoDr (mg/dl)
1	105
2	107
3	101
4	104
5	100
6	105
$X \pm SD$	$103 \pm 2,66$

Dari tabel VI, hasil purata dan SD digunakan untuk menghitung CV. Didapat hasil CV sebesar 2,58%. Dengan kriteria suatu alat dapat dikategorikan valid digunakan jika nilai CV-nya $< 5\%$ (kurang dari 5%), maka alat GlucoDr™ (All Medicus) valid digunakan untuk menganalisa kadar gula darah.

3. Pengambilan sampel darah

Malam sebelum penelitian dilakukan (6-18 jam), sukarelawan diharuskan puasa untuk menghindari kemungkinan pengaruh makanan terhadap absorpsi obat maupun terhadap variabilitas kadar gula dalam darah. Sukarelawan datang ke tempat penelitian uji klinik Laboratorium Farmakologi Kedokteran Umum UGM pada pukul 7 pagi, dan penelitian dimulai kurang lebih pada pukul 7.30 WIB. Terdapat 1 orang dokter sebagai penanggungjawab medik selama penelitian, dan 1 orang perawat yang bertugas mengambil sampel darah pada sukarelawan.

Dipasang jarum kupu-kupu (*winged needle*, Terumo 19G) pada vena bagian lengan masing-masing sukarelawan dan diambil darah blanko, pengambilan darah sebanyak 1 cc. Darah blanko berfungsi untuk mengevaluasi sejauh mana perkembangan efek obat. Selanjutnya sukarelawan diberi obat berupa 750 mg ekstrak sambiloto yang dilarutkan dalam 250 ml air, sedangkan saat penelitian untuk

kelompok kontrol sukarelawan hanya diberi plasebo. Dosis sambiloto sebesar 750 mg dipakai berdasar hasil orientasi yang telah dilaksanakan sebelum penelitian dilaksanakan dan dosis tersebut masuk range dosis pemakaian di masyarakat (500mg-1000mg/hari).

Setelah 1,5 jam dari pemejanaan obat, sukarelawan diberi larutan glukosa (75 gram glukosa yang dilarutkan dalam air) sebagai pembebanan. Pembebanan dilakukan setelah 1,5 jam karena kadar sambiloto di dalam darah mencapai nilai puncak (Behr, 2005). Jika pembebanan dilakukan sebelum atau sesudah C_{max} (kadar dalam plasma mencapai nilai puncak) maka efektifitas sambiloto menurunkan kadar gula dalam darah tidak optimal. Pembebanan menggunakan glukosa sebanyak 75 gram (Mathur, 2005), diasumsikan setara dengan 1 piring nasi.

Sampel darah diambil lagi setiap $\frac{1}{4}$ jam selama 3,25 jam, yaitu pada jam ke-0; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,25; 1,5; 1,75; 2; 2,25; 2,5; 2,75; 3; 3,25. Pada uji toleransi glukosa secara umum, pengambilan sampel darah hanya dilakukan selama 2 jam saja setelah pembebanan (Anonim, 2005; Mathur, 2005). Namun pada saat penelitian pengambilan darah dilakukan selama 3,25 jam ditujukan untuk melihat profil kadar gula darah (KGD) secara lebih lengkap sampai KGD benar-benar kembali normal (*base line*). Selama penelitian berlangsung, sukarelawan tidak diperkenankan untuk makan dan minum.

4. Pengukuran kadar gula darah

Untuk pengukuran KGD digunakan metode elektrokimia dengan alat pengukur gula darah GlucoDrTM (All Medicus). Prinsip penggunaan alat adalah dengan memasang *test strip* pada alat yang telah diatur kodenya, sampel darah diaplikasikan ke *strip* dan dalam 11 detik hasil KGD didapat. Pengaturan kode pada alat disesuaikan dengan kode *test strip* (0-50). Namun karena darah yang digunakan bukan darah kapiler melainkan darah vena, maka kodenya ditambah satu dari kode *test strip* semula. Pada setiap *test strip* terdapat 32,36 units reagen *glucose oxidase* (GOD); 0,15 mg *Potassium ferricyanide*; 0,02 mg *immobilizer*; dan 0,02 mg *stabilizer*.

C. HASIL UJI KADAR GULA DARAH

Hasil penelitian yang didapat berupa data kuantitatif kadar gula dalam darah masing-masing sukarelawan tiap waktu sampling. Data KGD pada kelompok kontrol dan perlakuan dapat dilihat pada tabel VII dan tabel VIII.

Tabel VII. Data kadar gula darah setelah pemberian plasebo pada ke 6 sukarelawan sehat laki-laki

Subjek uji	Waktu sampling (jam ke-)													
	0	0,25	0,5	0,75	1	1,25	1,5	1,75	2	2,25	2,5	2,75	3	3,25
HMD	108	152	171	187	172	143	100	85	83	71	46	40	51	57
EKO	109	134	157	134	115	104	107	108	119	97	68	55	64	72
MYN	121	137	138	141	140	144	138	136	127	127	104	100	86	77
SBD	84	121	135	127	111	115	125	129	91	81	57	57	66	78
YNI	91	119	127	122	95	79	83	102	119	118	85	59	48	61
WYN	98	127	127	104	103	105	109	115	113	95	101	84	55	46

Tabel VIII. Data kadar gula darah setelah pemberian ekstrak sambiloto pada ke 6 sukarelawan sehat laki-laki

Subjek uji	Waktu sampling (jam ke-)													
	0	0,25	0,5	0,75	1	1,25	1,5	1,75	2	2,25	2,5	2,75	3	3,25
HMD	114	125	153	163	163	136	85	73	87	87	76	73	68	55
EKO	112	97	82	94	126	136	121	105	81	87	61	61	81	84
MYN	89	134	148	150	144	139	121	106	112	108	96	70	69	78
SBD	118	134	133	139	127	103	106	97	74	69	73	75	81	83
YNI	89	118	128	131	132	126	114	109	118	109	102	100	73	51
WYN	105	131	135	146	141	127	94	117	119	95	116	98	57	57

Data tabel VII dan VIII kemudian dianalisis dengan 3 cara, yaitu dengan menghitung % daya hipoglikemik, melihat gambaran AUC, dan melihat signifikansi penurunan KGD tiap waktu.

1. Analisis % Daya Hipoglikemik

Tujuan menghitung % daya hipoglikemik adalah untuk mengetahui seberapa besar penurunan KGD setelah pemberian ekstrak etanol sambiloto. Yaitu dengan menghitung AUC $_{0-3,25}$ jam dengan metode trapezoid pada masing-masing sukarelawan, kemudian hasilnya dimasukkan dalam rumus perhitungan % daya hipoglikemik. Rumus yang digunakan untuk menghitung AUC $_{0-3,25}$ adalah

$$AUC_{0-3,25} = \left[T_2 - T_1 \times \left[\frac{K_2 + K_1}{2} \right] + T_3 - T_2 \times \left[\frac{K_3 + K_2}{2} \right] + \dots + T_n - T_{n-1} \times \left[\frac{K_n + K_{n-1}}{2} \right] \right]$$

Hasil perhitungan AUC_{0-3,25} yang didapat dari kelompok kontrol maupun uji pada masing-masing sukarelawan dapat dilihat pada tabel IX dan X.

Tabel IX. Harga AUC pada 6 sukarelawan sehat laki-laki setelah pemberian plasebo

AUC	Probandus					
	HMD	EKO	MYN	SBD	YNI	WYN
0-0,25	32,50	30,38	32,25	25,63	26,25	28,13
0,25-0,5	40,38	36,38	34,38	32	30,75	31,75
0,5-0,75	44,75	36,38	34,88	32,75	31,13	28,88
0,75-1	44,88	31,13	35,13	29,75	27,13	25,88
1-1,25	39,38	27,38	35,5	28,25	21,75	26,00
1,25-1,5	30,38	26,38	35,25	30,00	20,25	26,75
1,5-1,75	23,13	26,88	34,25	31,75	23,13	28,00
1,75-2	21,00	28,38	32,88	27,5	27,63	28,50
2-2,25	19,25	27,00	31,75	21,5	29,63	26,00
2,25-2,5	14,63	20,63	28,88	17,25	25,38	24,50
2,5-2,75	10,75	15,38	25,50	14,25	18,00	23,13
2,75-3	11,38	14,88	23,25	15,38	13,38	17,38
3-3,25	13,50	17,00	20,38	18,00	13,63	12,63
Total	345,86	338,13	404,25	324,00	308,00	327,50

Tabel X. Harga AUC pada 6 sukarelawan sehat laki-laki setelah pemberian ekstrak sambiloto

AUC	Probandus					
	HMD	EKO	MYN	SBD	YNI	WYN
0-0,25	29,88	26,13	27,88	31,50	25,88	29,50
0,25-0,5	34,75	22,38	35,25	33,38	30,75	33,25
0,5-0,75	39,50	22,00	37,25	34,00	32,38	35,13
0,75-1	40,75	27,50	36,75	33,25	32,88	35,88
1-1,25	37,38	32,75	35,38	28,75	32,25	33,50
1,25-1,5	27,63	32,13	32,50	26,13	30,00	27,63
1,5-1,75	19,75	28,25	28,38	25,38	27,88	26,38
1,75-2	20,00	23,25	27,25	21,38	28,38	29,50
2-2,25	21,75	21,00	27,50	17,88	28,38	26,75
2,25-2,5	20,38	18,50	25,50	17,75	26,38	26,38
2,5-2,75	18,63	15,25	20,75	18,50	25,25	26,75
2,75-3	17,63	17,75	17,38	19,50	21,63	19,38
3-3,25	15,38	20,63	18,38	20,50	15,50	14,25
Total	344,38	307,5	370,13	327,88	357,50	364,25

Dari data AUC_{0-3,25} tabel IX dan tabel X untuk masing-masing sukarelawan, maka kemudian dihitung % daya hipoglikemiknya. Rumus yang digunakan untuk menghitung % daya hipoglikemik adalah $\frac{(AUC_{0-3,25})_{kn} - (AUC_{0-3,25})_{uji}}{(AUC_{0-3,25})_{kn}} \times 100\%$. Hasil

% daya hipoglikemik masing-masing sukarelawan dapat dilihat pada tabel XI.

Tabel XI. Hasil % daya hipoglikemik sukarelawan

Subjek uji	% daya hipoglikemik
HMD	0,44
EKO	9,06
MYN	8,44
SBD	0,00
YNI	0,00
WYN	0,00
x±SD	2,99±4,47

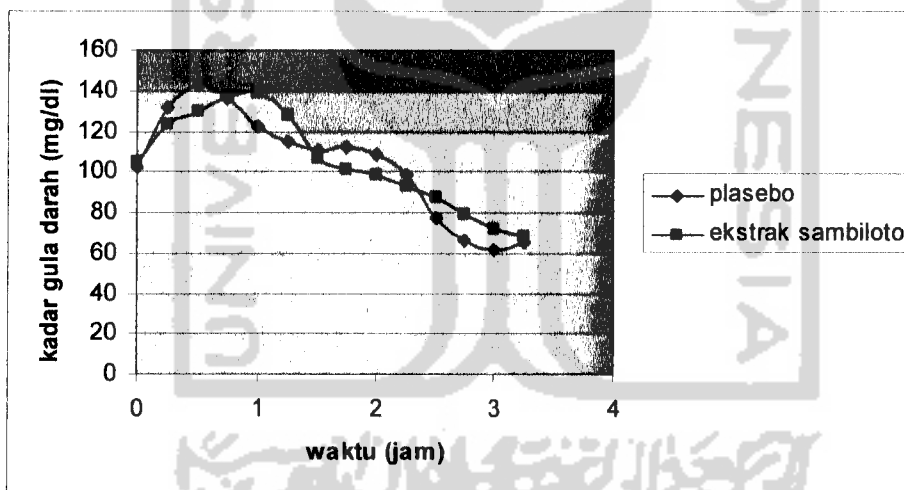
Dari tabel IX diperoleh hasil positif % daya hipoglikemik hanya pada sebagian sukarelawan (3 subjek uji), sedangkan sisanya tidak memberikan hasil daya hipoglikemik. Rata-rata % daya hipoglikemik pada subjek uji didapat hasil 2,99%. Sehingga dapat disimpulkan bahwa 750 mg ekstrak etanol sambiloto memberikan efek hipoglikemik pada sukarelawan sehat laki-laki sebesar 2,99%.

2. Gambaran AUC

AUC (*Area Under Curve*) merupakan daerah dibawah kurva yang menggambarkan jumlah total kadar glukosa dalam darah. Gambaran AUC dilihat dengan membuat kurva dari data rata-rata KGD tiap waktunya pada masing-masing kelompok (tabel XI), sehingga didapat 2 kurva yaitu profil kurva kelompok kontrol dan profil kurva kelompok uji seperti pada Gambar 8.

Tabel XII. Rata-rata kadar gula dalam darah kelompok kontrol dan uji

Jam ke-	KGD kontrol (mg/dL)	KGD uji (mg/dL)
0,00	101,83±13,47	104,50±12,72
0,25	131,67±12,19	123,17±14,22
0,50	142,50±17,77	129,83±25,28
0,75	135,83±28,04	137,17±23,73
1,00	122,67±28,57	138,83±13,91
1,25	115,00±25,07	127,83±13,26
1,50	110,33±19,22	106,83±14,80
1,75	112,50±18,53	101,17±15,24
2,00	108,67±17,55	98,50±20,11
2,25	98,17±21,30	92,50±15,04
2,50	76,83±23,71	87,33±20,68
2,75	65,83±21,94	79,50±15,86
3,00	61,67±13,87	71,50±9,07
3,25	65,17±12,67	68,00±15,23



Gambar 8. Kurva perbandingan KGD setelah pemberian plasebo dan ekstrak sambiloto.

Dari gambar 8 dapat dilihat bahwa kurva kelompok uji pada jam ke- 0,25 dan 0,5 berada dibawah kurva kontrol. Namun pada jam ke- 0,75 kurva uji dan kontrol berada di titik yang sama, dan pada jam ke- 1 dan 1,25, kurva uji berada di atas kurva kontrol. Kembali pada jam ke-1,5 sampai jam ke- 2,25 kurva uji berada di bawah

kurva kontrol, dan pada jam ke- 2,5 sampai jam ke- 3,25, kurva kembali naik diatas kontrol.

Melihat gambar 8 diatas bisa kita simpulkan bahwa penurunan kelompok uji tidak stabil, karena terkadang berada dibawah kurva kontrol dan terkadang berada diatas. Idealnya seluruh titik pada kurva uji berada di bawah titik-titik pada kurva kontrol. Sehingga benar-benar terlihat penurunan KGD karena pemejanan obat.

3. Signifikansi Penurunan KGD

Analisis hasil yang ke-3 adalah dengan melihat signifikansi penurunan KGD tiap waktunya. Hal ini dimaksudkan untuk melihat apakah penurunan KGD pada kelompok uji berbeda bermakna terhadap kontrol. Jika berbeda bermakna, berarti ekstrak sambiloto mampu menurunkan KGD pada sukarelawan sehat laki-laki. Untuk melihat signifikansi, terlebih dahulu dihitung penurunan KGD setelah pembebanan pada kelompok pemberian plasebo dan kelompok pemberian ekstrak (tabel XII). Data tersebut kemudian dianalisis perbedaannya (signifikansi) dengan uji analisis statistika *Paired sample t-test* dengan taraf kepercayaan 85%. Digunakan taraf kepercayaan 85% karena banyak faktor-faktor yang mempengaruhi hasil penelitian yang sulit dikendalikan, diantaranya faktor fisiologis sukarelawan, respon tubuh masing-masing sukarelawan terhadap obat, dll.

Hasil uji statistik *paired sample t-test* memberikan hasil signifikansi antara kelompok kontrol dan uji sebesar 0,518. Dengan hipotesis ekstrak sambiloto akan memberikan efek hipoglikemi pada sukarelawan sehat laik-laki dan signifikansi 0,518 pada taraf kepercayaan 85%, maka hipotesis ditolak ($p < 0,15$). Sehingga dapat disimpulkan bahwa KGD kontrol tidak berbeda bermakna dengan KGD uji, hal ini berarti ekstrak sambiloto tidak memberikan efek hipoglikemi pada sukarelawan sehat laki-laki.

Tabel XIII. Penurunan KGD setelah pembebanan

Waktu (jam ke-)	Kelompok kontrol	Kelompok uji
0,00	0,00	0,00
0,25	-29,83	-18,67
0,50	-49,17	-25,33
0,75	-34,00	-32,67
1,00	-20,83	-34,33
1,25	-13,17	-23,33
1,50	-8,50	-2,33
1,75	-10,67	3,33
2,00	-6,83	6,00
2,25	3,67	12,00
2,50	25,00	17,17
2,75	36,00	25,00
3,00	40,17	33,00
3,25	36,67	36,50

D. FAKTOR-FAKTOR YANG BERPENGARUH

Hasil penelitian uji toleransi kadar glukosa terhadap pemberian ekstrak etanol sambiloto pada sukarelawan sehat laki-laki ini, memberikan hasil yang negatif yaitu ekstrak sambiloto tidak mampu menurunkan KGD pada subjek uji, berdasar analisis hasil yang telah dijelaskan diatas. Hasil tersebut sangat berbeda terhadap hasil penelitian praklinik, dimana terbukti menurunkan kadar gula pada hewan uji. Hal ini kemungkinan besar karena adanya faktor-faktor yang mempengaruhi, yaitu:

1. Faktor fisiologis subjek uji

Keadaan fisiologis subjek uji sangat mempengaruhi, karena subjek uji yang digunakan manusia. Meskipun semua subjek uji dinyatakan sehat melalui tes kesehatan dan laboratorium, namun kondisi fisiologis berupa respon tubuh terhadap obat sangat bervariasi dan tidak dapat dikendalikan. Selain itu keadaan psikologis saat dilaksanakan penelitian juga sangat mempengaruhi.

2. Aktivitas subjek uji

Penelitian yang berlangsung selama kurang lebih 5 jam, membuat subjek uji bosan jika harus berbaring terus menerus. Sehingga saat menunggu waktu sampling, subjek uji memanfaatkan untuk jalan-jalan disekitar ruangan penelitian. Hal ini dapat memacu respon tubuh untuk memecah glikogen karena adanya aktivitas yang membutuhkan energi. Sehingga kadar gula dalam darah akan cenderung naik.

3. Faktor fisikokimia ekstrak

Fisikokimia ekstrak sangat berpengaruh pada profil absorpsi di dalam tubuh. Kemungkinan besar hasil negatif ekstrak sambiloto dalam menurunkan kadar gula darah disebabkan karena gagalnya absorpsi yang berkaitan dengan sifat fisikokimiawi ekstrak sambiloto, sehingga sambiloto tidak dapat masuk ke sistemik secara sempurna. Meskipun ekstrak sambiloto sudah dilarutkan dalam air untuk meningkatkan absorpsi.

4. Pengambilan sampel darah

Darah diambil melalui vena lengan dengan jarum kupu-kupu. Saat ditengah-tengah penelitian, ada beberapa subjek uji yang kesulitan dalam pengambilan sampel dikarenakan jarum kupu-kupu yang macet ataupun vena yang tersumbat. Sehingga perlu memasang jarum kupu-kupu yang baru dan pengambilan sampel tidak sesuai waktu sampling yang telah ditetapkan. Hal ini memungkinkan kadar gula dalam darah sudah mengalami perubahan. Selain itu penggunaan jarum yang menyebabkan rasa sakit dapat menimbulkan trauma dan stress karena harus berulang kali ditusuk jarum. Padahal trauma dan stress dapat memacu kenaikan glukosa dalam darah secara temporal.

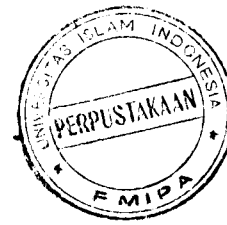
BAB V
KESIMPULAN DAN SARAN

A. KESIMPULAN

Pemberian ekstrak etanol sambiloto dosis 750 mg tidak memberikan efek hipoglikemi pada sukarelawan sehat laki-laki.

B. SARAN

1. Perlu adanya penelitian lebih lanjut mengenai efek hipoglikemi ekstrak sambiloto pada manusia dengan berbagai kisaran dosis.
2. Perlu adanya penelitian tentang profil farmakokinetik dan bioavailabilitas ekstrak sambiloto pada manusia.
3. Pentingnya studi formulasi ekstrak sambiloto yang dapat membantu absorpsi ekstrak sambiloto ke sistemik.
4. Perlu adanya pengembangan penelitian mengenai sambiloto ke arah uji klinis fase II, III, dan IV sehingga sambiloto dapat dikategorikan sebagai fitofarmaka.



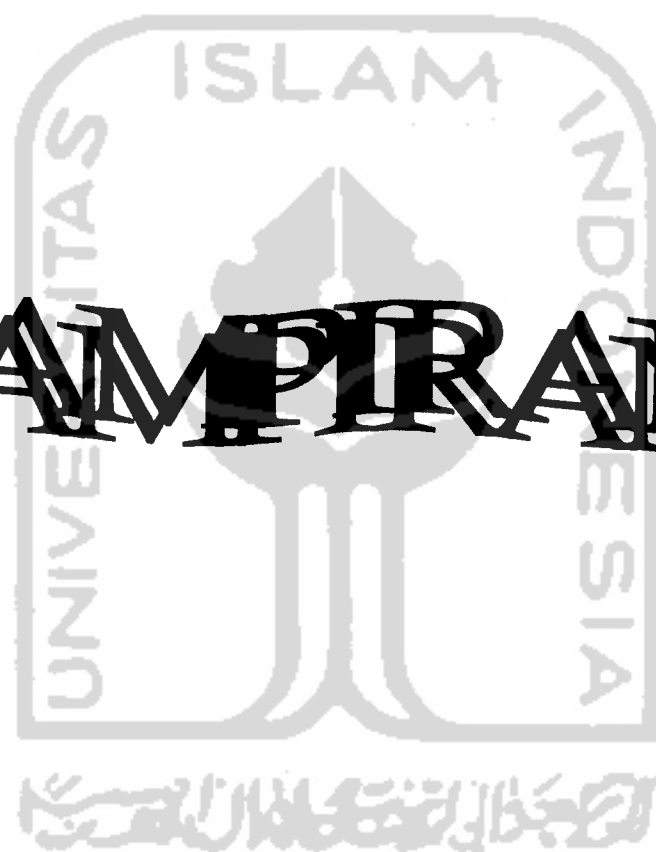
DAFTAR PUSTAKA

- Anonim, 1993, *Penapisan Farmakologi, Pengujian Fitokimia dan Pengujian Klinik, Pengembangan dan Pemanfaatan Obat Bahan Alam*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 195,196.
- Anonim, 1995, *Farmakope Indonesia*, Edisi IV, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 7.
- Anonim, 2000, *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 9-12.
- Anonim, 2003a, *Andrographis paniculata*, available at <http://www.vitaminherbuniversity.com> (diakses 13 Juli 2005).
- Anonim, 2003b, *Hypoglycemia*, available at <http://diabetes.niddk.nih.gov> (diakses 8 Juli 2005).
- Anonim, 2004a, *Exporters of Andrographis Paniculata Herbal Extracts*, available at <http://www.101herbs.com> (diakses 31 Agustus 2005).
- Anonim, 2004b, *Hidup Ceria dengan Diabetes*, *Ethical Digest*, No. 6, Agustus 2004.
- Anonim, 2004c, *Inovasi Obat dan Pendaftaran, Penelitian Klinis*, PT. Aventis Pharma, available at <http://www.sanofi-aventis.com> (diakses 4 Juli 2005).
- Anonim, 2005a, *An Introduction to Clinical Trials*, available at <http://www.fda.gov/fdac/special/newdrug/speeding.html> (diakses 5 Juli 2005).
- Anonim, 2005b, *Glucose*, available at <http://www.labtestonline.org> (diakses 4 Juli 2006).
- Anonim, 2005c, *Hempedu Bumi (Andrographis paniculata)*, available at <http://www.imr.gov.my/org/hmrc> (diakses 22 Juni 2005).
- Anonim, 2005d, *Sambiloto (Andrographis paniculata, Ness)*, available at <http://www.iptek.net.id> (diakses 6 Juli 2005).
- Anonim, 2005e, *Type 1 Diabetes*, available at <http://www.endocrineweb.com> (diakses 29 Juli 2006).
- Anonim, 2006a, *Drugbank*, available at <http://redpoll.pharmacy.ualberta.ca> (diakses 29 Juli 2006).

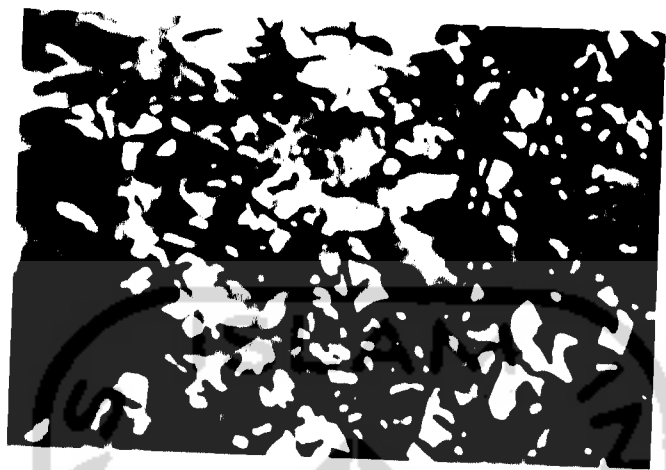
- Anonim, 2006b, *Glucose Tolerance Test*, available at <http://en.wikipedia.org> (diakses 29 Juli 2006).
- Behr, Stephen, 2004, *Andrographis paniculata*, the keys facts for therapeutic use, available at <http://www.biophatics.com> (diakses 6 Juli 2005).
- Dalimartha. S., 2004, *Ramuan Tradisional untuk Pengobatan Diabetes Mellitus*, Cetakan X, Penerbit Penebar Swadaya, Jakarta, 5, 12-13, 55, 90-91.
- Darmawan, Endang, Hidayati, Atik, Mulyaningsih, Sri, 2005, *Standarisasi dan Formulasi Tablet dari Ekstrak Daun Sambiloto (Andrographis paniculata Ness) Beserta Uji Aktivitas Hipoglikemiknya*, Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta.
- Davis, Stephen N., and Granner, Daryl K., 1996, *Insulin, Oral Hypoglycemic Agents, and The Pharmacology of the Endocrine Pancreas*, Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Ninth Edition, McGraw-Hill, USA, 1487.
- Emancipator, Kenneth, 2002, *Glucose and Carbohydrates*, Clinical Chemistry Laboratory Management and Clinical Correlation, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 561.
- Ganguly, M., Manna, A., Chandra, G., Ghosh, D., Ghosh, L.K., Gupta, B.K., 2000, *Andrographis Paniculata: A Promising herbal plant*, available at <http://www.ijpe.org> (diakses 31 Agustus 2005)
- Gay, John, 1999, *Clinical Epidemiology and Evidence-Based Medicine Glossary: Clinical Study Design and Methods Terminology*, available at <http://www.vetmed.wsu.edu> (diakses 2 Juli 2005).
- Katzung, Bertram, G., 1998, *Farmakologi Dasar dan Klinik*, diterjemahkan oleh Tim Farmakologi Universitas Sriwijaya, Penerbit Erlangga, Jakarta.
- Kumaran, K.S., Thirugnanasambantham, P., Viswanathan, S., Sree, R.M.M., 2002, An HPLC Method for The Estimation of Andrographolide in Rabbit Serum, *Indian Journal of Pharmacology* 2003; 35: 109-112.
- Malhotra, Samir, dan Singh, Amrit Pal, 2005, *Recent Advances in Pharmacology of Andrographis paniculata*, available at <http://www.ayurvedach.com> (diakses 13 Juli 2005).
- Mathur, Ruchi, 2005, *Glucose Tolerance test* , available at <http://www.medicinenet.com> (diakses 7 Juli 2006).
- Mustofa, 2004, *Pengembangan Obat Alami dalam Tinjauan Farmakologi*, Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran UGM, Yogyakarta, disampaikan dalam Seminar Nasional "Pengembangan Obat Alami: Aspek Praktis, Klinis, dan

- Bisnis” di Jurusan Farmasi, FMIPA, UII, Yogyakarta, tanggal 7 Maret 2004.
- Mustofa, 2005, *Herbal Medicine di Era Evidence Based Medicine*, Bagian Farmakologi dan Toksikologi, Fakultas Kedokteran, UGM, Yogyakarta, disampaikan dalam Seminar Mahasiswa Farmasi, UGM “Apotek Herbal dan Prospeknya di Masa Depan”, tanggal 5 Juni 2005.
- Notoatmodjo, S., 2002, *Metodologi Penelitian Kesehatan*, Rineka Cipta, Jakarta, 181, 182.
- Oki, Julie C., and Isley, William L., Diabetes Mellitus, In Dipiro, Joseph, *et al.*, 2002, *Pharmacotherapy a Pathophysiologic Approach*, 5th ed., Mc. Graw-Hill Medical Publishing Division.
- Pramono, S., 1999, Potensi dan Peluang Obat Tradisional Dalam Mengatasi Kesehatan Disaat Kritis, *Eksakta, Jurnal Ilmu-Ilmu MIPA*, Vol.1, No. 1, 7-12, LP2M, Fakultas MIPA UII, Yogyakarta.
- Rados, Carol, 2003, *Inside Clinical Trials Testing Medical Products in People*, available at http://www.fda.gov/fdac/features/2003/503_trial.html (diakses 4 Juli 2005).
- Saxena, Sudhanshu., 1998, *Phytochemistry of Andrographis paniculata*, available at <http://www.geocities.com> (diakses 23 Agustus 2005).
- Sidhaye, Aniket R., 2005, *Glucose Test*, available at <http://www.nlm.nih.gov> (diakses 4 Juli 2006).
- Sukandar, Elin Yulinah, 2004, *Tren dan Paradigma Dunia Farmasi, Industri-Klinik-Teknologi Kesehatan*, Orasi Ilmiah Dies Natalis ke-45 ITB, Bandung.
- Voigt, R., 1984, *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*, diterjemahkan oleh Soendani Noerono, cetakan pertama, Universitas Gajah Mada, Yogyakarta, 643-733.
- Winarto, W.P., 2004, *Sambiloto Budidaya dan Pemanfaatan untuk Obat*, Penerbit Penebar Swadaya, Jakarta, 1,2,8, 40-41.
- Wijayakusuma, H., 1992, *Tanaman Berkhasiat Obat di Indonesia*, jilid 2, Pustaka Kartini, Jakarta, 117-118.
- Zubaidah. S., 2000, Efek Fraksi Air Infusa Daun Nimba (*Azadirachta Indica* Juss) Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Putih Jantan Yang Dibeberani Glukosa, *Skripsi*, Jurusan Farmasi, Fakultas Mipa, Universitas Islam Indonesia, Jogjakarta.

LAMPIRAN



Lampiran 1. Tanaman Sambiloto



Lampiran 2. Surat Pernyataan Persetujuan (*informed consent*)

SURAT PERNYATAAN PERSETUJUAN

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama :

Alamat :

Dengan ini menyetujui ikut dalam penelitian “Uji Toleransi Glukosa Ekstrak Etanol Sambiloto Pada Sukarelawan Sehat Laki-Laki”, serta telah mendapat penjelasan manfaat, efek samping yang terjadi dalam penelitian ini, serta menjalani tata cara penelitian yang dilakukan nanti.

Adapun prosedur penelitian sebagai berikut :

1. Pasien yang akan diperiksa ditempatkan diatas tempat tidur dengan posisi yang sesuai dengan permintaan pemeriksaan.
2. Malam hari sebelum pemeriksaan pasien mulai berpuasa mulai pada waktu yang telah ditetapkan.
3. Darah diambil melalui kanula intravena sebanyak yang telah ditentukan dengan interval waktu yang telah ditetapkan. Urin ditampung pada waktu-waktu yang telah ditetapkan.
4. Pemasangan jarum vena pada pembuluh darah dilengan bawah merupakan hal yang lazim dalam bidang Kedokteran.
5. Peneliti telah mempersiapkan tindakan perlindungan yang diperlukan, seandainya terjadi sesuatu yang tidak diinginkan.
6. Setelah pemeriksaan selesai pasien diperbolehkan pulang.
7. Seluruh biaya, pemeriksaan, konsumsi, transportasi, obat-obatan serta alat-alat yang digunakan sehubungan dengan penelitian dan penatalaksanaan pasien cedera ditanggung peneliti.

Saksi

(.....)

Yogyakarta, Juni 2006

Sukarelawan

(.....)

Penanggung jawab

(Arba Pramundita Ramadani)

Lampiran 3. Form Kadar Glukosa Darah

Tanggal.....

**UJI TOLERANSI GLUKOSA EKSTRAK SAMBILOTO
PADA SUKARELAWAN SEHAT LAKI-LAKI**

Obat : Ekstrak sambiloto, dosis 750 mg

Nama pasien : _____ Umur : _____ th. Jenis kelamin : W

Berat badan: _____ kg. Tinggi badan : _____ cm

Alamat : _____

Keterangan : _____

PENGAMBILAN SAMPEL DARAH

No	No sampel	Jam ke	Jam pengambilan seharusnya	Jam pengambilan sebenarnya	Selisih waktu	Kadar gula darah
1.	Blangko	0				
2.	1	-1,5 (minum gula)				
3.	2	0,25				
4.	3	0,5				
5.	4	0,75				
6.	5	1				
7.	6	1,25				
8.	7	1,5				
9.	8	1,75				
10.	9	2				
11.	10	2,25				
12.	11	2,5				
13.	12	2,75				
14.	13	3				
15.	14	3,25				
16.	15	3,5				

Lampiran 4. Foto Penelitian

1. Suasana penelitian

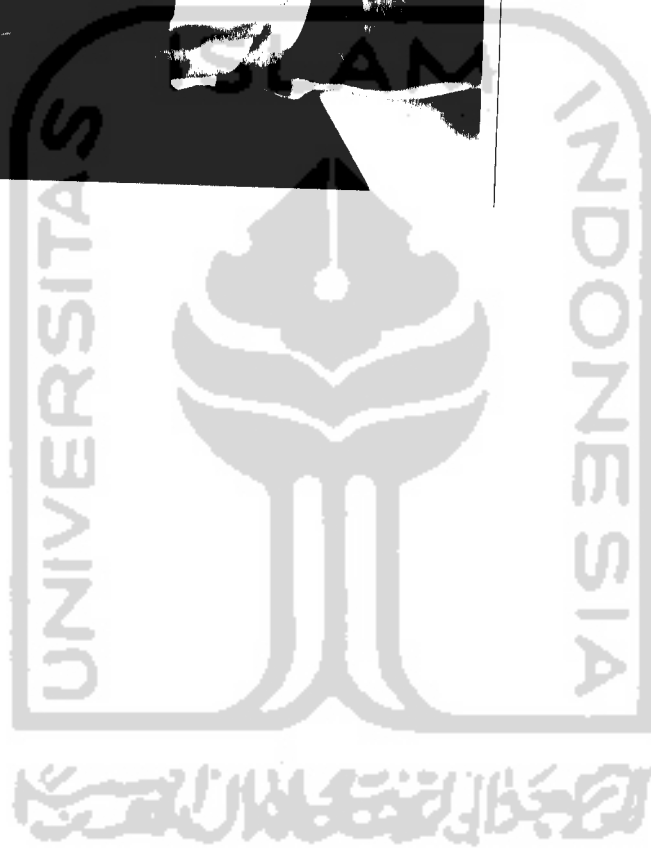


2. Alat tes gula darah GlucoDr™ (All Medicus)



Lampiran 4. lanjutan

3. Pengambilan darah intravena



Lampiran 5. Hasil uji statistik perbandingan KGD kontrol dan perlakuan ekstrak sambiloto

T-Test

Paired Samples Statistics

	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1 kontrol	108,3214	14	22,07610	5,90009
uji	104,9407	14	27,41211	7,32619

Paired Samples Correlations

	N	Correlation	Sig.
Pair 1 kontrol & uji	14	,964	,000

Paired Samples Test

	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	85% Confidence Interval of the Difference		t	df	Sig. (2-tailed)
				Lower	Upper			
Pair 1 kontrol - uji	3,38071	8,46449	2,26223	-,08031	6,84174	1,494	13	,159