

**UJI EFEKTIVITAS EKSTRAK ETANOL DAUN SUKUN (*Artocarpus altilis*
(Park.) Fosberg) TERHADAP PENURUNAN KADAR GLUKOSA DARAH
TOTAL MENCIT (*Mus musculus* L.) YANG DIINDUKSI ALOKSAN**

(Skripsi)

Oleh

Filia Sarasati



**JURUSAN BIOLOGI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS LAMPUNG
2019**

ABSTRACT

THE EFFECTIVITY TEST OF BREADFRUIT LEAF ETHANOL EXTRACT (*Artocarpus altilis* (Park.) Fosbeg) IN LOWERING BLOOD GLUCOSE LEVELS ON MICE (*Mus musculus* L.) INDUCED BY ALLOXAN

By

FILIA SARASATI

Increased blood glucose levels can cause serious symptoms of hyperglycemia. If this happens continuously and lasts for years it will be lead to diabetes mellitus. This research was carried out to know the effectivity breadfruit leaf extract in lowering blood glucose levels and the impact in weight mice induced by alloxan. This research used 25 male mice which were devided into 5 groups is K- (without induced by alloxan or test material), K+ (induced by alloxan with dose 150 mg/kgbw subcutaneously), group P1, P2, and P3 were group mice induced by alloxan and the given breadfruit leaf ethanol extract with each dose 5,6 mg/grbw/day, 11,2 mg/grbw/day and 22,4 mg/grbw/day during 14 days. The data were statistically analyzed using ANOVA (Analysis of Variance) at 5% confidence interval and the next LSD (Least Significant Different) test at 5% confidence interval. The result showed that the given of breadfruit leaf extract gave significant impact on K+ group (which is only induced by alloxan) in lowering blood glucose levels and the effective dose of 22,4 mg/grbw/day (P3) because can in lowering blood glucose levels of mice by 61% (87.60 ± 1.07) almost equal to blood glucose level K (-) in day 0 and the given of breadfruit leaf ethanol extract can increase the body weight of mice post hiperglycemic.

Key Words : Blood glucose levels, hyperglycemia, breadfruit leaf ethanol extract, mice (*Mus musculus* L.)

ABSTRAK

UJI EFEKTIVITAS EKSTRAK ETANOL DAUN SUKUN (*Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg) TERHADAP PENURUNAN KADAR GLUKOSA DARAH TOTAL MENCIT (*Mus musculus* L.) YANG DIINDUKSI ALOKSAN

Oleh

FILIA SARASATI

Peningkatan kadar glukosa darah dapat menyebabkan gejala yang serius yaitu hiperglikemia. Jika hal ini terjadi terus menerus dan berlangsung menahun, maka akan mengakibatkan penyakit diabetes melitus. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui efektifitas ekstrak etanol daun sukun terhadap penurunan kadar glukosa darah total mencit dan pengaruhnya terhadap berat badan mencit yang diinduksi aloksan. Penelitian ini menggunakan 25 ekor mencit jantan yang terbagi dalam 5 kelompok yaitu K- (tanpa induksi aloksan maupun bahan uji), K+ (diinduksi aloksan dengan dosis 150 mg/kgbb secara subkutan), kelompok P1, P2, dan P3 adalah kelompok yang diinduksi aloksan dan diberi ekstrak etanol daun sukun dengan dosis masing-masing 5,6 mg/grbb/hari, 11,2 mg/grbb/hari dan 22,4 mg/grbb/hari selama 14 hari. Data yang diperoleh dianalisis secara statistik dengan menggunakan ANOVA (*Analysis of Variance*) pada taraf kepercayaan 5% dan di lanjutkan uji BNT (Beda Nyata Terkecil) pada taraf kepercayaan 5%. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol daun sukun berpengaruh secara signifikan terhadap kelompok K+ (yang hanya diinduksi aloksan) dalam menurunkan kadar glukosa darah dan dosis yang efektif adalah dosis 22,4 mg/grbb/hari (P3) karena dapat menurunkan kadar glukosa darah mencit sebesar 61% ($87,60 \pm 1,07$) hampir menyamai kadar glukosa darah K(-) hari ke-0 serta pemberian ekstrak etanol daun sukun dapat meningkatkan berat badan mencit pasca hiperglikemik.

Kata Kunci : Kadar glukosa darah, hiperglikemia, ekstrak etanol daun sukun, mencit (*Mus musculus* L.)

**UJI EFEKTIVITAS EKSTRAK ETANOL DAUN SUKUN (*Artocarpus altilis*
(Park.) Fosberg) TERHADAP PENURUNAN KADAR GLUKOSA DARAH
TOTAL MENCIT (*Mus musculus* L.) YANG DIINDUKSI ALOKSAN**

Oleh

Filia Sarasati

Skripsi

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Memperoleh Gelar

SARJANA SAINS

Pada

Jurusan Biologi

Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam



**JURUSAN BIOLOGI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS LAMPUNG
2019**

Judul Skripsi : **UJI EFEKTIVITAS EKSTRAK ETANOL DAUN
SUKUN (*Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg)
TERHADAP PENURUNAN KADAR GLUKOSA
DARAH TOTAL MENCIT (*Mus musculus* L.)
YANG DIINDUKSI ALOKSAN**

Nama Mahasiswa : **Filia Sarasati**

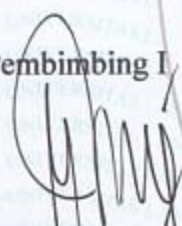
NPM : **1517021065**

Jurusan/ Program Studi : **Biologi / S1 Biologi**

Fakultas : **Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam**




Pembimbing I


Dr. Nuning Nurcahyani, M.Sc
NIP. 196603051991032001

Pembimbing II


Prof. Dr. Sutyarso, M.Biomed
NIP. 195704241987031001

2. Ketua Jurusan Biologi


Drs. M. Kanedi, M.Si
NIP. 196101121991031002

MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

Ketua

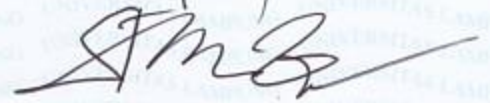
: **Dr. Nuning Nurcahyani, M.Sc**

Sekretaris

: **Prof. Dr. Sutyarso, M.Biomed**

Penguji

Bukan Pembimbing : **Dr. Hendri Busman, M.Biomed**



2. a.n Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Wakil Dekan Bidang Akademik dan Kerjasama



Prof. Sutopo Hadi, M.Sc., Ph.D.
NIP. 19710415 199512 1 001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi : **30 Januari 2019**

**SURAT PERNYATAAN
KEASLIAN SKRIPSI**

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Filia Sarasati
NPM : 1517021065
Jurusan : Biologi
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Perguruan Tinggi : Universitas Lampung

menyatakan dengan sesungguhnya dan sejujurnya, bahwa skripsi saya berjudul:

“Uji Efektivitas Ekstrak Etanol Daun Sukun (*Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Total Mencit (*Mus musculus* L.) Yang Diinduksi Aloksan”

baik gagasan, data, maupun pembahasannya adalah **benar** karya saya sendiri yang saya susun dengan mengikuti norma dan etika akademik yang berlaku dan saya memastikan bahwa tingkat similaritas skripsi ini tidak lebih dari 20%.

Jika di kemudian hari terbukti pernyataan saya ini tidak benar, saya bersedia menerima sanksi akademik berupa pencabutan gelar sarjana maupun tuntutan hukum.

Bandar Lampung, 6 Januari 2019

Yang menyatakan,



(Filia Sarasati)

NPM: 1517021065

RIWAYAT HIDUP



Penulis dilahirkan di Lampung Tengah, pada tanggal 04 Mei 1997. Penulis merupakan anak pertama dari lima bersaudara oleh pasangan Bapak Abdul Walani dan Ibu Ponijah. Penulis menempuh pendidikan pertama di Taman Kanak-Kanak Kartika II (Persit) Palembang pada tahun 2001. Pada tahun 2003, Penulis melanjutkan pendidikan di Sekolah Dasar Negeri 01 Surabaya Bandar Lampung dan lulus sekolah dasar pada tahun 2009. Kemudian Penulis melanjutkan pendidikan di Sekolah Menengah Pertama Negeri 12 Bandar Lampung pada tahun 2009 dan pada tahun 2012 Penulis melanjutkan pendidikan di Sekolah Menengah Atas Al-Azhar 3 Bandar Lampung.

Pada tahun 2015, Penulis tercatat sebagai salah satu mahasiswa Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam di Universitas Lampung melalui Jalur Seleksi Nasional Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SNMPTN). Selama menjadi mahasiswa di Jurusan Biologi FMIPA Universitas Lampung, Penulis pernah menjadi asisten praktikum pada mata kuliah Botani Umum Jurusan Agroteknologi,

Taksonomi Hewan, Fisiologi Tumbuhan, Fisiologi Hewan dan Embriologi Hewan.

Penulis juga aktif di Organisasi Himpunan Mahasiswa Biologi (Himbio) FMIPA

Unila sebagai anggota Bidang Kaderisasi pada tahun 2016-2017.

Penulis melaksanakan Kuliah Kerja Nyata (KKN) di Desa Negara Saka, Kecamatan

Jabung, Kabupaten Lampung Timur pada Januari-Februari 2018 dan melaksanakan

Kerja Praktik di Stasiun Karantina Ikan, Pengendalian Mutu dan Keamanan Hasil

Perikanan (SKIPM) Merak Provinsi Banten pada Juli-Agustus 2018 dengan Judul

“Identifikasi Bakteri HPI Pada Ikan Mas (*Cyprinus carpio* L.) Yang

Dilalulintaskan di Stasiun Karantina, Pengendalian Mutu dan Keamanan Hasil

Perikanan (SKIPM) Merak Provinsi Banten”.

PERSEMBAHAN

*Allhamdulillah, Allhamdulillah Robbiil' Alamin, dengan mengucapkan syukur kehadiran Allah SWT. Yang tak henti melimpahkan Rahmat, Taufiq, serta Hodayah-Nya,
Kupersembahkan karya kecilku ini untuk:*

Papa dan Ibuku tercinta yang telah mendidik, menyayangi dan mencintai yang senantiasa menyebut namaku dalam do'a, mendukung dan memberi motivasi dalam setiap langkah hidupku,

Adikku tersayang yang juga dengan ikhlas mendoa'akan dan memberi semangat,

Bapak dan Ibu Dosen yang tak hentinya memberikan ilmu yang bermanfaat, serta membimbing dengan rasa sabar selama masa studi perkuliahanku

Teman-teman, sahabat, kakak-kakak dan adik-adik yang selalu memberikanku bantuan, pengalaman, motivasi dan semangat.

serta Almamaterku tercinta, Universitas Lampung

Motto

"Siapa yang menempuh jalan untuk mencari ilmu, maka Allah SWT akan memudahkan baginya jalan menuju surga"

~(HR. Muslim, no.2699)~

"Agar sukses, kemauanmu untuk berhasil harus lebih besar dari ketakutanmu akan kegagalan"

~(Bill Cosby)~

"All our dreams can come true if we have the courage to pursue them"

~(Walt Disney)~

"Start where you are. Use what you have. Do what you can"

~(Arthur Ashe)~

"Success is the sum of small efforts, repeated day-in and day out"

~(Robert Collier)~

SANWACANA

Allhamdulillah, Allhamdulillah Robbil' Allamin,

Puji dan syukur Penulis panjatkan kehadirat Allah SWT, segala rasa syukur Penulis ucapkan kepada Allah yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang. Sholawat beserta salam semoga tetap tercurahkan kepada Nabi Besar, Muhammad SAW., beliau adalah suri tauladan dan akan memberikan syafa'at kelak di yaumul kiamat.

Penulis telah menyelesaikan skripsi yang **berjudul “UJI EFEKTIVITAS EKSTRAK ETANOL DAUN SUKUN (*Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg) TERHADAP PENURUNAN KADAR GLUKOSA DARAH TOTAL MENCIT (*Mus musculus* L.) YANG DIINDUKSI ALOKSAN”**

Ucapan terima kasih dan penghargaan Penulis ucapkan kepada semua pihak yang telah berperan memberikan bantuan, dorongan, saran, kritik baik secara moril maupun materil. Untuk itu pada kesempatan ini Penulis mengucapkan terima kasih kepada :

1. Ibu Dr. Nuning Nurcahyani, M.Sc. selaku Pembimbing 1 atas semua nasehat, ilmu, bimbingan, saran, kritik, baik selama masa perkuliahan maupun penyusunan skripsi.
2. Bapak Prof. Dr. Sutyarso, M.Biomed. selaku Pembimbing 2 atas semua ilmu, bimbingan, saran, kritik dan bantuan, baik selama perkuliahan maupun penyusunan skripsi.
3. Bapak Dr. Hendri Busman, M.Biomed. selaku Pembahas atas semua ilmu, bimbingan, dorongan, nasehat, saran dan kritik, baik selama perkuliahan maupun penyusunan skripsi
4. Bapak Prof. Dr. Ir. Hasriadi Mat Akin, M.P. selaku Rektor Universitas Lampung.
5. Prof. Dr. Warsito, S.Si., D. E. A., Ph.D. selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lampung
6. Bapak Drs. M. Kanedi, M.Si. selaku Ketua Jurusan Biologi FMIPA Universitas Lampung.
7. Ibu Nismah, Dra, MS, Ph.D. selaku Kepala Laboratorium Zoologi dan ibu Dra. Eti Ernawati, M.Si. selaku Kepala Laboratorium Botani dan pak Hambali selaku Laboran yang telah mengizinkan dan membantu Penulis dalam melaksanakan penelitian di laboratorium tersebut.
8. Seluruh Dosen dan Staf Jurusan Biologi FMIPA Universitas Lampung yang telah banyak memberikan ilmu pengetahuan selama masa perkuliahan.

9. Papa dan Ibuku tercinta atas segala kasih sayang, doa, nasehat, bimbingan, pengorbanan dan motivasi kepada Penulis.
10. Adikku tersayang, Gilang Ramadhan, Anindya Zahra Sabila, Asyifa Sakinah, Arisha Asya Azkadina dan seluruh keluarga besarku yang telah member semangat, do'a serta tempat untuk berbagi canda tawa.
11. Tim penelitian permencitan, Bima Bagus Putranto, Dewi Larasati, Febriansyah Putra Djaya Indra, dan Garinda Linggar Nasansia yang telah membantu dan memberikan masukan, saran, dan kritik pada Penulis selama penelitian berlangsung.
12. Sahabatku dari SMA, Nur Indah Sari dan Oricha Muthia Rani. Terima Kasih telah menjadi sahabat dan telah memberikan dukungan serta doanya selama ini.
13. Sahabat-sahabatku dari SMP, Dini Gia Saraswati, Garinda Linggar, Steffany Wulandari, Edika, Jerry dan Pandu terima kasih atas do'a, dukungan, semangat, camda tawa yang kita alami bersama.
14. Mba Iffa Afiqa Khairani, S.Si. Messy Hervista S.Si dan Kak Muhamad Rizki Ramadhan S.Si yang telah membantu penulis dalam proses penelitian.
15. Teman-Teman Bidang Kaderisasi HIMBIO, Zsakia Handayani, Ocha Fitria, Olla Apriyani Isky, Merlita Ulfa Febrianti, Tommi Maulan Muhammad, Muhammad Rizcky Sazilly, Edi Santoso, dan Dona Steven Kitmay.
16. Teman-teman Biologi Angkatan 2015 atas kebersamaan, keakraban, canda tawa, dukungan yang telah kalian berikan.

17. Teman-teman KKN Desa Negara Saka, Kecamatan Jabung, Kabupaten Lampung Timur, I Gede Ezra, Muhlisin, Almira Trihantoro Putri, Sevia, dan Silvia atas bantuan dan kebersamaan selama KKN hingga saat ini.
18. Seluruh kakak dan adik tingkat Jurusan Biologi Angkatan 2013, 2014, 2016 dan 2017 yang tidak dapat disebutkan satu-persatu atas kebersamaannya di FMIPA, Universitas Lampung.
19. Semua pihak yang tidak dapat Penulis sebutkan satu-persatu yang telah memberikan dukungan, berbagai kritik dan saran.
20. Serta almamater Universitas Lampung yang tercinta.

Semoga segala kebaikan yang telah diberikan mendapatkan balasan kebaikan oleh Allah SWT. Amin.

Demikianlah, semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat dan pengetahuan baru kepada setiap orang yang membacanya.

Bandar Lampung, 23 Januari 2019

Filia Sarasati

DAFTAR ISI

	Halaman
SAMPUL DEPAN	i
ABSTRACT	ii
ABSTRAK	iii
HALAMAN JUDUL DALAM	iv
HALAMAN PERSETUJUAN	v
HALAMAN PENGESAHAN	vi
RIWAYAT HIDUP	vii
MOTO	ix
HALAMAN PERSEMBAHAN	x
SANWACANA	xi
DAFTAR ISI	xv
DAFTAR TABEL	xvii
DAFTAR GAMBAR	xviii
I. PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Tujuan Penelitian	4
C. Manfaat Penelitian	4
D. Kerangka Pemikiran	4
E. Hipotesis	6
II. TINJAUAN PUSTAKA	7
A. Hiperglikemia	7

B. Glukosa Darah	8
C. Pengaturan Glukosa Darah	11
D. Faktor yang Mempengaruhi Pengaturan Glukosa Darah	12
1. Pankreas	12
2. Insulin	13
3. Glukagon	15
E. Biologi Tumbuhan Sukun (<i>Artocarpus altilis</i> (Park.) Fosberg)	17
1. Morfologi Tumbuhan Sukun	17
2. Klasifikasi Tumbuhan Sukun	18
3. Habitat dan Distribusi Tumbuhan Sukun	19
4. Kandungan Nutrisi Tumbuhan Sukun	19
F. Aloksan	20
G. Mencit (<i>Mus musculus</i> L.)	23
III. METODE PENELITIAN	26
A. Waktu dan Tempat	26
B. Alat dan Bahan	26
C. Rancangan Penelitian	27
D. Pelaksanaan Penelitian	28
1. Persiapan Hewan Uji	28
2. Persiapan Ekstrak Etanol Daun Sukun	29
3. Induksi Aloksan Monohidrat	29
4. Pemberian Bahan Uji Ekstrak Etanol Daun Sukun	30
5. Parameter Uji	31
E. Analisis Data	32
F. Diagram Alir Penelitian	33
IV. HASIL DAN PEMBAHASAN.....	34
A. Rerata Berat Badan	34
1. Rerata Kadar Glukosa Darah Mencit	34
2. Rerata Berat Badan Mencit	36
B. Pembahasan	37
V. KESIMPULAN DAN SARAN	46
A. Kesimpulan	46
B. Saran	46
DAFTAR PUSTAKA	47
LAMPIRAN	

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Kelompok Perlakuan.....	28
Tabel 2. Rerata Kadar Glukosa Darah Mencit (Mean \pm SEM)	34
Tabel. 3 Rerata Berat Badan Mencit (Mean \pm SEM).....	36
Tabel 4. Rerata Berat Badan	56
Tabel 5. Uji Homogenitas Berat Badan	57
Tabel 6. <i>One Way</i> ANOVA Berat Badan	57
Tabel 7. Rerata Kadar Glukosa Darah	61
Tabel 8. Uji Homogenitas Kadar Glukosa Darah	61
Tabel 9. <i>One Way</i> ANOVA Kadar Glukosa Darah.....	62

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Tumbuhan Sukun (<i>Artocarpus altilis</i> (Park.) Fosberg).....	18
Gambar 2. Mencit (<i>Mus musculus</i> L.).....	24
Gambar 3. Alur Ekstraksi Daun Sukun.....	29
Gambar 4. Diagram Alir Penelitian	33
Gambar 5. Ekstrak dalam Bentuk Pasta.....	68
Gambar 6. Alokasan Monohidrat.....	68
Gambar 7. Glukometer dan Strip Glukosa.....	68
Gambar 8. Mencit dan Timbangan Digital	68
Gambar 9. Alokasan Cair.....	69
Gambar 10. <i>Aqua Pro Injection</i>	69
Gambar 11. Gelas Ukur.....	69
Gambar 12. Penimbangan Bubuk Alokasan	69
Gambar 13. Daun Sukun Dikeringanginkan	70
Gambar 14. Daun Dikeringkan dalam Oven.....	70
Gambar 15. Daun Sukun dalam Bentuk Serbuk	70

Gambar 16. Proses Penyaringan Maserat.....	70
Gambar 17. Rotatory Evaporator	71
Gambar 18. Proses Induksi Aloksan (Subkutan)	71
Gambar 19. Proses Pengukuran Kadar Glukosa Darah	71

I. PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Kemajuan zaman dan teknologi telah merubah sebagian gaya hidup seseorang, terjadinya perubahan pola hidup yang signifikan pada kehidupan manusia yang menjadi faktor penyebab penyakit-penyakit yang sulit di sembuhkan (Kannon, 2011). Peningkatan kadar glukosa darah dapat menyebabkan gejala yang serius yaitu hiperglikemia. Hiperglikemia merupakan suatu kondisi dimana kadar glukosa darah melebihi batas normal. Jika hal ini terjadi terus menerus dan berlangsung menahun, maka akan mengakibatkan penyakit diabetes melitus. Hiperglikemia terjadi ketika tubuh kekurangan insulin dalam jumlah tertentu, dimana kadar glukosa darah diasup tidak dapat dimanfaatkan secara efektif sehingga glukosa dalam darah terlalu tinggi.

Meningkatnya kadar glukosa dalam plasma darah melebihi batas normal (hiperglikemia) menjadi salah satu dasar diagnosis diabetes melitus. Hal ini dikarenakan kelainan metabolisme paling utamanya adalah kelainan pada metabolisme karbohidrat. Hiperglikemia dapat menyebabkan komplikasi kronik termasuk penyakit kardiovaskular (*iskemik miokard, kardiomiopati*), *gangren*,

kegagalan kronis ginjal, retinopati serta neuropati. Komplikasi yang lebih serius umum terjadi bila kontrol kadar gula darah buruk. Sehingga pasien dengan diabetes melitus harus benar-benar dapat mengatur diet makanan khususnya dalam konsumsi karbohidrat (Kusumawarni *et al.*, 2012).

Meskipun hiperglikemia merupakan tanda awal dari penyakit-penyakit degeneratif lainnya, kondisi ini dapat berakibat fatal bila tidak ditangani secara tepat.

Pengobatan secara kimia mampu menyembuhkan berbagai macam penyakit dalam waktu yang singkat. Akan tetapi, pengobatan kimia menimbulkan efek samping yang berbahaya bagi kesehatan manusia dan membutuhkan biaya yang tidak sedikit sehingga pengobatan dengan cara ini hanya dapat digunakan oleh kalangan tertentu saja. Oleh karena itu, perlu dilakukan upaya untuk menemukan pengobatan alternatif yang dapat digunakan sebagai pengobatan dan dapat dinikmati oleh semua pihak. Beberapa penelitian juga telah membuktikan bahwa khasiat pengobatan tradisional tidak kalah dibandingkan dengan pengobatan kimia dalam menyembuhkan berbagai macam penyakit serta tidak menimbulkan efek samping yang berbahaya bagi manusia (Depkes, 2007).

Beberapa negara telah mulai mengembangkan pengobatan herbal. Tumbuhan obat terbukti merupakan salah satu sumber bagi bahan baku obat hipoglikemik oral/agen anti hiperglikemik karena diantara tumbuhan tersebut memiliki senyawa-senyawa yang berkhasiat sebagai antihiperglikemik. Indonesia merupakan kawasan yang kaya dengan keanekaragaman hayati, sampai saat ini telah diketahui

19.113 jenis tumbuhan yang teridentifikasi dan sekitar 30.000-40.000 jenis yang belum teridentifikasi (BAPPENAS, 2016).

Tanaman sukun (*Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg) mengandung senyawa, alkaloid, flavonoid, tannin, kuersetin, dan komponen fenol. Kuersetin merupakan komponen aktif dalam tumbuhan yang telah digunakan untuk pengobatan penyakit hiperglikemia (Robinson 1995). Irwanto (2014) juga menyebutkan bahwa senyawa kimia dalam daun sukun (*A. altilis* (Park.) Fosberg) berfungsi sebagai neuralgia, analgesik, antiinflamasi, antioksidan, hepatoprotektif, antikanker, antimikroba, antivirus, antijamur dan juga dapat sebagai insektisida alami.

Penelitian fitokimia menunjukkan bahwa daun tanaman sukun mengandung beberapa zat berkhasiat seperti asam hidrosianat, asetilkolin, kalium, tanin, riboflavin dan sebagainya. Zat-zat tersebut mampu mengatasi peradangan, menurunkan kadar kolesterol, mengobati penyakit hati, inflamasi, jantung, ginjal dan pembuluh darah. Pemberian ekstrak etanol daun sukun mampu memperbaiki kadar glukosa darah puasa dan toleransi glukosa (Lee *et al.*, 2012). Penelitian (Mu'nisa *et al.*, 2012) menyatakan bahwa ekstrak etanol dapat menurunkan kadar glukosa dan malondialdehid pada mencit yang di induksikan aloksan. Ekstrak fenolik dari daun sukun memiliki aktivitas antiradikal bebas dan mengandung antioksidan yang tinggi (Suryanto dan Wehantouw, 2009). Daun sukun juga dapat meningkatkan sistem imun non spesifik pada mencit (Yuswantina *et al.*, 2013). Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk menguji efektivitas dari ekstrak

etanol daun sukun (*A. altilis* (Park.) Fosberg) terhadap penurunan kadar glukosa darah total pada mencit (*Mus musculus* L.) yang diinduksi aloksan.

B. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini yaitu :

1. Untuk mengetahui dosis ekstrak etanol daun sukun (*A. altilis* (Park.) Fosberg) yang paling efektif dalam penurunan kadar glukosa darah total mencit (*Mus musculus* L.) yang diinduksi aloksan.
2. Untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol daun sukun terhadap berat badan mencit yang diinduksi aloksan.

C. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi dan referensi ilmiah kepada masyarakat mengenai manfaat ekstrak etanol daun sukun (*A. altilis* (Park.) Fosberg) terhadap penurunan kadar glukosa darah sebagai pengobatan alternatif penderita hiperglikemia.

D. Kerangka Pemikiran

Hiperglikemia merupakan tanda awal terjadinya penyakit degeneratif seperti diabetes mellitus. Hewan uji dikatakan hiperglikemia apabila didapatkan kadar glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dl. Sementara itu, keadaan hiperglikemik ini akan memicu peningkatan kadar Reactive Oxygen Spesies (ROS) dalam tubuh. Dalam

jumlah normal, ROS berperan penting dalam berbagai proses fisiologis seperti sistem pertahanan, biosintesis hormone, fertilisasi, dan sinyal seluler. Akan tetapi peningkatan produksi ROS yang dikenal dengan stress oksidatif memiliki implikasi pada berbagai penyakit, salah satunya yakni diabetes. Peningkatan kadar ROS dalam tubuh berasosisasi dengan kerusakan suatu organ.

Glukosa darah terdapat dalam darah yang terbentuk dari karbohidrat dalam darah yang terbentuk dari karbohidrat makanan dan disimpan sebagai glikogen di hati dan otot rangka. Penurunan hormon insulin mengakibatkan seluruh glukosa yang dikonsumsi tubuh tidak dapat diproses secara sempurna, sehingga kadar glukosa darah di dalam tubuh akan meningkat (hiperglikemia). Dalam penelitian ini, untuk mengkondisikan hewan uji adalah dengan menyuntikkan aloksan pada hewan uji secara subkutan. Aloksan adalah agen diabetogenik yang secara luas telah digunakan pada banyak penelitian untuk menginduksi hewan percobaan dalam keadaan hiperglikemik. Aloksan bersifat toksik selektif terhadap sel beta pankreas yang memproduksi insulin karena terakumulasinya aloksan secara khusus melalui transporter GLUT2. Aloksan bereaksi dengan merusak substansi esensial di dalam sel pankreas sehingga menyebabkan berkurangnya granula-granula pembawa insulin di dalam sel beta pankreas.

Daun sukun (*A. altilis* (Park.) Fosberg) merupakan tanaman yang termasuk famili *Moraceae* dan hiduayanp setengah liar. Secara tradisional tanaman sukun dipercaya menjadi obat karena kandungan senyawa fitokimia nya yang cukup tinggi seperti flavonoid, kuersetin, alkaloid, polifenol, tanin dan saponin. Ekstrak etanol daun

sukun berpotensi sebagai antihiperglikemia karena menghasilkan metabolit sekunder, yang mampu menstimulasi pengambilan glukosa pada jaringan perifer, mengatur aktivitas dan ekspresi enzim yang terlibat dalam jalur metabolisme karbohidrat, meningkatkan pengeluaran insulin sel pankreas. Oleh karena itu, penulis akan menguji efektivitas pemberian ekstrak etanol daun sukun (*A. altilis* (Park.) Fosberg) terhadap penurunan kadar glukosa darah pada mencit (*Mus musculus* L.) yang diinduksi aloksan.

E. Hipotesis

Hipotesis yang diajukan dalam penelitian ini adalah :

1. Pemberian ekstrak etanol daun sukun (*A. altilis* (Park.) Fosberg) dapat menurunkan kadar glukosa darah total mencit (*Mus musculus* L.) yang diinduksi aloksan.
2. Pemberian ekstrak etanol daun sukun dapat meningkatkan berat badan mencit yang diinduksi aloksan.

II. TINJAUAN PUSTAKA

A. Hiperglikemia

Hiperglikemia adalah keadaan dimana kadar gula darah melonjak atau berlebihan, yang akhirnya akan menjadi penyakit yang disebut diabetes melitus (DM) yaitu suatu kelainan yang terjadi akibat tubuh kekurangan hormon insulin, akibatnya glukosa tetap beredar di dalam aliran darah dan sukar menembus dinding sel. Keadaan ini biasanya disebabkan oleh stress, infeksi dan konsumsi obat-obatan tertentu. Hiperglikemia ditandai dengan poliuria, polidipsi, dan poliphagia, serta kelelahan yang parah dan pandangan yang kabur (Nabyl, 2009). Hiperglikemia merupakan suatu keadaan meningkatkan kadar glukosa darah dalam tubuh seseorang yang melebihi kadar normal. Penyebabnya belum pasti tetapi sering dihubungkan dengan kurangnya insulin dan faktor predisposisi yaitu genetik, umur, dan obesitas. Hiperglikemia yang tidak dikontrol secara terus menerus akan berkembang menjadi penyakit diabetes melitus dan merupakan faktor risiko untuk penyakit metabolik lainnya. Sebagian besar orang dengan rentang dewasa muda usia 20-30 tahun dengan IMT $\geq 23 \text{ kg/m}^2$ mempunyai kadar glukosa darah sesaat normal (Kasangke *et al.*, 2015).

B. Glukosa Darah

Glukosa atau gula darah adalah bahan bakar karbohidrat utama yang ditemukan dalam darah, dan bagi banyak organ tubuh, glukosa merupakan bahan bakar primer. Glukosa di angkut dalam plasma menuju seluruh bagian tubuh. Pada beberapa daerah di tubuh, glukosa ditarik menyeberangi bantalan kapiler dan langsung digunakan sebagai sumber energi. Berbagai hormon bekerja bersama-sama untuk menjaga agar kadar gula darah tetap stabil. Tetapi yang paling penting adalah insulin. Insulin merupakan suatu peptida. Insulin adalah hormon pelindung homeostatis karbohidrat. Kegagalan menghasilkan insulin, kurangnya suplai insulin yang mencukupi atau ketidak tahanan terhadap efek-efek insulin menyebabkan kelainan yang disebut diabetes mellitus (Fried *et al.*, 2005).

Kadar glukosa darah merupakan faktor yang sangat penting untuk kelancaran kerja tubuh. Karena pengaruh berbagai faktor dan hormon insulin yang dihasilkan kelenjar pankreas, sehingga hati dapat mengatur kadar glukosa dalam darah (Ekawati, 2012).

Insulin menjaga keseimbangan glukosa dalam darah dan bertindak meningkatkan pengambilan glukosa oleh sel badan. Kegagalan badan untuk menghasilkan insulin, atau jumlah insulin yang tidak mencukupi akan menyebabkan glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel untuk proses metabolisme. Sehingga glukosa di dalam darah meningkat dan menyebabkan hiperglikemia (Guyton, 2007).

Hiperglikemia merupakan penyakit yang melibatkan hormon endrokin pankreas, antara lain insulin dan glukagon. Manifestasi utamanya mencakup gangguan metabolisme lipid, karbohidrat, dan protein yang pada akhirnya merangsang terjadinya penyakit *diabetes mellitus*, kondisi hiperglikemia ini tersebut akan berkembang menjadi diabetes melitus dengan berbagai macam bentuk komplikasi (Nugroho, 2006). Hiperglikemia dalam jangka waktu yang lama dapat mengakibatkan kerusakan pada pembuluh darah yaitu pembuluh darah menjadi menyempit sehingga terjadi kerusakan organ seperti gagal ginjal, retinopati diabetik dan kaki diabetes yang merupakan akibat dari jelas pembuluh darah dan saraf, penyakit jantung koroner, hingga serangan stroke (PARKENI, 2011).

Kadar glukosa yang tinggi merangsang pembentukan glikogen dari glukosa, sintesis asam lemak dan kolesterol dari glukosa. Kadar glukosa darah yang tinggi dapat mempercepat pembentukan trigliserida dalam hati. Trigliserida merupakan salah satu bagian komposisi lemak yang ada dalam tubuh. Dimana jika kadar trigliserida dalam batas normal mempunyai fungsi yang normal dalam tubuh, semisal sebagai sumber energi (Ekawati, 2012).

Stress dapat meningkatkan kandungan glukosa darah karena stress menstimulus organ endokrin untuk mengeluarkan *ephinefrin*, *ephinefrin* mempunyai efek yang sangat kuat dalam menyebabkan timbulnya proses *glikoneogenesis* di dalam hati sehingga akan melepaskan sejumlah besar glukosa ke dalam darah dalam beberapa menit (Guyton & Hall, 2007).

Pada keadaan fisiologis, insulin disekresikan sesuai dengan kebutuhan tubuh normal oleh sel pankreas. Sekresi insulin normal akan terjadi setelah adanya rangsangan seperti glukosa yang berasal dari makanan atau minuman. Insulin yang dihasilkan berfungsi mengatur regulasi glukosa darah agar selalu dalam batas fisiologis, baik saat puasa maupun setelah mendapat beban. Sekresi insulin berfungsi untuk menjaga kadar glukosa darah selalu dalam batas normal, sebagai cerminan metabolisme glukosa yang fisiologis (Manaf, 2006).

Pada keadaan setelah penyerapan makanan, kadar glukosa darah pada manusia dan mamalia berkisar antara 4,5 – 5,5 mmol/L. Setelah ingesti makanan yang mengandung karbohidrat, kadar tersebut naik hingga 6,5 – 7,2 mmol/L. Saat puasa kadar glukosa darah akan turun menjadi sekitar 3,3 – 3,9 mmol/L. Penurunan mendadak kadar glukosa darah akan menyebabkan konvulsi, seperti terlihat pada keadaan overdosis insulin, karena pengaturan otak secara langsung pada pasokan glukosa. Namun, kadar yang jauh lebih rendah dapat ditoleransi asalkan terdapat adaptasi yang progressif. Glukosa dibentuk dari senyawa – senyawa glukogenik yang mengalami glukoneogenesis. Senyawa ini dapat digolongkan menjadi dua kategori yaitu: senyawa yang melibatkan konversi neto langsung menjadi glukosa tanpa daur ulang yang bermakna, seperti beberapa asam amino serta propionat dan senyawa yang merupakan produk metabolisme parsial glukosa pada jaringan tertentu dan yang diangkut ke hati serta ginjal untuk disintesis kembali menjadi glukosa. Alanin merupakan asam amino yang paling dominan ditranspor dari otot ke hati selama masa kelaparan. Proses ini kemudian menghasilkan postulasi siklus

glukosa alanin, yang berefek pendaaran glukosa dari hati ke otot dengan pembentukan piruvat yang diikuti dengan transaminasi menjadi alanin, lalu transpor alanin ke hati, dan kemudian diikuti oleh glukoneogenesis kembali menjadi glukosa. Glukosa juga dibentuk dari glikogen hati melalui glikogenolisis (Strayer, 2000).

Mekanisme kerja hormon insulin dalam mengatur keseimbangan kadar gula dalam darah adalah dengan mengubah gugusan gula tunggal menjadi gugusan gula majemuk yang sebagian besar disimpan dalam hati dan sebagian kecil disimpan dalam otak sebagai cadangan pertama. Namun, jika kadar gula dalam darah masih berlebihan, maka hormon insulin akan mengubah kelebihan gula tersebut menjadi lemak dan protein melalui suatu proses kimia dan kemudian menyimpannya sebagai cadangan kedua (Arjadi *et al.*, 2010)

C. Pengaturan Kadar Glukosa Darah

Glukosa merupakan analit yang diukur pada sampel darah. Kadar glukosa darah adalah istilah yang mengacu kepada tingkat glukosa di dalam darah. Konsentrasi gula darah, atau tingkat glukosa serum, diatur dengan ketat di dalam tubuh.

Keadaan normal kadar glukosa darah pada manusia berkisar antara 70–110 mg/dl, setelah makan kadar glukosa darah dapat meningkat 120-140 mg/dl dan akan menjadi normal dengan cepat. Kelebihan glukosa dalam darah disimpan sebagai glikogen dalam hati dan sel-sel otot (glikogenesis) yang diatur oleh hormon insulin yang bersifat anabolik. Kadar glukosa darah normal dipertahankan selama keadaan

puasa karena glukosa dilepaskan dari cadangan-cadangan tubuh (glukogenolisis) oleh hormon glukagon yang bersifat katabolik (Ganong, 1999).

Pada kondisi normal, pankreas mempunyai kemampuan untuk menyesuaikan jumlah insulin yang dihasilkan dengan intake karbohidrat. Pengaturan fisiologis kadar glukosa darah sebagian besar tergantung dari: ekstraksi glukosa, sintesis glikogen dan glikogenesis dari metabolisme di dalam konsentrasi gula darah yang konstan perlu dipertahankan karena glukosa merupakan satu-satunya zat gizi yang dapat digunakan oleh otak, retina dan epitel germinativum dalam jumlah cukup untuk menyuplai energi sesuai dengan yang dibutuhkannya. Oleh karena itu, perlu mempertahankan konsentrasi glukosa darah pada kadar yang seimbang (Guyton, 2006).

D. Faktor yang Mempengaruhi Pengaturan Glukosa Darah

1. Pankreas

Pankreas adalah suatu kelenjar majemuk terdiri atas jaringan eksokrin dan endokrin, strukturnya sangat mirip dengan kelenjar air ludah panjangnya kira-kira 15 cm, lebar 5 cm mulai dari duodenum sampai ke limpa dan beratnya rata-rata 60-90 gr, terbentang pada vertebral lumbalis I dan II dibelakang lambung (Setiadi, 2007).

Pankreas terdiri dari dua jaringan utama, yaitu :

1. Asini sekresi getah pencernaan ke dalam duodenum.
2. Pulau Langerhans tidak mengeluarkan sekretnya keluar, tetapi menyekresi insulin dan glukagon langsung ke darah

Ada empat jenis sel penghasil hormon yang teridentifikasi dalam pulau-pulau langerhans, (Kurt, 1994) yaitu:

1. Sel alfa (α). Mensekresi glukagon, sel ini merupakan 15% dari sel-sel endokrin pulau Langerhans dan terletak sepanjang bagian perifer pulau Langerhans, sel mempunyai inti yang bentuknya tidak teratur dan granula sekretori yang mengandung glukagon.
2. Sel beta (β). Mensekresi insulin 70% dari sel-sel endokrin pulau Langerhans dan terletak ditengah pulau Langerhans sel mempunyai inti besar dan bulat.
3. Sel delta (δ). Merupakan 10% dari sel endokrin pulau langerhas, dekat dengan sel-sel β . Sel mensekresi hormon somatostatin.
4. Sel F. Mensekresi polipeptida pankreas, sejenis hormon pencernaan yang dilepaskan setelah makan.

2. Insulin

Insulin merupakan hormon yang terdiri dari rangkaian asam amino, dihasilkan sel kelenjar pankreas. Dalam keadaan normal, bila ada rangsangan pada sel β , insulin disintesis kemudian disekresikan ke dalam darah sesuai kebutuhan tubuh untuk keperluan regulasi glukosa darah (Manaf, 2006). Insulin juga

adalah hormon yang bersifat anabolik yang mendorong penyimpanan glukosa sebagai glikogen di hati dan otot, perubahan glukosa menjadi triasilgliserol di hati dan penyimpanannya di jaringan adiposa, serta penyerapan asam amino dan sintesis protein di otot rangka. Insulin meningkatkan sintesis albumin dan protein darah lainnya oleh hati dan meningkatkan penggunaan glukosa sebagai bahan bakar dengan merangsang transpor glukosa ke dalam otot dan jaringan adipose. Insulin juga bekerja menghambat mobilisasi bahan bakar. Pelepasan insulin ditentukan terutama oleh kadar glukosa darah, terjadi dalam beberapa menit setelah pankreas terpacu oleh kadar glukosa yang tinggi. Ambang untuk pelepasan insulin adalah sekitar 80 mg/dl. Kadar tertinggi insulin terjadi sekitar 30-45 menit setelah makan makanan tinggi karbohidrat. Kadar insulin kembali ke tingkat basal seiring dengan penurunan kadar glukosa darah, sekitar 120 menit selepas makan (Fried *et al.*, 2005).

Sekresi insulin diatur tidak hanya oleh kadar glukosa darah tetapi juga oleh hormon lain dan mediator autonomik. Sekresi insulin dipacu oleh glukosa darah yang tinggi dan difosforilasi dalam sel pankreas. Kadar adenosin trifosfat (ATP) meningkatkan dan menghambat saluran K^+ , menyebabkan membran sel depolarisasi dan influx Ca^{++} yang menyebabkan pulsasi eksositosis insulin (Mycek, 2001).

Hasil kerja insulin adalah insulin melawan fosforilasi yang dirangsang oleh glukagon, insulin bekerja melalui jenjang fosforilasi yang merangsang fosforilasi beberapa enzim, insulin menginduksi dan menekan sintesis enzim

spesifik, insulin bekerja sebagai faktor pertumbuhan dan memiliki efek perangsangan umum terhadap sintesis protein, dan insulin merangsang transpor glukosa dan asam amino ke dalam sel (Fried *et al.*, 2005).

Mekanisme yang dipakai oleh insulin untuk menyebabkan timbulnya pemasukan glukosa dan penyimpanan dalam hati meliputi beberapa langkah (Guyton, 2006) :

1. Insulin menghambat fosforilasi hati, yang merupakan enzim utama yang menyebabkan tepecahnya glikogen dalam hati menjadi glukosa.
2. Insulin meningkatkan pemasukan glukosa dari darah oleh sel-sel hati. Keadaan ini terjadi dengan meningkatkan aktivitas enzim glukonase, yang merupakan salah satu enzim yang menyebabkan fosforilasi.
3. Insulin juga meningkatkan aktivitas enzim-enzim yang meningkatkan sintesis glikogen termasuk enzim glikogen sintetase yang bertanggung jawab untuk polimerisasi dari unit monosakarida untuk membentuk molekul glikogen.

3. Glukagon

Glukagon berfungsi untuk mempertahankan ketersediaan bahan bakar apabila tidak tersedia glukosa makanan dengan merangsang pelepasan glukosa dari glikogen hati. Glukagon merangsang glukoneogenesis dari laktat, gliserol, dan asam amino, dan bersama dengan penurunan insulin. Glukagon memobilisasi asam lemak dari triasilgliserol adiposa sebagai sumber bahan bakar alternatif.

Bekerja terutama di hati dan jaringan adiposa dan hormon ini tidak memiliki pengaruh terhadap metabolisme otot rangka (Manaf, 2006). Ketika konsentrasi glukosa darah turun di bawah titik batas, maka pankreas akan merespon dengan cara mensekresikan glukagon yang mempengaruhi hati untuk menaikkan kadar glukosa darah (Campbell, 2004).

Umumnya terdapat hubungan timbal balik antara laju sekresi insulin dan glukagon dari pulau pankreas, hubungan timbal balik ini mencerminkan pengaruh insulin terhadap sel β serta kadar glukosa darah dan substrat lainnya. Glukagon menstimulasi pelepasan somatostatin dan somatostatin mensupresi sekresi insulin tetapi hal ini bukan pengaruh fisiologinya yang utama, karena suplai darah di dalam pulau mengalir dari inti sel β ke sel α dan sel δ , insulin mampu bertindak sebagai hormon parakrin penghambat pelepasan-glukagon, tetapi somatostatin harus melewati sirkulasi untuk mencapai sel α dan sel δ (Katzung, 1997).

Pelepasan glukagon dikontrol terutama melalui supresi oleh glukosa dan insulin. Kadar terendah glukagon terjadi setelah makan makanan tinggi karbohidrat. Karena semua efek glukagon dilawan oleh insulin, perangsangan pelepasan insulin yang disertai tekanan sekresi glukagon oleh makanan tinggi karbohidrat, lemak, dan protein yang terintegrasi (Manaf, 2006).

Glukagon disintesis oleh sel α pada pankreas endokrin yang terdiri dari kelompok mikroskopis kelenjar kecil, atau pulau Langerhans, tersebar di

seluruh pankreas eksokrin. Hormon tertentu merangsang glukagon seperti katekolamin, kortisol, dan hormon saluran cerna tertentu (Fried *et al.*, 2005).

D. Biologi Tumbuhan Sukun (*Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg)

1. Morfologi Tumbuhan Sukun

Sukun (*A. altilis* (Park.) Fosberg) merupakan suatu jenis tumbuhan yang dapat tumbuh di daerah beriklim basah tropis. Tumbuhan ini merupakan pohon yang dapat mencapai tinggi sekitar 30 meter, berbatang tegak, bulat, percabangan simpodia, bergetah, termasuk tumbuhan berumah satu (bunga jantan dan betina terletak pada satu pohon). Bunga jantan berbentuk silindrik seperti gada bertangkai antara 3-6 cm. Bunga betina berkelopak menyerupai kerucut ujungnya, berbau lemah dan pendek, putik bercabang dua, sedangkan buahnya berduri lunak merupakan buah majemuk berbentuk bola atau elips, berwarna hijau dengan diameter antara 20-30 cm (Rajendran, 1992).

Tanaman sukun berdaun tunggal yang bentuknya oval sampai lonjong, ukurannya bervariasi walaupun pada satu pohon memiliki ukuran panjang 20-60 cm dan lebar 20-40 cm dengan panjang tangkaid daun 3-7 cm. Bagian ujung daun meruncing, sedangkan bagian pangkalnya membulat, tepi daun berlekuk menyirip dan kadang-kadang siripnya bercabang. Permukaan daun bagian atas licin, warnanya hijau mengkilap sedang bagian bawahnya kasar, berbulu dan berwarna kusam. Posisi daun menyebar menghadap ke atas dengan jarak antar daun bervariasi antara 2-10 cm. Berdasarkan bentuk daunnya menurut

Adinugraha (2011) secara umum dapat dibagi menjadi 3 macam, yaitu berlekuk dangkal atau sedikit, agak dalam dan berlekuk dalam.



Gambar 1. Tumbuhan sukun (*A. altilis* (Park.) Fosberg) Yang Digunakan Dalam Penelitian Ini

2. Klasifikasi Tumbuhan Sukun

Mengutip dari Syamhudin & Hutapea (1991), berikut adalah klasifikasi

Artocarpus altilis (Park.) Fosberg :

Kingdom : Plantae

Divisi : Magnoliophyta

Sub divisi : Angiospermae

Kelas : Magnoliopsida

Ordo : Rosales

Famili : Moraceae

Genus : *Artocarpus*

Spesies : *Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg

3. Habitat dan Distribusi Tumbuhan Sukun

Tempat tumbuh tanaman sukun tersebar mulai dari dataran rendah sampai dengan ketinggian 700 m di atas permukaan laut (dpl), namun kadang-kadang terdapat pada ketinggian 1500 m dpl. Tanaman ini dapat tumbuh baik di daerah panas sekitar 20-40°C yang beriklim basah dengan curah hujan 2000-3000 mm/tahun dan kelembaban relatif 70-90. Menurut Departemen Pertanian (2003) tanaman sukun menyukai lahan terbuka dan banyak menerima sinar matahari. Sukun dapat tumbuh pada semua jenis tanah (tanah podsolik merah kuning, tanah berkapur, tanah berpasir) namun akan lebih baik apabila ditanam pada tanah alluvial yang gembur, bersolum dalam, banyak mengandung humus, tersedia air tanah yang dangkal dan memiliki pH tanah sekitar 5-7. Umumnya pertumbuhan tanaman sukun tidak baik ditanam pada tanah yang memiliki kadar garam (NaCl) tinggi serta di daerah yang beriklim kering karena tanaman mengalami stress karena kekurangan air yang dapat menyebabkan kerontokan buah (Kartono *et al.*, 2004).

4. Kandungan Nutrisi Tumbuhan Sukun

Tanaman sukun merupakan salah satu tanaman yang banyak memiliki manfaat yang dapat digunakan sebagai tanaman obat. Daun tanaman sukun mengandung beberapa zat berkhasiat seperti kuersetin, asetilkolin, polifenol, saponin, tanin, riboflavin dan flavonoid. Zat-zat tersebut mampu mengatasi peradangan, menurunkan kadar kolesterol, mengobati penyakit hati, inflamasi, jantung,

ginjal dan pembuluh darah . Penelitian lain menyatakan bahwa ekstrak etanol dapat menurunkan kadar glukosa dan malondialdehida pada mencit yang diinduksikan aloksan (Mu'nisa *et al.*, 2012).

Kandungan senyawa aktif flavonoid dalam daun sukun diduga berperan dalam penyembuhan penyakit diabetes. Flavonoid merupakan senyawa polar maka umumnya flavonoid larut dalam pelarut yang bersifat polar dengan menghambat enzim α -glucosidase yang terdapat pada *brush border* usus halus. Penghambatan pada enzim α -glucosidase menyebabkan penurunan laju pencernaan karbohidrat menjadi monosakarida yang dapat diserap oleh usus halus, sehingga menurunkan hiperglikemia postprandial. Penurunan hiperglikemia postprandial berkontribusi pada menurunnya kadar hemoglobin A1C (HbA1C) pada pasien diabetes yang juga menurunkan risiko komplikasi vaskular. Konsumsi ekstrak daun sukun yang memiliki efek menurunkan absorpsi glukosa ke dalam darah pada pasien prediabetik dapat membantu untuk mencegah terjadinya diabetes DM tipe 2 (Gistina, 2012).

E. Aloksan

Aloksan adalah suatu substrat yang secara struktural adalah derivat pirimidin sederhana. Aloksan diperkenalkan sebagai hidrasi aloksan pada larutan encer. Nama aloksan diperoleh dari penggabungan kata allantoin dan oksalurea (asam oksalurik). Nama lain dari aloksan adalah 2,4,5,6-tetraoxypirimidin, nama IUPAC aloksan asam Mesoxalylurea 5-oxobarbiturat. Rumus kimia aloksan adalah

$C_4H_2N_2O_4$. Aloksan murni diperoleh dari oksidasi asam urat oleh asam nitrat.

Aloksan adalah senyawa kimia tidak stabil dan senyawa hidrofilik. Waktu paruh aloksan pada pH 7,4 dan suhu $37^\circ C$ adalah 1,5 menit (Lenzen, 2008).

Aloksan dapat diinduksikan ke hewan uji secara intravena, intraperitoneal, atau subkutan. Dosis aloksan berkisar antara 100-200 mg/kggn. Dosis 130 mg/kgbb termasuk dosis sedang, sedangkan dosis 160 mg/kgbb termasuk dosis tinggi.

Untuk penginduksian secara intravena, dosis yang biasa digunakan adalah 65 mg/kgbb, sedangkan intraperitoneal dan subkutan adalah 2-3 kali dosis intravena (Szkudelski, 2001; Tailang dkk, 2008).

Aloksan memiliki bentuk molekul yang menyerupai glukosa, sehingga dengan cepat dapat di *uptake* secara selektif oleh sel pankreas, masuk ke sitosol sel pankreas melalui reseptor GLUT2. Aloksan bereaksi dengan merusak substansi esensial di dalam sel pankreas sehingga menyebabkan berkurangnya granula-granula pembawa insulin di dalam sel pankreas (Szkudelski, 2008). Aloksan mendesak efek diabetogenik oleh kerusakan membran sel dengan meningkatkan permeabilitas. Dean dan Matthews (1972) mendemonstrasikan adanya depolarisasi membran sel pankreas dengan pemberian aloksan.

Pemberian aloksan adalah cara yang cepat untuk menghasilkan kondisi diabetik eksperimental (hiperglikemik) pada binatang percobaan. Mekanisme aksi dalam menimbulkan perusakan selektif sel beta pankreas belum diketahui dengan jelas. Efek diabetogeniknya bersifat antagonis terhadap glutathion yang bereaksi dengan gugus SH. Aloksan bereaksi dengan merusak substansi esensial di dalam sel beta

pankreas sehingga menyebabkan berkurangnya granula – granula pembawa insulin di dalam sel beta pankreas. Aloksan meningkatkan pelepasan insulin dan protein dari sel beta pankreas tetapi tidak berpengaruh pada sekresi glukagon. Efek ini spesifik untuk sel beta pankreas sehingga aloksan dengan konsentrasi tinggi tidak berpengaruh terhadap jaringan lain. Aloksan mungkin mendesak efek diabetogenik oleh kerusakan membran sel beta dengan meningkatkan permeabilitas (Watkins *et al.*, 2008).

Aloksan dapat menginduksi hiperglikemia melalui 4 fase (Roshilla dan Ali, 2012; Lenzen, 2008), yaitu :

1. Fase pertama terjadi dalam beberapa menit pertama setelah diinjeksi aloksan, maksimal pada 30 menit, terjadi hipoglikemik transien. Hal ini terjadi karena peningkatan sekresi insulin secara transien yang menyebabkan *uptake* glukosa oleh sel pankreas.
2. Fase kedua terjadi 1 jam setelah injeksi, yaitu fase pertama kali terjadi peningkatan kadar glukosa darah dan penurunan kadar insulin dalam plasma. Hal ini terjadi karena aloksan menyebabkan supresi sekresi insulin. Fase ini bertahan \pm 2-4 jam.
3. Fase ketiga adalah fase hipoglikemik kembali yang terjadi setelah 4-8 jam injeksi dan akan bertahan selama beberapa jam. Pada fase ini terjadi sekresi insulin besar-besaran akibat terjadi rupture membran sel dan mitokondria sel pankreas sehingga menyebabkan nekrosis sel pankreas. Keadaan

hipoglikemia ini terkadang amat parah sampai menyebabkan kejang atau bahkan kematian jika tidak diberikan glukosa.

4. Fase keempat terjadi degranulasi dan hilangnya integritas sel pankreas secara komplit sehingga terjadi hiperglikemik diabetik. Fase ini terjadi pada 24-48 jam setelah injeksi.

F. Mencit (*Mus musculus L.*)

Mencit merupakan hewan laboratorium yang sering digunakan untuk penelitian.

Menurut Penn (2002), klasifikasi mencit laboratorium adalah sebagai berikut :

Kingdom : Animalia

Filum : Chordata

Subfilum : Vertebrata

Kelas : Mammalia

Order : Rodentia

Family : Muridae

Genus : *Mus*

Spesies : *Mus musculus L.*



Gambar 2. Mencit (*Mus musculus* L.) (Ngatidjan, 2006)

Mencit (*Mus musculus* L.) adalah anggota Muridae (tikus-tikusan) yang berukuran kecil. Mencit mudah dijumpai dirumah-rumah dan dikenal sebagai hewan pengganggu karena kebiasaannya menggigit mebel dan barang-barang kecil lainnya, serta bersarang di sudut-sudut lemari. Hewan ini diduga sebagai mamalia terbananyak kedua di dunia, setelah manusia, bahkan jumlahnya yang hidup liar di hutan barangkali lebih sedikit daripada yang tinggal di perkotaan. Mencit percobaan (laboratorium) dikembangkan dari mencit, melalui proses seleksi. Sekarang mencit juga dikembangkan sebagai hewan peliharaan.

Mencit sering digunakan sebagai sarana penelitian, pengujian, dan pendidikan. Kaitannya dengan penelitian, mencit digunakan sebagai model penyakit manusia dalam hal genetika. Hal tersebut karena kelengkapan organ, kebutuhan nutrisi, metabolisme dan biokimianya cukup dekat dengan manusia. Seluruh tubuh mencit berwarna putih dari ujung kepala sampai ekor, sedangkan matanya berwarna merah jambu. Dilihat dari struktur anatominya, mencit memiliki lima pasang kelenjar susu. Distribusi jaringan mammae menyebar, membentang dari garis tengah

ventral atas panggul, dada dan leher, paru-paru kiri terdiri dari satu lobus, sedangkan paru kanan terdiri dari empat lobus.

Mencit jantan digunakan dengan alasan kondisinya biologisnya stabil bila dibandingkan dengan mencit betina yang kondisinya biologisnya dipengaruhi masa siklus estrus. Disamping keseragaman jenis kelamin, hewan uji digunakan juga mempunyai keseragaman berat badan (antara 30-40 gram), dan umur (2-3 bulan). Hal ini bertujuan untuk memperkecil variabilitas biologis antar hewan uji yang digunakan, sehingga dapat memberikan respon yang relatif lebih seragam terhadap pengaruh efektivitas pemberian ekstrak daun sukun yang digunakan dalam penelitian ini.

III. METODE PENELITIAN

A. Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada Bulan November hingga Desember 2018, penginduksian aloksan dan pemberian ekstrak etanol daun sukun dilaksanakan di Laboratorium Zoologi Jurusan Biologi serta proses pembuatan ekstrak etanol daun sukun dilaksanakan di Laboratorium Kimia Dasar Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung.

B. Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah 25 kandang mencit berukuran 36,50 cm × 28 cm × 15,50 cm, 25 botol minum mencit, sekam, timbangan *Dial-O Gram* untuk menimbang berat badan mencit selama perlakuan, gelas ukur 500 ml untuk mengukur pelarut yang akan melarutkan aloksan, beaker glass 25 ml untuk pelarutan aloksan, spidol marker untuk member tanda pada setiap kandang, *tissue*, 2 jarum sonde (*force feeding needle*) untuk pencekohan ekstrak etanol daun sukun, 2 jarum suntik (*syringe*) untuk induksi aloksan pada mencit, 1 alat ukur gula darah

Easy Touch® Multi Check® 1, 25 strip glucose Easy Touch® model Multi Check®1, sarung tangan, aluminium foil, dan jas laboratorium dan masker.

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu 25 ekor mencit (*Mus musulus* L.) jantan yang berumur 3-4 bulan dengan berat badan 40 gr berasal dari Balai Penyidikan Penyakit Hewan dan Ternak Dinas Peternakan Provinsi Lampung, pakan mencit, etanol 96%, aquabides, *aqua pro injection*, induksan diabetes menggunakan bubuk aloksan monohidrat (diperoleh dari PT. Dwilab Laboratorium, Bandung) dan ekstrak etanol daun sukun.

C. Rancangan Penelitian

Penelitian ini menggunakan metode Rancangan Acak Lengkap (RAL) yang melibatkan 5 kelompok perlakuan hewan uji. Jumlah ulangan ditentukan berdasarkan rumus Federer (Maryanto dan Fatimah, 2004), yaitu $(n-1)(t-1) = 15$. t adalah banyaknya kelompok perlakuan dan n adalah besar sampel tiap kelompok.

$$(n-1)(5-1) = 15$$

$$5n - 4 = 15$$

$$5n = 19$$

$$n = 3,8 \approx 4$$

Berdasarkan perhitungan di atas, jumlah hewan uji setiap kelompok harus lebih besar yaitu atau sama dengan 4 ekor, oleh karena itu pada penelitian ini digunakan 5 ekor mencit jantan pada setiap kelompok perlakuan.

Tabel. 1 Kelompok Perlakuan

Kelompok	Keterangan	Jumlah (ekor)
K (-)	Diberi pakan standar dari awal hingga akhir penelitian secara <i>adlibitum</i>	5
K (+)	Diinduksi aloksan tanpa pemberian bahan uji	5
P1	Diinduksi aloksan, kemudian diberi ekstrak etanol daun sukun 5,6 mg/grbb selama 14 hari	5
P2	Diinduksi aloksan, kemudian diberi ekstrak etanol daun sukun 11,2 mg/grbb selama 14 hari	5
P3	Diinduksi aloksan, kemudia diberi ekstrak etanol daun sukun 22,4 mg/grbb 14 hari	5

D. Pelaksanaan Penelitian

1. Persiapan Hewan Uji

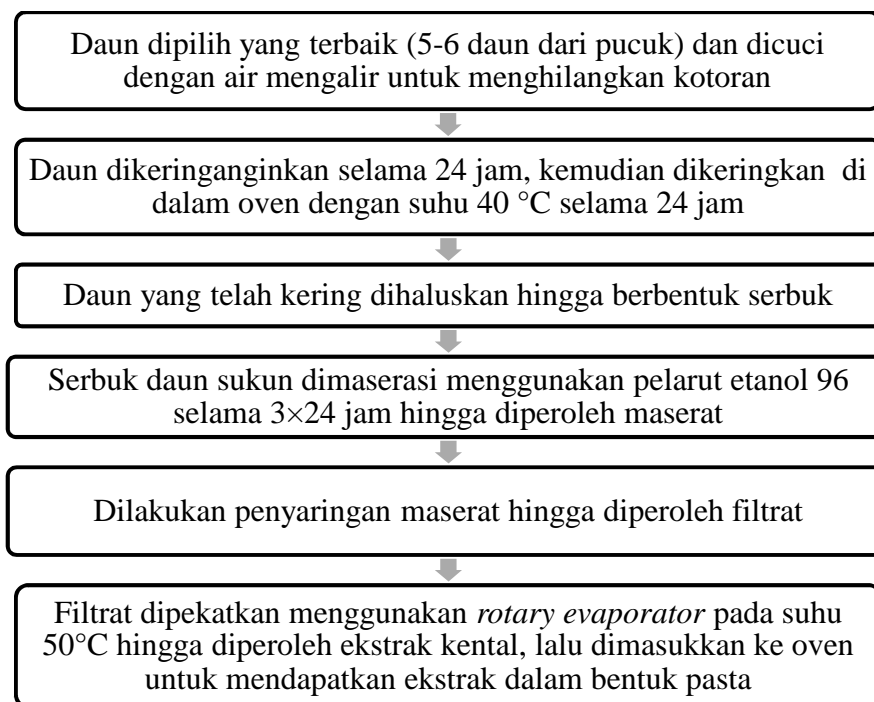
Mencit yang digunakan adalah mencit jantan yang memiliki berat badan 30-40 gram sebanyak 25 ekor yang diperoleh dari Balai Penyidik dan Pengujian Veteriner (BPPV) Regional III Bandar Lampung. Dari awal hingga akhir penelitian, mencit dipelihara pada lingkungan homogen secara individu di dalam kandang yang dilengkapi dengan penutup berbahan kawat, wadah pakan dan wadah air minum.

Sebelum diberi perlakuan, 25 ekor mencit terlebih dahulu diaklimatisasi dalam lingkungan laboratorium selama 15 hari, hal ini bertujuan supaya mencit tidak stress dan dapat beradaptasi dengan lingkungan baru. Selama proses

aklimatisasi, mencit diberi pakan standar berupa pellet dan air minum *adlibitum* (sampai kenyang atau secukupnya).

2. Persiapan Ekstrak Etanol Daun Sukun

Daun sukun didapatkan dari Kecamatan Way Halim, Bandar Lampung. Alur ekstraksi daun sukun dapat dilihat pada Gambar 3.



Gambar 3. Alur Ekstraksi Daun Sukun

3. Induksi Aloksan Monohidrat

Induksi aloksan monohidrat dilakukan sebanyak 3 kali selama 6 hari yang bertujuan untuk menciptakan keadaan hiperglikemik pada hewan uji. Semua

kelompok perlakuan (kecuali K-) diinduksi aloksan dengan cara menyuntikkan larutan aloksan secara subkutan yaitu di bagian tengkuk. Dosis aloksan yang digunakan yaitu 150 mg/kgbb. Sebanyak 6 mg aloksan dilarutkan dalam 0,3 ml *aqua pro injection*.

Mengkondisikan mencit menjadi keadaan hiperglikemik yaitu dengan cara memuaskan mencit selama 8-12 jam namun tetap diberi air minum yang cukup. Selanjutnya dilakukan pengukuran kadar glukosa darah hewan uji sebelum diinduksi aloksan. Dua jam berikutnya setelah luka mengering, mencit diinduksi aloksan. Setelah 24 jam diinduksi, mencit diberi 3 ml air gula 5% secara oral, untuk mencegah terjadinya hipoglikemia yang fatal. Berdasarkan *American Diabetes Association* (2010), kriteria diagnosa terjadinya peningkatan kadar glukosa darah (hiperglikemia) pada penderita diabetes mellitus (DM) apabila diperoleh kadar glukosa darah 126 mg/dl.

4. Pemberian Bahan Uji Ekstrak Etanol Daun Sukun

Pemberian ekstrak etanol daun sukun diberikan secara oral pada mencit. Ekstrak etanol daun sukun diberikan kepada mencit kelompok P1, P2, dan P3 (setelah diinduksi aloksan). Dosis ekstrak etanol daun sukun yang diberikan pada tiap kelompok perlakuan (P1, P2, dan P3) berbeda-beda dengan perbandingan 1:2:4. Berdasarkan penelitian I Putu *et al.*, 2015 menyatakan bahwa dosis ekstrak daun sukun 100 mg/kgbb adalah dosis yang paling efektif

dalam menurunkan kadar glukosa darah tikus wistar yang diberikan selama 21 hari. Dosis pemberian ekstrak etanol daun sukun pada tikus wistar dengan berat badan 200 gr adalah 20 mg/grbb/hari (I Putu *et al.*, 2015). Dosis ekstrak etanol daun sukun pada kelompok perlakuan P1 yaitu 5,6 mg/bb/hari selama 14 hari. Dosis ekstrak etanol daun sukun pada kelompok perlakuan P2 yaitu 11,2 mg/bb/hari selama 14 hari. Dosis ekstrak etanol daun sukun pada kelompok perlakuan P3 yaitu 22,4 mg/bb/hari selama 14 hari.

5. Parameter Uji

Parameter yang diuji yaitu berat badan dan kadar glukosa darah pada mencit (*Mus musculus L.*). Adapun teknik pengambilan parameter uji sebagai berikut :

4.1 Rerata Kadar Glukosa Darah Mencit

Sampel darah mencit diambil melalui pembuluh vena ekor (intravena).

Pengukuran kadar glukosa dilakukan setelah mencit dipuasakan 8-12 jam.

Pengukuran pertama yaitu hari ke-0 (kadar glukosa darah mencit sebelum diinduksi aloksan), hari ke-6 (kadar glukosa darah mencit setelah diinduksi aloksan), hari ke-13 (kadar glukosa darah mencit setelah 7 hari pemberian ekstrak etanol daun sukun dan hari ke-20 (kadar glukosa darah mencit setelah 14 hari pemberian ekstrak etanol daun sukun).

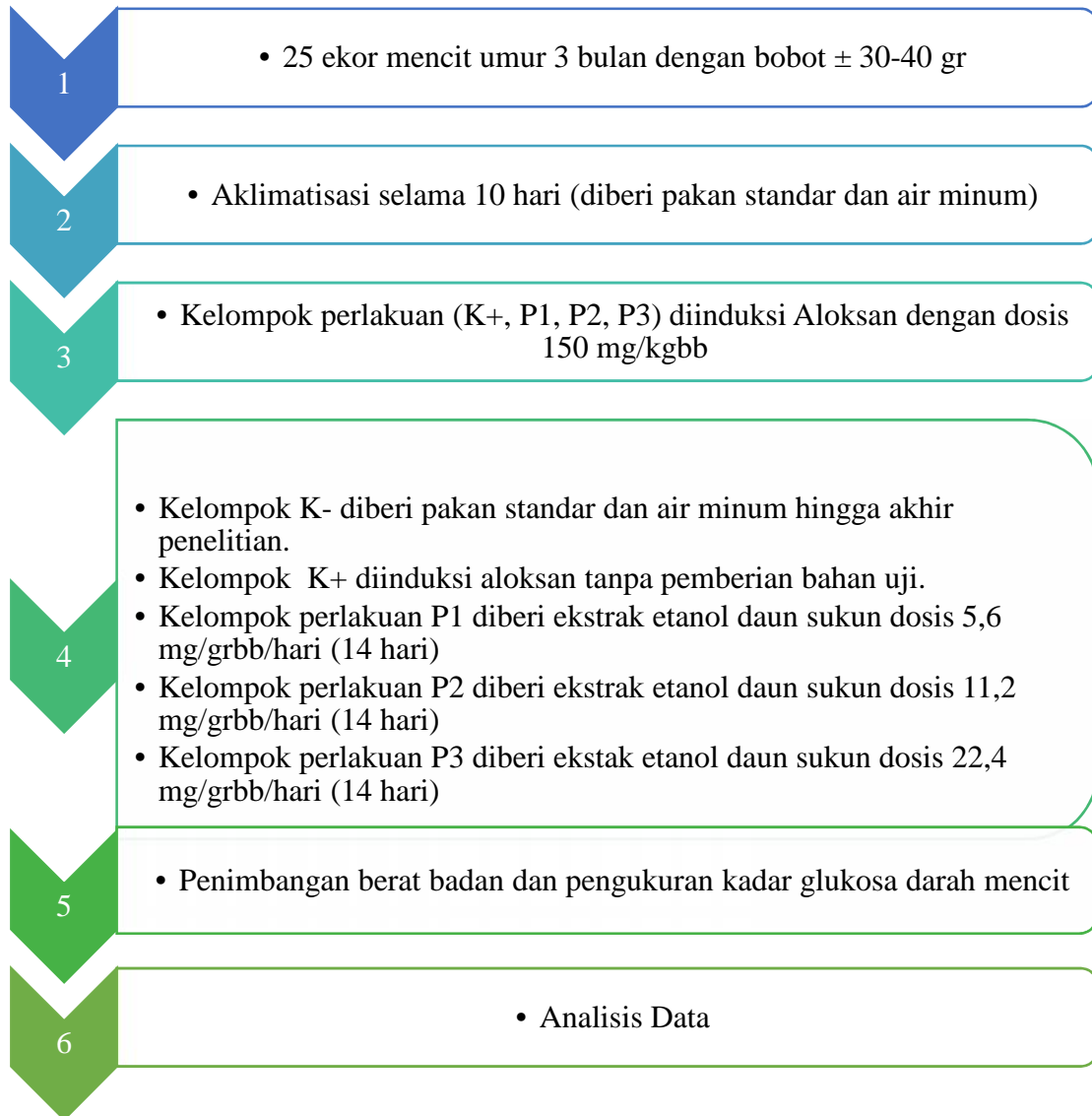
4.2 Rerata Berat Badan

Pengukuran berat badan dilakukan dalam empat waktu, yaitu hari ke-0 (berat badan mencit sebelum diinduksi aloksan), hari ke-6 (berat badan mencit setelah diinduksi aloksan), hari ke-13 (berat badan mencit setelah 7 hari pemberian ekstrak etanol daun sukun) dan hari ke-20 (berat badan mencit setelah 14 hari pemberian ekstrak etanol daun sukun). Alat yang digunakan dalam pengukuran berat badan yaitu timbangan digital.

E. Analisis Data

Data yang diperoleh dianalisis dengan uji *Oneway* ANOVA pada taraf $\alpha = 5\%$ untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan rata-rata kadar glukosa darah diantara 5 kelompok perlakuan. Jika terdapat perbedaan yang signifikan dilanjutkan dengan uji BNT (Beda Nyata Terkecil) pada taraf $\alpha = 5\%$ untuk melihat lebih jelas perbedaan antar kelompok perlakuan.

F. Diagram Alir Penelitian



Gambar 4. Diagram Alir Penelitian

V. KESIMPULAN DAN SARAN

A. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa:

1. Pemberian ekstrak etanol daun sukun dosis 22,4 mg/grbb/hari dapat secara efektif menurunkan kadar glukosa darah mencit sebesar 61% pada hari ke 20.
2. Pemberian ekstrak etanol daun sukun dapat meningkatkan berat badan mencit pasca hiperglikemik.

B. SARAN

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai efektivitas ekstrak etanol daun sukun sebagai agen antihiperglikemik dengan penambahan parameter yaitu gambaran histologi sel-sel pankreas.

DAFTAR PUSTAKA

- American Diabetes Association. 2012. *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care.* 35.
- Amir, S.M.J., Wungouw, H. & Pangemanan, D., 2015. Kadar Glukosa Darah Sewaktu pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 di Puskesmas Bahu Kota Manado. *Jurnal e-Biomedik*, 3(April).
- Arjadi, F & P. Susatyo. 2010. Regenerasi Sel Pulau Langerhans Pada Tikus Putih (*Rattus novvergicus*) Diabetes yang Diberi Rebusan Daging Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarp* (Scheff.) Boerl.). Vol. 2, No. 2 Juli-Desember 2010
- Awad. 2013. Gambaran Faktor Resiko Pasien Diabtes mellitus tipe II: Poliklinik Endokrin Bagian/SMF FK-Unsrat RSUD Prof. Dr. R.D Kandou Manado Periode Mei 2011-Oktober 2011. *Jurnal e-Biomedik (Ebm)*. (1): hlm 45-9.
- BAPPENAS, 2016. Indonesian Biodiversity Strategy and Action Plan (IBSAP) 2015-2025. [https://www.bappenas.go.id/files/publikasi_utama/Dokumen IBSAP_2015-2020](https://www.bappenas.go.id/files/publikasi_utama/Dokumen_IBSAP_2015-2020). Diakses pada 28 November 2018, pukul 20.00 WIB.
- Brahmachari, G. 2011. Bioflavonoids with Promissing Anti-Diabetic Potentials: A Critical Survey: Opportunity, Challenge and Scope of Natural Products. *Medicine Chemistry*.
- Bonds, J.A., 2016. Type 2 Diabetes Mellitus as a Risk Factor for Alzheimer's Disease. *Genes, Environment and Alzheimer's Disease*, 4(2), pp.387–413.
- Campbell, Neil A. 2004. *Biologi, (Terj.): Manalu, W. Biologi*. Edisi ke lima jilid III. Erlangga. Jakarta.

- Cowin, E.J. 2008. *Handbook of Pathophysiology* 3 edition. Lippicott Williams & Wilkins. USA.
- Dabla P.K. 2010 *Rental Function in Diabetic Nephropathy*. World J Diabetes; 1 (2): hlm 48-56.
- Dean, P.M. dan E.K. Matthews. The Bioelectrical Properties of Pancreatic Islet Cells: Effect of Diabetogenic Agents. *Diabetologia*. 8: 173-178.
- Depkes RI. 2007. Keputusan Menteri Kesehatan RI No.381/MENKES/SK/III/2007 tentang Kebijakan Obat Tradisional. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta.
- Deshpande, A.D. 2008. *Schootman M. Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications. Physical Therapy*. 88 (11): hlm 1254-64.
- Departemen Pertanian. 2003. *Panduan Teknologi Pengolahan Sukun Sebagai Bahan Pangan Alternatif*. Direktorat Pengolahan dan Pemasaran Hasil Holtikultura. Jakarta.
- Dyahnugra, A. Ayu, Widjarnako, S. Bambang . 2015. Pemberian Ekstrak Bubuk Simplisia Kulit Manggis (*Garcinia mangostana* L.) Menurunkan Kadar Glukosa Darah Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Strain Wistar Jantan Kondisi Hiperglikemik. *Jurnal Pangan dan Agroindustri*, Vol 3(1): 113-122.
- Ekawati E, 2012. Hubungan Kadar Glukosa Darah Terhadap Hypertriglyceridemia Pada Penderita Diabetes Mellitus., pp.978–979.
- Fahri, C., Sutarno., & Listyawati, S., 2005, Kadar Glukosa dan Kolesterol Total Darah Tikus Putih (*Rattus norvegicus* L.) Hiperglikemik setelah Pemberian Ekstrak Metanol Akar meniran (*Phyllanthus niruri* L.), *Biofarmasi* 3 (1) : 1-6.
- Fried, George H., George J. Hademenos. 2005. *Schaum's Out lines BIOLOGI*. Jakarta: Erlangga.
- Filipponi P, Gregorio F, Cristallini S, Ferrandina C, Nicoletti I, Santeusanio F. Selective impairment of pancreatic A cell suppression by glucose during

acute alloxan – induced insulinopenia: in vitro study on isolated perfused rat pancreas. [Internet]. 2008 [cited 2018 June 18]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3522213>

- Ganong WF. 1999. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran ed. 17*. Alih bahasa: Widjajakusumah MD. Jakarta: EGC.
- Gistina, N. M. R. 2012. *Aktivitas Ekstrak, Fraksi Pelarut dan Senyawa Flavonoid Daun Sukun terhadap Enzim α -Gluoksidase sebagai Antidiabetes*. [Skripsi]. Institut Pertanian Bogor. Bogor.
- Gustavani,R. 2007. *Diagnosis dan klasifikasi diabetes mellitus. Buku ajar ilmu penyakit dalam Edisi IV Jilid III*. Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI: 1857-9. Jakarta.
- Guyton, A.C. Hall, J.E. 2006. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Terjemahan K.A. Tengadi. EGC. Jakarta.
- Harvidea, R., E, L, Widiastuti., E, Nurcahyani., Sutyarso., N, G, Susanto. 2018. Efek Ekstrak Metanol Makroalga Cokelat (*Sargassum* sp). Merah (*Gracillaria* sp.) dan Taurin Terhadap Gambaran Histopatologi Hepar Mencit Jantan (*Mus musculus*) yang Diinduksi Benzo()Piren. *Jurnal Biologi Indonesia* (14)1: 123-131.
- Hikmah, N., Yuliet., Khaerati, K. 2016. The Impact Of Administration Bay Leaf Extract (*Syzigium polyanthum* Wight.) On Glibenclamid In Lowering Blood Glucose Levels On Mice (*Mus musculus*) That Induced By Alloxan. *Journal of Pharmacy*, 2(1): 24-30.
- ISPDA Clinical Practice Consensus Guidelines. 2009. *Pediatric Diabetes* 2009: 10.
- Irawanto, R. 2014. Phytomedicine of *Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg. Prosiding 2nd International Biology Conference-ITS. Surabaya.
- Irianto, K., 2014. *Epidemiologi Penyakit Menular & Tidak Menular Panduan Klinis*. Alfabeta. Jakarta.
- I Putu, D, A,W., N, W, Sudatri, & N, I, Wiratmini. 2015. Efektivitas Ekstrak Daun Sukun (*Artocarpus communis* Forst.) Dalam Menurunkan Kadar Glukosa

Darah dan Mempertahankan Jumlah Spermatozo Pada Tikus (*Rattus norvegicus* L.). *Jurnal Biologi FMIPA Universitas Udayana* (1): 317-321.

Kannon, M.Q. 2011. Uji Efektivitas Ekstrak Kulit Buah Salak (*Salacca zalaca* (Gaertn.) Voss) Terhadap Penurunan Kadar Gula Darah Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*) Yang Diinduksi Sukrosa. *Jurnal Ilmiah UNSTRAD Manado*: hlm 54.

Kadr, H., E. J. Jarit & E. Rustam. 2010. Pengaruh Pemberian Minyak Buah Merah (*Pandanus conoideus* Lam) Terhadap Kadar Glukosa Darah dan Malonialdehid Serum Mencit yang Diinduksi Aloksan. *Majalah Kedokteran Andalas*. 34 (1): 81-87

Kartono, G, Harwanto, Suhardjo dan T. Purbiati. 2004. Keragaman Kultivar Sukun dan Pemanfaatannya di Jawa Timur (Studi kasus di Kabupaten Kediri dan Banyuwangi) <http://www.bptp-jatimdeptan.go.id>. Diakses pada tanggal 20 Agustus 2018.

Katzung, G. 1997. *Farmakologi Dasar Dan Klinik*. Ed. 6. Jakarta: EGC.

Kasangke, J., Assa Y.A., & Panuntu, M.E. 2015. Gambaran Kadar Glukosa. Darah Sesaat Pada Dewasa Muda. *Jurnal e-Biomedik (eBM)*, Vol.3, No.3, Jakarta.

Kurt, E. Jhonson. 1994. *Histologi dan Biologi Sel*. Jakarta: Binarupa Aksara.

Kusumawarni, P., Supriyatna, dan Y. Susilawati. 2012. Aktivitas Antidiabetes Fraksi Etil Asetat dari Herba Sasaladaan (*Peperomia pellucida* (L.) Kunth.) dengan Metode Induksi Aloksan. *eJournal Mahasiswa Universitas Padjadjaran*. Vol. (1).

Kusumawati, D. 2004. *Bersahabat dengan Hewan Coba*. Gajah Mada University Press. Yogyakarta.

Lee, M.K., S.R. Choi, J. Lee, Y.H. Choi, J.H. Lee, K.U. Park, S.H. Kwon, dan K.Seo. 2012. Quality Characteristics and Antidiabetic Effect of Yacon Vinegar. *J Korean Soc Food SciNutr*. Vol 41 (1): 79-86.

Lelono, R. A. A., & Tachibana, S. 2013. Preliminary Studies of Indonesian *Eugenia polyantha* Leaf Extracts as Inhibitors of Key Enzymes for Type 2 Diabetes. *J. Med. Sci*.

- Lenzen S. 2008. *The mechanism of alloxan and streptozotocin induced diabetes*.
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18087688?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DiscoveryPanel.Pubmed_Discovery_RA&linkpos=4&log\\$=relatedviews&logdbfrom=pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18087688?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DiscoveryPanel.Pubmed_Discovery_RA&linkpos=4&log$=relatedviews&logdbfrom=pubmed). Diakses tanggal 2 April 2018 Pukul 12.00 WIB.
- Lisnawati, E. 2016. Aktivitas Inhibisi α -Glukosidase Obat Flavonoid Pada Seduhan Daun Yakon (*Smallanthus sonchifolius*) Untuk Pengendalian Kadar Glukosa Darah Secara *In vitro*. (Skripsi). Departemen Gizi Masyarakat. ITB. Bogor.
- Lugasi, A., Hovari, J., Sagi, K. V., & Biro, L. 2003. The Role of Antioxidant Phytonutrients In The Prevention of Disease. *Acta Biologica Szegediensis*, 47, 119-125.
- Manaf, A. 2006. *Insulin: Mekanisme Sekresi dan Aspek Metabolisme*. Dalam: Sudoyono, W.A., Setiyohadi, B., Alwi, I., Simadibrata, M., & Setiati, S. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Jilid III. Edisi 4. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI, 1868 – 1869.
- Marieb E.N dan Hoehn K. 2005. *Human Anatomy & Physiology Seventh Edition*. San Francisco: Pearson Benjamin Cummings.
- Maryanto dan Fatimah. 2004. *Metodologi Penelitian*. Yayasan Cerdas Press. Mataram.
- Mu'nisa, A., A. Muflihunna, A.F. Arshal. 2012. *Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Daun Sukun Terhadap Kadar Glukosa Darah dan Malondialdehida (MDA) Pada Mencit (Mus musculus)*. Departemen Biologi FMIPA Universitas Negeri Makassar dan Fakultas Farmasi Universitas Muslim Indonesia. Makassar.
- Murray, R.K., Granner, D. K., Mayes, P.A., & Rodwel, V.W. 2003. *Biokimia Harper*, (Vol. 25). Penerbit Buku Kedokteran. Jakarta: EGC.
- Mycek, J. 2001. *Farmakologi: Ulasan bergambar Ed.2*. Jakarta: Widya Medika.
- Mythili, C., & Dayana, J. 2012. Pythochemical analysis of the Bark Extract of Terminalia Arjuna and its cardioprotective Effects. *2nd National Level Students Conference on Nascent Technologies in Biomedical*.

- Nadhiroh, Z. 2018. Efek Ekstrak Etanol Daun Jeruju (*Achanthus ilicifolius* L.) Daun Yakon (*Smallanthus sonchifolius* (Poepp.& Endl.) H. Rob) dan Taurin Terhadap Antidiabetes dan Jumlah Spermatozoa Mencit Jantan yang Diinduksi Aloksan. [Skripsi]. Lampung: Universitas Lampung.
- Nakagawa, K., Kishida, H., Arai, N., Nishiyama, T., Mae., T. 2004. Licorice flavonoid suppress abdominal fat accumulation and increase in blood glucose level in obese diabetic KK-A(y) mice. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 27: 1775-1778.
- Ndraha, S., 2014. Diabetes Melitus Tipe 2 Dan Tatalaksana Terkini. *Medicinus*, 27(2), pp.9–16.
- Ngatidjan. 2006. *Metode Laboratorium Dalam Toksikologi. Metode Uji Toksisitas*: 86-135.
- Nugroho, A.E. 22006. Animal Models of Diabetes Mellitus : Pathology And Mechanism of Some Diabetogenics. Fakultas Farmasi UGM. *Review*. Vol (7) : 378-382.
- PARKENI. 2002. *Konsensus Pengelolaan Diabetes Melitus Tipe 2 Di Indonesia*. PB PARKENI. Jakarta.
- PARKENI. 2011. *Konsensus Pengendalian dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Di Indonesia*. PB PARKENI. Jakarta.
- Patel, D., Kumar, R., Laloo,D., & Hemalatha,S. 2012. Natural Medicines Form Plant Source Used For Therapy of Diabetes Mellitus: An Overview of Its Pharmacological Aspects. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*.
- Penn D. 2002. *A house Mouse Primmer*.
http://Stormy.biology.utah.edu/lab/mouse_primer.html. Diakses pada tanggal 18 April 2018, pukul 20.00 WIB.
- Piteto, A. 2015. *Health Education in the Managemeny og Diabtes at the Primary Health Care Level: is there a Gender Differents?*. *Eastern Mediterranean Health Journal* 8 (1): 18-23 [<http://search.proquest.com>] diakses pada tanggal 18 April 2018 pukul 20.30 WIB.

- Price S.A,& LM. Wilson. 2005. *Patofisiologi konsep klinis proses-proses penyakit*. Edisi 6. Volume 2. (Penerjemah) Pendit BU dkk. EGC. Jakarta.
- Price, S.A, & L.M. Wilson. 2006. *Patofisiologi Volume 2*. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta.
- Primadita, WW. 2010. Efek Antihiperqlikemik Ekstrak Daun Sirih Merah (*Piper crocatum*) Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). [Skripsi]. Surakarta: Universitas Sebelas Maret.
- Rajendran, R. 1992. *Arthocarpus altilis* (Parkinson) Fosberg in PROSEA: Plant Resources of South-East Asia 2. Edible fruits and nuts. Bogor, Indonesia. pp 83-86.
- Rajendran, R. 2001. *Arthocarpus altilis* (Park) Fosberg in PROSEA: Plant Resources of South-East Asia 2. Edible fruits and nuts. Bogor, Indonesia: hlm 83-86.
- Remedi,M.S.2001. *Acute SulfonylureaTherapy at Disease Onset Can Cause Permanent Remissions of KATP- Induced Diabetes*. *Diabetes*: hlm 25-2522.
- Rustama, D. S. 2010. *Diabetes mellitus*. Buku Ajar Endokrinologi Anak: hlm 126-161. Sagung Seto. Jakarta.
- Robertson, R.P., Y. Tanaka, H. Takashi. 2015. Prevention Oxidative Stress by Adenoviral Overexpression of Gluthatione-Related Enzymes In Pancreatic Islets. *Annal of the New York Academy of Sciences*, vol.1043, pp 513-520.
- Roshilla, A dan S. Ali. 2012. *Alloxan induced Diabetes: Mechanism and Effects*. Shri Gopi Chancd Group Institution. India.
- Samson, ZM. 2010. *Senyawa Golongan Alkaloid Ekstrak Buah Mahkota Dewa Sebagai inhibitor -Glukosidase*. (Skripsi) Departemen Kimia. ITB. Bogor.
- Setiadi. 2007. *Anatomi dan Fisiologi Manusia*. Jogjakarta: Graha Ilmu.
- Sholihatul, M., 2013. *Jurnal Kesehatan Masyarakat*. *Jurnal Kesehatan Masyarakat*, 8(2), pp.113–120.

- Siemonsma. 2005. PROSEA: *Plant Resource of South-East Asia 2, Edible Fruits and Nuts*. Editor : E.W.M. Verheji dan R.E. Coronel. Bogor. PROSEA Foundation: hlm 113.
- Suartha, I. N., I. M. D. Swantara dan W. S Rita. 2014. Efektivitas Partisi Ekstrak Buah Pare (*Momordica charantia*) sebagai Penurun Kadar Glukosa Darah. Prosiding SENASTEK Universitas Udayana: 331-336.
- Sudarsono, 2006. Prospek Pengembangan Obat Bahan Alami di Bidang Kesehatan, Seminar Nasional Prospek Obat Tradisional dalam Prospektif Kesehatan. Fakultas Kedokteran UNISSULA. Semarang.
- Sulistiyorini, R., Sarjadi, Andrew J. dan Kis D. 2015. Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Kelor (*Moringa oleifera*) pada Ekspresi Insulin dan Insulinitis Tikus Diabetes Mellitus. *MKB*. 47 (2): 69-76.
- Suryanto, E. dan F. Wehantouw. 2009. Aktivitas Penangkap Radikal Bebas Dari Ekstrak Fenolik Daun Sukun (*Artocarpus altilis* F.). *Chem. Prog.* 2(1): 1-7.
- Suyono S.2007. *Diabetes mellitus di Indonesia. Buku ajar penyakit dalam Edisi IV Jilid III*. Pusat Peneribitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI. Jakarta.
- Soni. A. 2005. *Diabetes Melitus sebagai Faktor Resiko Kejadian Gagal Ginjal Terminal (Studi Kasus Pada Pasien RSUD Prof. Margono Soekarjo Purwokerto)*. *Jurnal epidemiologi*.
- Strayer L. 2000 ; alihbahasa Sadikin Mohamad dkk. *Glikolisis. Dalam: Biokimia.*: Jakarta EGC, 2000 : 505 – 79.
- Syauqy, A., 2015. Perbedaan Kadar Glukosa Darah Puasa Pasien Diabetes Melitus Berdasarkan Pengetahuan Gizi , Sikap dan Tindakan di Poli Penyakit Dalam Rumah Sakit Islam Jakarta. *Jurnal Gizi Indonesia*, 3(2), pp.60–67.
- Szkudelski,T. 2001. *The Mechanism of Alloxan And Streptozotocin Action in Beta Cell Of The Rat Pancreas. Physiology Research.* 50: hlm 536-34.
- Szkudelski, T.2008. Streptozotocin-nicotinamide-induced Diabetes in the Rat.Characteristics of the Experimental Model. *Experimental Biology and Medicine.* 237: 481-490.

- Tailang, M., B.K. Gupta, dan A. Sharma. 2008. Antidiabetic Activity of Alcoholic Extract of *Cinnamomum zeylanikum* Leaves in Alloxan Induced Diabetic Rats". *People's Journal of Scientific Reaserch*. 1,9-11.
- Tjokroprawiro A. 2006. *Hidup Sehat dan Bahagia bersama Diabetes Melitus*. Gramedia Pustaka Utama. Jakarta.
- Watkins D., S, J, Cooperstein., A, Lazarow. Effect of alloxan on permeability of pancreatic islet tissue in vitro. [Internet]. 2008
[from:http://ajplegacy.physiology.org/cgi/content/abstract/207/2/436](http://ajplegacy.physiology.org/cgi/content/abstract/207/2/436) diakses pada tanggal 23 November 2018 pukul 15.00 WIB.
- Widowati, S. 2003. Prospek Tepung Sukun Untuk Berbagai Produk Makanan Olahan Dalam Upaya Menunjang Diversifikasi Pangan.
http://tumotou.net/70207134/sri_widowati.htm, diakses pada tanggal 12 Agustus 2018.
- Wikanta, 2003. *Pengaruh Pemberian Natrium Alginat Terhadap Penurunan Kadar Kolesterol Total Darah dan Bobot Badan Tikus*. *Jurnal Penelitian Perikanan Indonesia*. 9:23-31.
- Winarsih. H., N, D, Sasongko., A, Purwanto., I, Nuraeni. 2013. Ekstrak Daun Kapulaga Menurunkan Indeks Atherogenik dan Kadar Gula Darah Tikus Diabetes Induksi Aloksan, *Agritech* 33 (3): 273-280.
- Yuswantina, R., A.R. Erwiyani, Prihati. 2013. *Efek Imunomodulator Ekstrak Etanol Daun Sukun (Artocarpus altilis (Park.) Fosberg) Terhadap respon Imun Non Spesifik Pada mencit Jantan Galur BALB/C*. STIKES Ngudi Waluyo. Ungaran.