

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK KELOPAK BUNGA ROSELA
(*Hibiscus sabdariffa L*) TERHADAP PENURUNAN KADAR GULA DARAH
TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI ALOKSAN**

SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



RUDI SETIAWAN

G0006150

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SEBELAS MARET
SURAKARTA**

2010

ii

PENGESAHAN SKRIPSI

Skripsi dengan judul: Pengaruh Pemberian Ekstrak Kelopak Bunga Rosela (*Hibiscus sabdariffa* L.) Terhadap Penurunan Kadar Gula Darah Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi Aloksan

Rudi Setiawan, G0006150, Tahun 2010

Telah disetujui dan sudah disahkan di hadapan **Dewan Penguji Skripsi**
Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta
Pada hari Rabu, tanggal 14 Juli 2010

Pembimbing Utama

Nama : **Yul Mariyah, Dra., Apt., M.Si**

NIP : **19510329 198303 2 001**

Pembimbing Pendamping

Nama : **H. Zainal Abidin, Dr., M.Kes**

NIP : **19460202 197610 1 001**

Penguji Utama

Nama : **Kisrini, Dra., Apt., M.Si**

NIP : **19550804 198303 2 001**

Anggota Penguji

Nama : **Suharsono, Drs., SpFRS, Apt**

NIP : **140 169 506**

Surakarta,2010

Ketua Tim Skripsi

Sri Wahjono, dr., M.Kes., DAFK
NIP : **19450824 197310 1 001**
Dekan FK UNS

Prof. Dr. H. AA Subijanto, dr., MS
NIP : **19481107 197310 1 003**

PERNYATAAN

Dengan ini 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 orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Surakarta, Juli 2010

Rudi Setiawan

G0006150

PRAKATA

Alhamdulillahirobbil'alamin, atas izin Allah SWT semata, penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul **“Pengaruh Pemberian Ekstrak Kelopak Bunga Rosela (*Hibiscus sabdariffa* L.) Terhadap Penurunan Kadar Gula Darah Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi Aloksan”**.

Skripsi ini disusun sebagai salah satu syarat kelulusan tingkat sarjana di Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta. Penulis menyadari bahwa skripsi ini tak lepas dari kerjasama dan bantuan dari berbagai pihak. Untuk itu, penulis menghaturkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Dr. A. A. Subijanto, dr., MS. Selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta.
2. Sri Wahjono, Dr., M.Kes., DAFK. Selaku Ketua Tim Skripsi beserta seluruh staf skripsi yang telah memberikan pengarahan dan bantuan.
3. Yul Mariyah, Dra, Apt, M.Si, selaku Pembimbing Utama yang telah berkenan meluangkan waktu memberikan bimbingan, saran, dan motivasi.
4. H. Zainal Abidin, Dr, M.Kes, selaku Pembimbing Pendamping atas segala bimbingan, arahan, dan waktu yang telah beliau luangkan bagi penulis.
5. Kistrini, Dra, Apt, M.Si, selaku Penguji Utama yang telah berkenan menguji dan memberikan saran, bimbingan, nasihat untuk menyempurnakan penulisan skripsi ini.
6. Suharsono, Drs, SPFRS, Apt, selaku Anggota Penguji yang telah memberikan saran dan nasihat untuk memperbaiki kekurangan dalam penulisan skripsi ini.
7. Tim skripsi, Perpustakaan FK UNS, Perpustakaan Pusat UNS yang banyak membantu dalam penyelesaian skripsi dan sebagai salah satu tempat mencari referensi.
8. SMF Farmasi Rumah Sakir Dr. Moewardi, Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, para dosen beserta segenap staf.
9. Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu (LPPT) UGM Yogyakarta.
10. Orangtua, keluarga tercinta atas doa dan dukungannya.
11. Sahabat-sahabatku dan semua pihak yang tidak bisa disebutkan satu-persatu yang turut membantu penyelesaian skripsi ini.

Penulis menyadari masih banyak kekurangan dalam penelitian dan penyusunan skripsi ini. Kritik dan saran yang membangun sangat penulis harapkan demi perbaikan selanjutnya. Akhir kata, semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi seluruh pembaca.

Surakarta, Juli 2010

Rudi Setiawan

DAFTAR ISI

PRAKARTA	vi
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR TABEL	viii
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR LAMPIRAN.....	x
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Perumusan Masalah.....	5
C. Tujuan Penelitian	5
D. Manfaat Penelitian	5
BAB II LANDASAN TEORI.....	7
A. Tinjauan Pustaka	7
B. Kerangka Pemikiran	37
C. Hipotesis	38
BAB III METODE PENELITIAN	39
A. Jenis Penelitian	39
B. Lokasi Penelitian	39
C. Subjek Penelitian	39
D. Teknik Sampling.....	39
E. Klasifikasi Variabel	40
F. Definisi Operasional Variabel.....	40
G. Rancangan Penelitian	45
H. Bahan dan Instrumentasi penelitian	46
I. Cara Kerja	47
J. Penentuan Dosis.....	50
K. Teknik Analisis Data	52
BAB IV HASIL PENELITIAN	53
A. Data Hasil Penelitian	53
B. Analisis Data	56
BAB V PEMBAHASAN.....	61
BAB VI SIMPULAN DAN SARAN.....	65
A. Simpulan.....	66
B. Saran	66
DAFTAR PUSTAKA.....	67
LAMPIRAN.....	70

DAFTAR TABEL

Hal.

Tabel 1. Hasil pengukuran kadar gula darah tikus sebelum.....	53
percobaan (awal), setelah induksi aloksan (<i>pretest</i>), dan sesudah perlakuan (<i>posttest</i>).	
Tabel 2. Penurunan kadar gula darah tikus kelima kelompok.....	55
perlakuan	
Tabel 3. Ringkasan uji normalitas.....	57
Tabel 4. Ringkasan hasil uji <i>anova</i>	59
Tabel 5. Hasil uji <i>post hoc</i>	76
Tabel 6. Data berat badan tikus putih.....	77
Tabel 7. Konversi dosis untuk manusia dan hewan.....	78
Tabel 8. Daftar volume maksimal larutan obat yang dapat.....	79
diberikan pada berbagai hewan	

DAFTAR GAMBAR

Hal.

Gambar 1. Metabolisme glukosa.....	19
Gambar 2. Tipe-tipe diabetes mellitus.....	25
Gambar 3. Kerangka Pemikiran.....	37
Gambar 4. Rancangan penelitian.....	45
Gambar 5. Jalannya penelitian.....	49
Gambar 6. Grafik rerata kadar gula darah tikus.....	54
Gambar 7. Histogram penurunan kadar gula darah..... kelompok perlakuan	56
Gambar 8. Ekstrak kelopak bunga rosela (<i>Hibiscus sabdariffa</i> L.).....	82
Gambar 9. Tanaman rosela (<i>Hibiscus sabdariffa</i> L.).....	82
Gambar 10. Spuit pencekok/oral 3 ml.....	82
Gambar 11. Aloksan.....	82
Gambar 12. Tikus putih (<i>Rattus norvegicus</i>).....	83
Gambar 13. Penimbangan tikus.....	83
Gambar 14. Penyuntikan aloksan.....	83
Gambar 15. Pemberian perlakuan.....	83
Gambar 16. Pengambilan darah.....	83

DAFTAR LAMPIRAN

Hal.

Lampiran 1. Tabel hasil pengukuran kadar gula darah tikus sebelum.....	71
---	----

percobaan (awal), setelah induksi aloksan (*pretest*), dan sesudah perlakuan (*posttest*).

Lampiran 2.	Tabel penurunan kadar gula darah tikus kelima.....	72
	kelompok perlakuan	
Lampiran 3.	Tabel uji normalitas.....	74
Lampiran 4.	Tabel uji <i>anova</i>	75
Lampiran 5.	Tabel uji <i>post hoc</i>	76
Lampiran 6.	Data berat badan tikus putih.....	77
Lampiran 7.	Tabel konversi dosis untuk manusia dan hewan.....	78
Lampiran 8.	Daftar volume maksimum larutan obat yang dapat.....	79
	diberikan pada berbagai hewan	
Lampiran 9.	Surat ijin penelitian.....	80
Lampiran 10.	Surat keterangan telah melakukan penelitian.....	81
Lampiran 11.	Foto-foto penelitian.....	82

ABSTRAK

Rudi Setiawan, G0006150, 2010. Pengaruh Pemberian Ekstrak Kelopak Bunga Rosela (*Hibiscus sabdariffa* L.) terhadap Penurunan Kadar Gula Darah Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi Aloksan.
Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret, Surakarta.

Tujuan Penelitian : Untuk mengetahui pengaruh ekstrak kelopak bunga rosela (*Hibiscus sabdariffa* L.) dalam menurunkan kadar gula darah tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan dan membandingkan efektifitasnya dengan glibenklamid.

Metode penelitian : Penelitian eksperimental *pre and posttest controlled group design* menggunakan 30 ekor tikus sprague-dawley jantan dengan usia \pm 3 bulan dan berat badan \pm 200g, dibagi 5 kelompok, yaitu kontrol negatif (aquadest), kontrol positif (glibenklamid 0,064mg/200gBB/2ml), ekstrak kelopak bunga rosela dosis 1 (65 mg/200gBB/2ml), dosis 2 (130mg/200gBB/2ml), dan dosis 3 (195mg/200gBB/2ml). Data hasil penelitian dianalisis dengan uji *anova* dan uji *post hoc*.

Hasil Penelitian : Hasil analisa menunjukkan perbedaan yang bermakna dalam menurunkan kadar gula darah dengan nilai $p=0,00$ ($p<0,05$).

Simpulan Penelitian : Simpulan penelitian ini adalah ekstrak kelopak bunga rosela mempunyai pengaruh dalam menurunkan kadar gula darah tikus putih yang diinduksi aloksan, namun efektifitasnya lebih rendah dari glibenklamid.

Kata kunci: Ekstrak kelopak bunga rosela, kadar gula darah, *Hibiscus sabdariffa* L.

ABSTRACT

Rudi Setiawan, G0006150, 2010. The Influence of Roselle (*Hibiscus sabdariffa* L.) Calyx Extract on Lowering Blood Glucose Level in Alloxan-Induced Rats (*Rattus norvegicus*).

Medical Faculty, Sebelas Maret University, Surakarta.

Objective : This study aimed at investigating the influence of roselle calyx extract on lowering blood glucose level in rats (*Rattus norvegicus*), and determine its effectiveness with glibenclamide.

Methods : This experimental research was arranged as a pre and posttest controlled group design. Thirty Sprague Dawley rats, with 3 months of ages and 200g in weight were grouped equally into five, namely negative control group (aquadest), positive control group (0,064mg glibenclamide/ 200g body weight of rats/ 2ml), first dose of roselle calyx extract (65mg/ 200g body weight of rats/ 2ml), second dose of roselle calyx extract (130mg/ 200g body weight of rats/ 2ml) and third dose of of roselle calyx extract (195mg/ 200g body weight of rats/ 2ml). The result was analyzed using anova and post hoc test.

Results : The statistical test showed significant differences among group of varians in reducing blood glucose level with $p=0,00$ ($p<0,05$)

Conclusion : This study concludes that there is an influence on lowering blood glucose level of roselle (*Hibiscus sabdariffa* L.) calyx extract in rats but the effectiveness is lower than glibenclamide.

Key Words: roselle calyx extract, blood glucose level, *Hibiscus sabdariffa* L.

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Salah satu kebiasaan manusia yang diwarisi dari nenek moyangnya ialah melakukan pengobatan sendiri jika menderita sakit. Pengobatan sendiri di Indonesia dilakukan dengan menggunakan obat tradisional atau jamu dan obat-obat paten baik dari golongan obat bebas maupun golongan obat bebas terbatas (Sartono, 1996). Sejak ribuan tahun yang lalu, obat dan pengobatan tradisional sudah ada di Indonesia, jauh sebelum pelayanan kesehatan formal dengan obat-obatan modernnya dikenal masyarakat (Wijayakusuma, 2002). Tumbuh-tumbuhan punya peran penting dalam kehidupan masyarakat, baik sebagai sumber pangan, papan, maupun obat-obatan.

Pemanfaatan tumbuhan sebagai obat tradisional masih selalu digunakan masyarakat di Indonesia terutama di daerah pedesaan yang masih kaya dengan keanekaragaman tumbuhannya (I Wayan, 2004). Selain murah dan mudah didapat, obat tradisional yang berasal dari tumbuhan pun memiliki efek samping yang jauh lebih rendah tingkat bahayanya dibandingkan obat-obatan kimia (Fauziah, 2005). Obat tradisional Indonesia masih sangat banyak yang belum diteliti, khususnya yang sebagian besar berasal dari bahan tumbuhan (Azwar, 1992).

Saat ini rosela (*Hibiscus sabdariffa* L.) menjadi begitu populer. Hal ini disebabkan hampir seluruh bagian tanaman ini dapat digunakan untuk

kebutuhan pengobatan, terutama untuk pengobatan alternatif. Selain itu, rosela memiliki kandungan senyawa kimia yang dapat memberikan banyak manfaat (Mardiah dkk, 2009). Rosela memiliki daya tarik yang luar biasa. Kelopaknya yang berwarna merah menyala membuat orang menjadi tertarik. Kelopak bunga rosela ini mempunyai banyak sekali manfaat untuk bidang kesehatan. Warna merah ini disebabkan rosela mengandung pigmen antosianin yang dapat berfungsi sebagai antioksidan. Kelopak bunga rosela juga memberikan sensasi bunga yang harum dan rasa asam yang menyegarkan (Mardiah dkk, 2009). Semakin pekat warna merah pada kelopak bunga rosela, rasanya akan semakin asam dan kandungan antosianin (sebagai antioksidan) semakin tinggi (Reindi, 2009).

Diabetes melitus adalah suatu kelainan metabolik kronis serius yang memiliki dampak signifikan terhadap kesehatan seseorang, kualitas hidup, harapan hidup pasien, dan pada sistem layanan kesehatan. Diabetes melitus adalah kondisi dimana konsentrasi glukosa dalam darah secara kronis lebih tinggi daripada nilai normal (hiperglikemia) akibat tubuh kekurangan insulin atau fungsi insulin tidak efektif. Penyakit ini dikenal sebagai penyakit akibat dari pola hidup modern (Subroto, 2006). Diabetes Melitus merupakan penyebab utama kematian di seluruh dunia. Dari 110,4 juta kasus diabetes terdiagnosa tahun 1994, 80-90% terdiri atas diabetes tipe 2 (NIDDM → Non Insulin Dependent Diabetes Melitus). Setiap tahun 18-20 juta orang didiagnosa menderita penyakit ini. (Ogundipe *et al.*, 2003). Berdasarkan pola pertumbuhan penduduk Indonesia diperkirakan pada tahun 2020 sejumlah

128 juta penduduk Indonesia berusia diatas 20 tahun dengan asumsi prevalensi sebesar 4 % akan diperoleh 7 juta penduduk menderita diabetes. (Soegondo, dkk. 2000). Berdasarkan data World Health Organization (WHO) pada tahun 1998, diperkirakan jumlah penderita diabetes di Indonesia akan meningkat 250 % dari 5 juta penduduk pada tahun 1995 menjadi 12 juta penduduk pada tahun 2025. Berdasarkan data tersebut pengobatan terhadap penderita diabetes diharapkan menjadi prioritas utama. (Soegondo, dkk. 2000).

Pengobatan dan pemeliharaan kesehatan diabetes melitus telah menyedot dana yang sangat besar tiap tahunnya. Dengan makin banyaknya obat paten untuk penderita diabetes melitus, biaya pengobatan pun makin mahal dan tidak terjangkau terutama bagi penderita di negara-negara berkembang seperti Indonesia (Subroto, 2006). Terapi modern untuk NIDDM melibatkan pengobatan yang berjenjang. Dimulai dengan modifikasi diet sebelum berlanjut ke antidiabetik oral dan kemudian insulin. Penggunaan terapi yang sudah ada seperti Sulfonilurea dan Biguanid dibatasi oleh sifat farmakokinetiknya, tingkat kegagalan sekunder dan efek samping yang mengiringinya (Ogundipe *et al.*, 2003).

Komisi diabetes World Health Organization (WHO) merekomendasikan metode tradisional untuk pengobatan diabetes agar diteliti lebih lanjut. Tanaman dengan efek hipoglikemik dapat memberikan sumber yang bermanfaat untuk komponen baru antidiabetik oral. (Ogundipe *et al.*, 2003). Saat ini lebih dari 400 tanaman obat tradisional telah dilaporkan untuk

pengobatan alternatif dan komplementer diabetes, walaupun baru sedikit yang telah dikaji khasiatnya secara ilmiah (Subroto, 2006).

Kelopak bunga rosela secara tradisional telah digunakan sebagai obat antidiabetes. Kandungan dalam kelopak bunga rosela adalah flavonoid yang dapat menurunkan kadar glukosa darah. Kadar antioksidan dalam kelopak bunga rosela kering jauh lebih tinggi dibanding dengan tanaman kumis kucing dan bunga knop. Zat aktif yang paling berperan dalam kelopak bunga rosela meliputi gossypetin, antosianin, dan *glucoside hibiscin*. Kadar antioksidan yang tinggi pada kelopak rosela dapat menghambat radikal bebas. Beberapa penyakit kronis yang banyak ditemui saat ini banyak disebabkan oleh paparan radikal bebas yang berlebihan, diantaranya kerusakan ginjal, diabetes melitus, jantung koroner, hingga kanker (Reindi, 2009). Kelopak bunga rosela juga dapat digunakan untuk mencegah perkembangan *atherosclerosis* dan komplikasi kardiovaskuler akibat diabetes (Farombi *et al*, 2007). Di antara banyak khasiatnya, kelopak bunga rosela diunggulkan sebagai herba antikanker, antihipertensi, dan antidiabetes (Mardiah dkk, 2009).

Berdasarkan latar belakang tersebut, peneliti ingin membuktikan pengaruh ekstrak etanol kelopak bunga rosela dalam menurunkan kadar gula darah tikus putih yang diinduksi aloksan dengan menggunakan dosis kelopak bunga rosela yang biasa dipakai di masyarakat, serta membandingkan efeknya dengan obat antidiabetik oral yang umum digunakan di masyarakat, yaitu glibenklamid.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah di atas, maka dapat dirumuskan masalah pada penelitian ini, yaitu :

1. Apakah pemberian ekstrak kelopak bunga rosela (*Hibiscus sabdariffa* L.) dapat menurunkan kadar gula darah tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan?
2. Bagaimana efektivitas ekstrak kelopak bunga rosela (*Hibiscus sabdariffa* L.) dalam menurunkan kadar gula tikus putih (*Rattus norvegicus*) dibandingkan dengan glibenklamid?

C. Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui pengaruh ekstrak kelopak bunga rosela (*Hibiscus sabdariffa* L.) dalam menurunkan kadar gula darah tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan.
2. Untuk mengetahui efektivitas ekstrak kelopak bunga rosela (*Hibiscus sabdariffa* L.) dalam menurunkan kadar gula darah tikus putih (*Rattus norvegicus*) dibandingkan dengan glibenklamid.

D. Manfaat Penelitian

1. Aspek Teoritis

Diketahuinya manfaat ekstrak kelopak bunga rosela dalam menurunkan kadar gula darah tikus putih serta informasi mengenai efektifitasnya dibandingkan dengan glibenklamid sehingga dapat

memperkaya pengetahuan di bidang farmasi dan berbagai disiplin ilmu lainnya.

2. Aspek Aplikatif

- a. Penelitian ini diharapkan dapat dijadikan dasar bagi tahap penelitian lebih lanjut pada hewan yang tingkatannya lebih tinggi.
- b. Mengembangkan pemanfaatan kelopak bunga rosela sebagai pelengkap obat antidiabetes pada khususnya serta merupakan sumbangan yang dapat dimanfaatkan dalam rangka meningkatkan pelayanan kesehatan secara luas dan merata, memelihara dan melembagakan warisan budaya bangsa.

BAB II
LANDASAN TEORI

A. Tinjauan Pustaka

1. Tanaman Rosela

a. Klasifikasi

Divisi : *Spermatophyta*

Subdivisi : *Angiospermae*

Kelas : *Dicotyledonae*

Bangsa : *Malvales*

Suku : *Malvaceae*

Marga : *Hibiscus*

Jenis : *Hibiscus sabdariffa* L.(Bakti Husada, 2001)

b. Nama umum/dagang

Mrambos Hijau (Bakti Husada, 2001)

c. Nama daerah

Sunda: *Gamet Balonda*. Jawa Tengah: *Mrambos*. Ternate:
Kasturi Roriha (Bakti Husada, 2001).

d. Nama Asing

Indian: *Mešta/meshta*. Assam: *Tengamora*. Telugu: *Gongura*.
Myanmar: *Chin baung*. Senegal, Mali, Niger, Kongo dan Perancis:
Bissap. Gambia: *Wonjo*. Mesir, Arab Saudi, Sudan: *Karkade*.

Meksiko: *Flor de Jamaica*. Malaysia: *asam paya* atau *asam susur*.

Cina: *Luo Shen Hua* (Wikipedia, 2009).

e. Deskripsi

Habitus: semak, tegak, tinggi. Batang: bulat, tegak, percabangan simpodial, berkayu, merah. Daun: tunggal, bulat telur, pertulangan menjari, ujung tumpul, tepi beringgit, pangkal berlekuk, panjang 5 - 15 cm, lebar 5 - 8 cm, tangkai panjang 4 - 7 cm, penampang bulat, hijau. Bunga: tunggal, di ketiak daun, kelopak terdiri dari delapan sampai sebelas daun kelopak, berbulu, panjang 1 cm, pangkal berlekatan, merah, mahkota bunga berbentuk corong, terdiri dari 5 daun mahkota panjang 3 - 5 cm, tangkai benang sari panjang \pm 5 mm, putik bentuk tabung, kuning, merah. Buah: kotak, bentuk kerucut, berambut, terbagi jadi 5 ruang, merah. Biji: bentuk ginjal, berbulu, panjang \pm 5 mm, lebar \pm 4 mm, masih muda putih setelah tua abu – abu. Akar: tunggang, putih (Bakti Husada, 2001).

f. Kandungan Gizi

Kandungan penting yang terdapat pada kelopak bunga rosela adalah pigmen antosianin yang membentuk flavonoid yang berperan sebagai antioksidan. Flavonoid rosela terdiri flavanols dan pigmen antosianin. Antosianin pada kelopak bunga rosela berada dalam bentuk glukosida yang terdiri dari *cyanidin-3-sambubioside*, *delphinidin-3-glucose*, dan *delphinidin-3-sambubioside*. Sementara itu, flavonols terdiri dari gossypetin, *hibiscetin*, dan *quercetia*

(Mardiah dkk, 2009). Kelopak bunga rosela juga mengandung alkaloid, *L-ascorbic acid*, anisaldehyd, antosianin, beta karoten, *protocatechuic acid*, beta sitosterol, asam sitrat, galaktosa, polifenol, *cyaniding-3-rutinoside*, mukopolisakarida, pektin, polisakarida, asam stearat, dan lilin (Hirunpanich, 2005). Zat gizi lain yang tak kalah penting terkandung dalam kelopak bunga rosela adalah kalsium, niasin, riboflavin, dan besi yang cukup tinggi. Kandungan besi pada kelopak segar rosela dapat mencapai 8, 98 mg/100 g. Selain itu, kelopak bunga rosela mengandung 1,12% protein, 12% serat kasar, 21,89 mg/100 g sodium, vitamin C, dan vitamin A (Mardiah dkk, 2009). Ada sekitar 18 asam amino yang diperlukan tubuh terdapat dalam kelopak bunga rosela, termasuk arginin dan lisin yang berperan dalam peremajaan sel tubuh (Mardiah dkk, 2009).

g. Manfaat dan kegunaan

Masyarakat tradisional di berbagai negara telah memanfaatkan tanaman rosela untuk mengatasi berbagai penyakit dan masalah kesehatan. Pemanfaatan tanaman rosela ini berkaitan dengan fungsinya sebagai antiseptik, aprodisiak (meningkatkan gairah seksual), astringen, *demulcent* (menetralsir asam lambung), diuretik, purgatif, *anthelmintic*, *refrigerant* (efek mendinginkan), *resolvent*, sedatif, tonik, serta mengobati kanker, batuk, *dyspepsia*, *dysuria*, demam, *hangover* (kembung perut), hipertensi, *neurosis*, sariawan, dan mencegah penyakit hati (Mardiah dkk, 2009). Kelopak bunga

rosela dapat digunakan untuk mencegah perkembangan *atherosclerosis* dan komplikasi kardiovaskuler akibat diabetes (Farombi *et al*, 2007). Di antara banyak khasiatnya, kelopak bunga rosela diunggulkan sebagai herba antikanker, antihipertensi, dan antidiabetes (Mardiah dkk, 2009).

h. Cara pemakaian

Penggunaan kelopak bunga rosela di masyarakat ialah dengan menyeduh 3-4 kuntum bunga rosela segar/ yang sudah dikeringkan dengan 200 ml air panas, aduk sambil sedikit di tekan-tekan kelopak bunganya hingga air berwarna merah lalu disaring (Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Surakarta, 2009). Referensi lain menyebutkan, seduh atau rebus 5-10 g kelopak kering bunga rosela dengan 300 cc air hingga mendidih, saring, lalu minum airnya hangat-hangat sebagai teh, lakukan dua kali sehari (Wijayakusuma, 2008).

i. Rosela sebagai antidiabetes

Rosela memberikan pengaruh terhadap penurunan kadar serum kreatinin, kolesterol, dan glukosa, artinya rosela juga memiliki kemampuan sebagai antidiabetes (Mardiah dkk, 2009). Pada kelopak bunga rosela terdapat senyawa aktif flavonoid yang memiliki aktivitas hipoglikemik atau penurun kadar gula darah (Ivorra, 2008). Pada penelitian, pemberian ekstrak rosela selama 12 hari berpengaruh terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus putih pengidap diabetes

(Mardiah dkk, 2009). Kadar glukosa darah tikus kelompok 1 (minum ekstrak rosela 30% dari volume) mencapai kadar normal yaitu 161 mg/dl pada hari ke-12 sedangkan kadar glukosa darah kelompok 2 (minum ekstrak rosela 60% dari volume) mencapai kadar normal sebesar 191 mg/dl pada hari ke-12. Rata-rata jumlah sel β pulau langerhans (penghasil hormon insulin) pada pemberian ekstrak rosela 30% dan 60% berturut-turut 24,8 sel dan 22,2 sel. Sementara sel β kontrol hanya 6,6 sel. Hal ini membuktikan bahwa pemberian ekstrak rosela 30% maupun 60% dapat memperbaiki sel β pulau Langerhans pankreas, sehingga sel ini mampu memproduksi insulin lebih banyak sehingga gula darah dapat turun. Dosis ekstrak rosela 30% sudah dapat memberikan pengaruh terhadap kesembuhan tikus pengidap diabetes melitus (Mardiah dkk, 2009).

2. Glukosa Darah

1. Kadar glukosa darah

Kadar glukosa darah merupakan parameter utama untuk menilai metabolisme karbohidrat (Henry dan Howanitz, 1996). Contoh khas adalah penyakit diabetes melitus dimana terjadi gangguan metabolisme karbohidrat sehingga kadar glukosa meningkat melebihi ambang normal.

2. Sumber glukosa darah

a) Karbohidrat dalam makanan (glukosa, galaktosa, fruktosa)

Karbohidrat dalam makanan terdapat dalam bentuk polisakarida, disakarida, dan monosakarida. Karbohidrat dipecah oleh *ptyalin* dalam saliva di dalam mulut. Enzim ini bekerja optimum pada pH 6,7 sehingga akan dihambat oleh getah lambung ketika makanan sudah sampai di lambung. Dalam usus halus, *amilase* pankreas yang kuat juga bekerja atas polisakarida yang dimakan. *Ptyalin* saliva dan *amilase* pankreas menghidrolisis polisakarida menjadi hasil akhir berupa disakarida, laktosa, maltosa, sukrosa.

Laktosa akan diubah menjadi glukosa dan galaktosa dengan bantuan enzim *laktase*. Glukosa dan fruktosa dihasilkan dari pemecahan sukrosa oleh enzim *sukrase*. Sedangkan enzim *maltase* akan mengubah maltosa menjadi 2 molekul glukosa. Monosakarida akan masuk melalui sel mukosa dan kapiler darah untuk diabsorpsi di intestinum. Masuknya glukosa ke dalam epitel usus tergantung konsentrasi tinggi Na^+ di atas permukaan mukosa sel.

Glukosa diangkut oleh mekanisme *ko-transport aktif natrium-glukosa* dimana transpor aktif natrium menyediakan energi untuk mengabsorpsi glukosa melawan suatu perbedaan konsentrasi. Mekanisme di atas juga berlaku untuk galaktosa. Pengangkutan fruktosa menggunakan mekanisme yang berbeda yaitu dengan mekanisme difusi fasilitasi (Ganong, 2003). Unsur-unsur gizi tersebut diangkut ke dalam hepar lewat vena porta hati. Galaktosa dan fruktosa

segera dikonversi menjadi glukosa di dalam hepar (Murray *et al.*,2003).

b) Glukoneogenesis

Glukoneogenesis merupakan istilah yang digunakan untuk semua mekanisme dan lintasan yang bertanggung jawab atas perubahan senyawa non karbohidrat menjadi glukosa atau glikogen. Proses ini memenuhi kebutuhan tubuh atas glukosa pada saat karbohidrat tidak tersedia dengan jumlah yang cukup di dalam makanan. Substrat utama bagi glukoneogenesis adalah asam amino glukogenik, laktat, gliserol, dan propionat. Hepar dan ginjal merupakan jaringan utama yang terlibat karena kedua organ tersebut mengandung komplemen lengkap enzim-enzim yang diperlukan (Murray *et al.*, 2003).

c) Glikogenolisis

Mekanisme penguraian glikogen menjadi glukosa yang dikatalisasi oleh enzim *fosforilase* dikenal sebagai glikogenolisis. Glikogen yang mengalami glikogenolisis terutama simpanan di hati, sedang glikogen otot akan mengalami deplesi yang berarti setelah seseorang melakukan olahraga yang berat dan lama. Di hepar dan ginjal (tetapi tidak di dalam otot) terdapat enzim *glukosa 6-fosfatase*, yang membuang gugus fosfat dari glukosa 6-fosfat sehingga memudahkan glukosa untuk dibentuk dan berdifusi dari sel ke dalam darah (Murray *et al.*, 2003).

3. Pengaturan kadar glukosa darah

Pengaturan kadar glukosa darah yang stabil dalam darah adalah mekanisme homeostatik yang merupakan kesatuan proses metabolisme berupa produksi insulin dari sel β pankreas dan kerja hepar dalam proses glikogenesis, glukoneogenesis, dan glikolisis (Guyton dan Hall, 1997).

Insulin ialah suatu polipeptida dengan BM kira-kira 6000, terdiri 51 asam amino, dan tersusun dalam 2 rantai, rantai A dan rantai B yang dihubungkan jembatan disulfida (Tony dan Suharto, 2005). Insulin disintesa oleh sel β pankreas. Kontrol utama atas sekresi insulin adalah sistem umpan balik negatif langsung antara sel β pankreas dengan konsentrasi glukosa dalam darah. Peningkatan kadar glukosa darah seperti yang terjadi setelah penyerapan makanan secara langsung merangsang sintesis dan pengeluaran insulin oleh sel β pankreas (Sherwood, 1996).

Insulin akan menurunkan kadar gula darah dengan cara membantu uptake glukosa ke dalam otot dan jaringan lemak, penyimpanan glukosa sebagai glikogen dalam hati, dan menghambat sintesis glukosa (glukoneogenesis) di hati (Sheidel, 2001). Efek hormon insulin secara keseluruhan adalah mendorong penyimpanan energi dan meningkatkan pemakaian glukosa (Sacher dan Mc Phernon, 2004).

Fungsi hati dalam pengaturan kadar glukosa darah tidak lepas dari pengaruh insulin. Fungsi hati dalam metabolisme karbohidrat yaitu:

- 1) Mengubah fruktosa dan galaktosa menjadi glukosa
 - 2) Menyimpan glukosa dalam bentuk glikogen pada saat tubuh mengalami kelebihan glukosa
 - 3) Mengubah glikogen menjadi glukosa untuk dibebaskan ke dalam darah pada saat tubuh mengalami kekurangan glukosa
 - 4) Melakukan proses glukoneogenesis (mengubah asam amino dan gliserol menjadi glukosa) pada saat glikogen yang tersimpan sudah habis dan kadar gula darah menurun
 - 5) Mengubah glukosa menjadi lemak untuk disimpan
4. Faktor yang mempengaruhi kadar glukosa darah

1) Enzim

Glukokinase penting dalam pengaturan glukosa darah setelah makan (Murray *et al.*, 2003).

2) Hormon

Insulin bersifat menurunkan kadar glukosa darah. Glukagon, GH, ACTH, glukokortikoid, epinefrin, dan hormon tiroid cenderung menaikkan kadar gula darah, dengan demikian mengantagonis kerja insulin (Murray *et al.*, 2003).

3) Sistem gastrointestinal

Gangguan pada sistem gastrointestinal dapat mengurangi absorpsi karbohidrat di usus dan menurunkan glukosa darah (Sherwood, 1996).

4) Stres

Hampir semua jenis stres akan meningkatkan sekresi ACTH oleh kelenjar hipofise anterior. ACTH merangsang korteks adrenal untuk mengeluarkan kortisol. Kortisol ini yang akan meningkatkan pembentukan glukosa (Guyton dan Hall, 1997).

5) Asupan karbohidrat

Penurunan dan peningkatan asupan karbohidrat (pati) mempengaruhi kadar gula dalam darah (Sherwood, 1996).

5. Pengukuran kadar glukosa darah

Glukosa darah dapat ditentukan dengan berbagai cara, baik secara kimiawi maupun secara enzimatik. Prinsip penentuannya didasari pada kemampuan glukosa untuk mereduksi ion anorganik seperti Cu^{2+} atau $\text{Fe}(\text{CN})^{63-}$. Secara umum glukosa darah dapat ditentukan dengan beberapa cara, yaitu:

1) *Metoda Kondensasi Gugus Amin*

Prinsip: aldosa dikondensasi dengan orto toluidin dalam suasana asam akan menghasilkan larutan berwarna hijau setelah dipanaskan. Kadar glukosa darah ditentukan sesuai dengan

intensitas warna yang terjadi, diukur secara spektrofotometri (Lucie dkk, 1997).

2) *Metoda enzimatik*

Glukosa dapat ditentukan secara enzimatik, misalnya dengan penambahan enzim *glukosa oksidase* (GOD). Dengan adanya oksigen atau udara, glukosa dioksidasi oleh enzim menjadi asam glukoronat disertai pembentukan H_2O_2 . Dengan adanya enzim *peroksidase* (POD), H_2O_2 akan membebaskan O_2 yang mengoksidasi akseptor kromogen yang sesuai serta memberikan warna yang sesuai pula. Kadar glukosa darah ditentukan berdasarkan intensitas warna yang terjadi, diukur secara spektrofotometri (Lucie dkk, 1997).

3) *Metoda Reduksi*

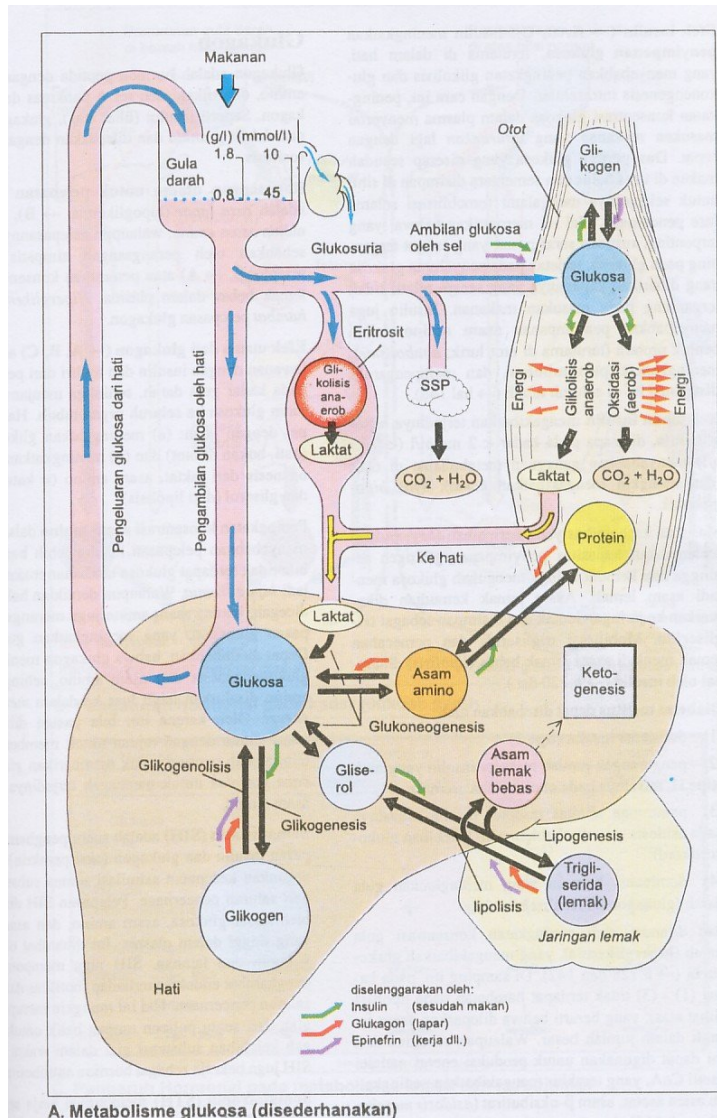
Prinsip: kadar glukosa darah ditentukan secara reduksi dengan menggunakan suatu oksidan ferisianida yang direduksi menjadi ferisianida oleh glukosa dalam suasana basa dengan pemanasan. Kemudian kelebihan garam feri dititrasi secara indometri (Lucie dkk, 1997).

Penentuan glukosa secara reaksi reduksi kurang spesifik dibanding cara enzimatik, terutama bila dalam darah terdapat bahan yang dapat mereduksi misalnya kreatinin, asam urat, dan gula-gula lain selain glukosa (manosa, galaktosa, dan laktosa) yang akan memberikan hasil pemeriksaan yang lebih tinggi

daripada kadar glukosa yang sebenarnya. Sebagai pedoman dapat diperkirakan bahwa hasil penentuan glukosa secara reduksi akan memberikan hasil 3,6-10,8 mg% lebih tinggi daripada cara enzimatik. Perbedaan ini akan lebih besar lagi bila terdapat peningkatan kreatinin dan asam urat. (Suharmiati, 2003).

4) *Metoda Pemisahan Glukosa*

Glukosa dipisahkan dalam keadaan panas dengan antron atau timol dalam suasana asam sulfat pekat. Glukosa juga dapat dipisahkan secara kromatografi, tetapi pemisahan glukosa dengan cara ini jarang dilakukan (Lucie dkk, 1997).



Gambar 1. Metabolisme Glukosa

(Atlas Berwarna & Teks Fisiologi, 1998)

3. Diabetes Melitus

a) Definisi

Diabetes melitus (DM) adalah gangguan metabolisme kronik yang manifestasinya berupa hiperglikemik, glukosuria dan meningkatnya pemecahan protein yang sering timbul ketosis dan asidosis (Santoso, 1993).

Diabetes melitus adalah suatu sindroma klinik yang ditandai oleh poliuri, polidipsi, dan polifagi, disertai peningkatan kadar glukosa darah atau hiperglikemia (glukosa puasa ≥ 126 mg/dl atau postprandial ≥ 200 mg/dl atau glukosa sewaktu ≥ 200 mg/dl). Bila DM tidak segera diatasi akan terjadi gangguan metabolisme lemak dan protein, dan resiko timbulnya gangguan mikrovaskuler atau makrovaskuler meningkat (Tony dan Suharto, 2005).

b) Etiologi

Dari beberapa penelitian terbukti bahwa diabetes melitus mempunyai etiologi yang heterogen, dimana berbagai lesi akhirnya dapat mengakibatkan insufisiensi insulin. Jenis-jenis gangguan yang dianggap sebagai etiologi diabetes melitus:

a. Kelainan fungsi atau jumlah sel-sel beta yang bersifat genetik

Determinan genetik dianggap sebagai faktor penting pada kebanyakan penderita diabetes. Pada pasien-pasien yang menderita diabetes melitus insulin dependen, determinan genetik ini dinyatakan oleh peningkatan atau penurunan frekuensi antigen histokompatibilitas tertentu (HLA) dan respon imunitas abnormal

yang akan mengakibatkan pembentukan auto-antibodi sel pulau langerhans. Pada penderita diabetes melitus insulin dependen, penyakit mempunyai kecenderungan familial yang kuat. Penyakit ini sering menyerang anak-anak, remaja, dan dewasa dari keluarga yang sama secara autosom dominan. Kelainan yang diturunkan ini dapat langsung mempengaruhi sel beta dan mengubah kemampuannya untuk mengenali dan menyebarkan rangsangan sekretoris atau serangkaian langkah kompleks yang merupakan bagian dari sintesis atau pelepasan insulin. Besar kemungkinan keadaan ini meningkatkan kerentanan individu yang terserang penyakit tersebut terhadap kegiatan faktor-faktor lingkungan di sekitarnya, termasuk virus atau diet tertentu.

b. Faktor-faktor lingkungan yang mengubah fungsi dan integritas sel β

Beberapa faktor lingkungan dapat mengubah integritas dan fungsi sel beta pada individu yang rentan. Faktor-faktor tersebut ialah:

- a. Agen yang dapat menimbulkan infeksi, seperti virus cocksackie B dan virus penyakit gondok.
 - b. Diet pemasukan kalori, karbohidrat dan gula yang diproses secara berlebihan.
 - c. Obesitas
 - d. Kehamilan
- c. Gangguan sistem imunitas

a) Autoimunitas disertai pembentukan sel-sel antibodi antipankreatis dan akhirnya akan menyebabkan kerusakan sel-sel pankreas insulin.

b) Peningkatan kepekaan terhadap kerusakan sel beta oleh virus.

d. Kelainan aktivitas insulin

Pengurangan kepekaan terhadap insulin endogen juga dapat menyebabkan diabetes. Mekanisme ini terjadi pada pasien penderita kegemukan dan diabetes. Alasan akan gangguan kepekaan jaringan terhadap insulin mungkin pengurangan jumlah tempat-tempat reseptor insulin yang terdapat dalam membran sel yang responsif terhadap insulin atau gangguan glikolisis intrasel (Santoso, 1993).

c) Diagnosis

Diagnosis DM awalnya dipikirkan dengan adanya gejala khas berupa polifagia, poliuria, polidipsia, lemas, dan berat badan turun. Gejala lain yang mungkin dikeluhkan pasien adalah kesemutan, gatal, mata kabur, dan impotensi pada pria, serta pruritus vulva pada wanita (Mansjoer, 2000).

Keluhan dan gejala yang khas ditambah hasil pemeriksaan glukosa darah sewaktu > 200 mg/dl atau glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dl sudah cukup untuk menegakkan diagnosis DM. Bila hasil pemeriksaan glukosa darah meragukan, pemeriksaan TTGO (Tes Toleransi Glukosa Oral) diperlukan untuk memastikan diagnosis DM. Untuk diagnosis DM dan gangguan toleransi glukosa lainnya diperiksa

glukosa darah 2 jam setelah beban glukosa. Sekurang-kurangnya diperlukan kadar glukosa darah 2 kali abnormal untuk konfirmasi diagnosis DM pada hari yang lain atau TTGO yang abnormal. Konfirmasi tidak diperlukan pada keadaan khas hiperglikemia dengan dekompensasi metabolik akut, seperti ketoasidosis, berat badan yang menurun cepat, dll (Mansjoer, 2000).

d) Klasifikasi

Klasifikasi etiologis DM *American Diabetic Association* (1997) sesuai anjuran Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI) adalah:

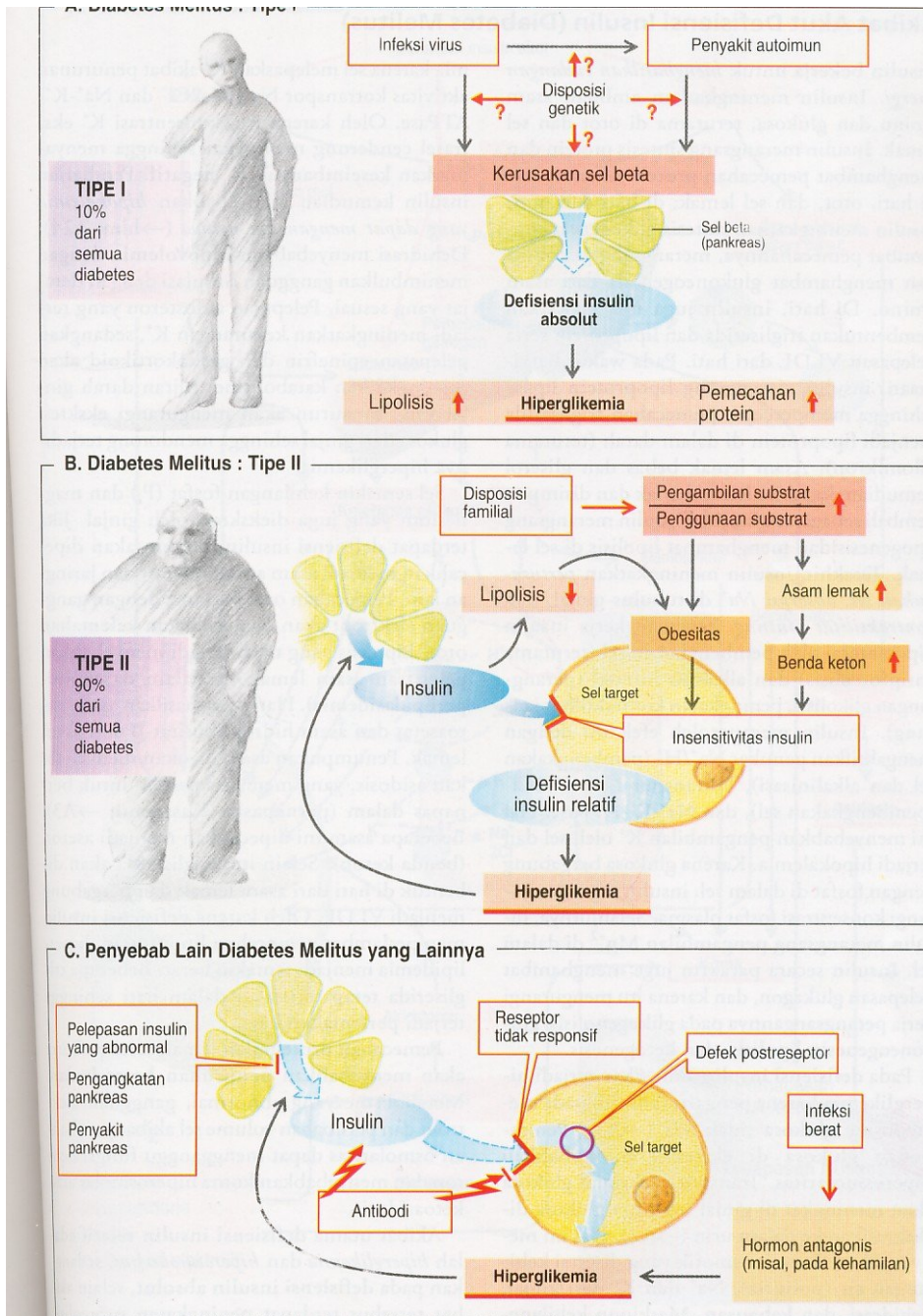
1. Diabetes melitus tipe 1

Diabetes melitus tipe 1 disebut juga diabetes melitus tergantung insulin (*insulin-dependent diabetes mellitus/ IDDM*), adalah diabetes yang disebabkan oleh gangguan autoimun dimana terjadi penghancuran sel-sel β pankreas penghasil insulin. Pasien biasanya berusia dibawah 30 tahun, mengalami onset akut. Penyakit ini tergantung pada terapi insulin, dan cenderung lebih mudah mengalami ketosis (Rubenstein, 2007).

2. Diabetes melitus tipe 2

Bentuk yang lebih sering dijumpai, meliputi sekitar 90% pasien yang menyandang diabetes. Pasien diabetes khasnya menderita obesitas, dewasa dengan usia lebih tua dengan gejala ringan sehingga penegakan diagnosis bisa saja baru dilakukan pada

stadium penyakit yang sudah lanjut, seringkali setelah ditemukannya komplikasi seperti retinopati atau penyakit kardiovaskuler. Insensitivitas jaringan terhadap insulin (resistensi insulin) dan tidak adekuatnya respon sel β pankreas terhadap glukosa plasma yang khas, menyebabkan produksi glukosa hati berlebihan dan penggunaannya yang terlalu rendah oleh jaringan. Ketosis tidak sering terjadi karena pasien memiliki jumlah insulin yang cukup untuk mencegah lipolisis. Walaupun pada awalnya bisa dikendalikan dengan diet dan obat hipoglikemik oral, banyak pasien yang akhirnya memerlukan insulin tambahan, sehingga menjadi penyandang diabetes tipe 2 yang membutuhkan insulin (Rubenstein, 2007).



Gambar 2. Tipe-tipe Diabetes Melitus
(Atlas Berwarna & Teks Fisiologi, 1998)

3. Diabetes tipe lain

- A. Defek genetik fungsi sel beta:
- *Maturity Onset Diabetes of the Young* (MODY) 1, 2, 3
 - DNA mitokondria
- B. Defek genetik kerja insulin
- C. Penyakit eksokrin pankreas
- Pankreatitis
 - Tumor/ pankreatektomi
 - Pankreatopati fibrokalkulus
- D. Endokrinopati:
- akromegali, sindrom Cushing, feokromositoma, dan hipertiroidisme
- E. Karena obat/ zat kimia
- Vacor, pentamidin, asam nikotinat
 - Glukokortikoid, hormon tiroid
 - Tiazid, dilantin, interferon α , dan lain-lain
- F. Infeksi: rubela kongenital, sitomegalovirus
- G. Penyebab imunologi yang jarang: antibodi antiinsulin
- H. Sindrom genetik lain yang berkaitan dengan DM:
- sindrom Down, sindrom Klinefelter, sindrom Turner, dan lain-lain (Mansjoer, 2000).

4. Diabetes Melitus Gestasional (DMG)

Sebagian besar wanita yang mengalami diabetes saat hamil memiliki homeostasis glukosa yang normal pada paruh pertama kehamilan dan berkembang menjadi defisiensi insulin relatif selama paruh kedua, sehingga terjadi hiperglikemia. Hiperglikemia menghilang pada sebagian besar wanita setelah melahirkan, namun mereka memiliki peningkatan risiko menyandang diabetes tipe 2 (Rubenstein, 2007).

e) Komplikasi

Komplikasi diabetes melitus (DM) secara bermakna mengakibatkan peningkatan morbiditas dan mortalitas, demikian juga dihubungkan dengan kerusakan ataupun kegagalan fungsi beberapa organ vital tubuh seperti pada mata maupun ginjal serta sistim saraf. Penderita DM juga berisiko tinggi mengalami percepatan timbulnya aterosklerosis, yang selanjutnya akan menderita penyakit jantung koroner, penyakit vaskuler perifer dan stroke, serta kemungkinan besar menderita hipertensi ataupun dislipidemia maupun obesitas. Banyak faktor risiko yang berperan dalam mekanisme terjadinya komplikasi kardiovaskuler ini, diantaranya hiperglikemia, hipertensi, dislipidemia, dan hiperinsulinemia. Hiperglikemia merupakan salah satu faktor terpenting dalam patogenesis komplikasi kronik, khususnya vaskuler diabetik. Hiperglikemia memperantarai efek merugikan melalui banyak mekanisme, karena glukosa dan metabolitnya banyak digunakan dalam sejumlah jalur metabolisme (Hardiman, 2006).

f) Peran vitamin C pada diabetes melitus

Penderita diabetes memiliki risiko lebih tinggi kekurangan vitamin C dibandingkan dengan orang normal. Misalnya, konsentrasi vitamin C dalam plasma, platelet, dan sel-sel darah putih pada penderita diabetes lebih rendah dibandingkan orang sehat. Kekurangan vitamin C pada penderita diabetes lebih mencolok di dalam sel dibanding di dalam plasma atau cairan-cairan tubuh lainnya. Ini karena vitamin C secara struktur mirip glukosa dan karena berkompetisi dengan glukosa untuk transpor ke dalam sel. Dengan adanya kondisi kadar gula darah tinggi, asupan vitamin C ke dalam sel terlihat berkurang (Subroto, 2006).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa suplementasi vitamin C dalam jangka panjang dapat membantu mencegah terjadinya komplikasi diabetes, terutama yang berkaitan dengan penyakit ginjal dan kerusakan pembuluh darah (Subroto, 2006).

Pentingnya suplementasi vitamin C untuk pengaturan gula darah telah terbukti secara klinik. Studi yang dilakukan terhadap 56 penderita diabetes tipe 2 menunjukkan bahwa pemberian 2 gram vitamin C perhari dapat memperbaiki pengendalian kadar gula darah disamping memiliki efek yang baik pada kadar kolesterol dan trigliserida (Subroto, 2006).

Dosis vitamin C yang dianjurkan untuk penderita diabetes berkisar antara 1000-2000 mg/ hari, tergantung kondisi individu (Subroto, 2006).

4. Glibenklamid

a. Definisi

Glibenklamid merupakan antidiabetik oral derivat sulfonilurea generasi kedua dimana rantai samping alifatik digantikan oleh *cyclohexyl group* dan mempunyai struktur lebih kompleks dibanding generasi pertama (Alberti *et al.*, 1997).

b. Farmakodinamik

Penurunan kadar glukosa darah yang terjadi setelah pemberian sulfonilurea disebabkan oleh perangsangan sekresi insulin dari pankreas. Sifat perangsangan ini berbeda dengan perangsangan oleh glukosa karena ternyata pada saat hiperglikemi gagal merangsang sekresi insulin dalam jumlah yang cukup, obat-obat tersebut masih mampu merangsang sekresi insulin pada dosis tinggi (Tony dan Suharto, 2005).

Mekanisme kerja sulfonilurea termasuk menurunkan kadar glukagon dalam serum, meningkatkan pengikatan insulin pada jaringan target dan reseptor, dan menghambat penghancuran insulin oleh hati (Mycek *et al.*, 2001).

c. Farmakokinetik

Absorpsi derivat sulfonilurea melalui usus baik sehingga dapat diberikan per oral. Setelah absorpsi, obat ini tersebar ke seluruh cairan

ekstrasel. Dalam plasma sebagian terikat dalam protein plasma terutama albumin (70-90%). Glibenklamid dimetabolisme dalam hati, hanya 25% metabolit diekskresi melalui urin dan sisanya diekskresi melalui empedu dan tinja. Bila pemberian dihentikan, obat akan bersih dari serum sesudah 36 jam (Toni dan Suharto, 2005).

d. Efek samping

Saluran cerna: mual, diare, sakit perut, hipersekresi asam lambung.

Susunan saraf pusat: vertigo, bingung, ataksia.

Hematologik: lekopeni, agranulositosis.

Hipertiroidisme, ikterus obstruktif (Toni dan Suharto, 2005).

5. Aloksan

Pada uji farmakologi/ bioaktivitas pada hewan percobaan, keadaan diabetes melitus dapat diinduksi dengan cara pankreatektomi dan pemberian zat kimia (Suharmiati, 2003). Bahan toksik yang mampu menimbulkan efek pankreatektomi disebut diabetogen, diantaranya adalah aloksan, pyrinuron, dan streptozotosin (Ganong, 1981). Selain itu, zat kimia lain yang dapat digunakan sebagai induktor (diabetogen) yaitu diaksosida, adrenalin, glukagon, EDTA. Diabetogen diberikan secara parenteral. Diabetogen yang lazim digunakan adalah aloksan karena obat ini cepat menimbulkan hiperglikemi yang permanen dalam waktu dua sampai tiga hari. Aloksan (2,4,5,6-tetraoxypyrimidin) secara selektif merusak sel dari pulau Langerhans dalam pankreas yang mensekresi hormon insulin (Suharmiati, 2003).

Aloksan merupakan bahan kimia yang digunakan untuk menginduksi diabetes pada binatang percobaan. Efek diabetogeniknya bersifat antagonis dengan glutathion yang bereaksi dengan gugus SH nya. Mekanisme aksi dalam menimbulkan kerusakan yang selektif belum diketahui dengan jelas. Beberapa hipotesis tentang mekanisme aksi yang telah diajukan, antara lain: pembentukan khelat terhadap Zn, interferensi dengan enzim-enzim sel serta deaminasi dan karboksilasi asam amino. Perusakan sel pankreas secara selektif oleh aloksan belum banyak diketahui. Penelitian terhadap mekanisme kerja aloksan secara invitro menunjukkan bahwa aloksan menginduksi pengeluaran ion kalsium dari mitokondria yang mengakibatkan proses oksidasi sel terganggu. Keluarnya ion kalsium dari mitokondria ini mengakibatkan gangguan homeostasis yang merupakan awal dari matinya sel (Suharmiati, 2003).

6. Ekstraksi

Ekstraksi adalah penarikan zat aktif yang diinginkan dari bahan mentah obat dengan menggunakan pelarut tertentu yang dipilih dimana zat yang diinginkan larut. Bahan mentah obat yang berasal dari tumbuhan atau hewan dikumpulkan, dibersihkan/ dicuci, dikeringkan dan diserbuk. Hasil dari ekstraksi disebut ekstrak. Ekstrak tidak hanya mengandung satu unsur saja tetapi berbagai macam unsur, tergantung pada obat yang digunakan dan kondisi dari ekstraksi (Ansel, 1989).

Proses ekstraksi pada dasarnya dibedakan menjadi dua fase:

1. Fase Pencucian

Dalam fase pertama ini, sebagian bahan aktif berpindah ke dalam bahan pelarut. Semakin halus serbuk jamu, maka semakin optimal jalannya proses pencucian jamu.

2. Fase Estraksi

Membran sel yang mengering dan menciut yang terdapat dalam jamu mula-mula harus diubah dalam suatu keadaan yang memungkinkan suatu perlintasan bahan pelarut ke dalam bagian dalam sel. Hal itu terjadi melalui pembengkakan yang kemudian terbentuk ruang antarmiselar, yang memungkinkan bahan ekstraksi mencapai ke dalam ruang dalam sel secara osmose.

Mengalirnya bahan pelarut ke dalam ruang sel menyebabkan protoplasma membengkak dan bahan kandungan sel akan terlarut sesuai dengan kelarutannya. Gaya yang bekerja adalah adanya perbedaan konsentrasi antara larutan di dalam sel dengan cairan ekstraksi yang mula-mula masih tanpa bahan aktif yang mengelilinginya. Bahan kandungan sel akan mencapai ke dalam cairan di sebelah luar selama difusi melintasi membran sampai terbentuknya keseimbangan konsentrasi antara larutan di sebelah dalam dan larutan di sebelah luar sel (Voigt, 1994).

Macam metode ekstraksi antara lain:

- 1) Maserasi

Merupakan cara penyarian sederhana yang dilakukan dengan cara merendam serbuk simplisia dalam cairan penyari selama beberapa hari pada temperatur kamar dan terlindung dari cahaya.

2) Soxhletasi

Merupakan penyarian simplisia secara berkesinambungan, cairan penyari dipanaskan sehingga menguap, uap cairan penyari terkondensasi menjadi molekul-molekul air oleh pendingin balik dan turun menyari simplisia dalam klongsong dan selanjutnya masuk kembali ke dalam labu alas bulat setelah melewati pipa sifon.

3) Perkolasi

Adalah cara penyarian dengan mengalirkan penyari melalui serbuk simplisia yang telah dibasahi.

4) Destilasi uap

Adalah metode yang populer untuk ekstraksi minyak-minyak menguap (esensial) dari sampel tanaman. Metode destilasi uap air diperuntukkan untuk menyari simplisia yang mengandung minyak menguap atau mengandung komponen kimia yang mempunyai titik didih tinggi pada tekanan udara normal.

Metode dasar dari ekstraksi obat adalah maserasi dan perkolasi, tetapi kebanyakan ekstraksi obat dikerjakan dengan cara perkolasi. Dalam pabrik ekstrak umumnya, perkolasi digunakan untuk melepaskan zat aktif dari obat (Ansel, 1989).

Metode penyarian yang digunakan adalah metode perkolasi. Istilah perkolasi berasal dari bahasa latin *per* yang artinya melalui dan *colare* yang artinya merembes. Secara umum dapat dinyatakan sebagai proses di mana obat yang sudah halus zat larutnya diekstraksi dalam pelarut yang cocok dengan cara melewati perlahan-lahan melalui obat dalam suatu kolom. Obat dimampatkan dalam alat ekstraksi khusus disebut perkolator, dengan ekstrak yang telah dikumpulkan disebut perkolat (Ansel, 1989). Perkolasi dilakukan dalam wadah silindris atau kerucut, yang memiliki jalan masuk dan keluar yang sesuai. Bahan ekstraksi yang dimasukkan secara kontinu dari atas mengalir lambat melintasi jamu yang umumnya berupa serbuk kasar. Hasil ekstraksi berupa bahan aktif yang tinggi, ekstraksi yang kaya ekstrak dan suatu pemanfaatan jamu secara optimal serta singkatnya waktu pembuatan merupakan keuntungan dari perkolasi (Voigt, 1994).

Cairan pengekstraksi yang digunakan dalam penelitian ini adalah etanol 70% karena etanol dapat bercampur dengan air pada segala perbandingan, panas yang diperlukan untuk pemekatan lebih rendah (Departemen Kesehatan RI, 1991). Selain itu etanol tidak menyebabkan pembengkakan membran sel, memperbaiki stabilitas bahan obat terlarut, mengendapkan bahan putih telur dan menghambat kerja enzim (Voigt, 1994).

7. Hewan Percobaan

Percobaan ini menggunakan tikus putih jantan sebagai binatang percobaan karena tikus putih jantan dapat memberikan hasil penelitian yang lebih stabil karena tidak dipengaruhi oleh adanya siklus menstruasi dan kehamilan seperti pada tikus putih betina. Tikus putih jantan juga mempunyai kecepatan metabolisme obat yang lebih cepat dan kondisi biologis tubuh yang lebih stabil dibanding tikus betina (Sugiyanto, 1995).

1. Sistematika hewan percobaan

Tikus putih dalam sistematika hewan percobaan diklasifikasikan sebagai berikut (Sugiyanto, 1995):

Filum : Chordata
Subfilum : Vertebrata
Classis : Mammalia
Subclassis : Placentalia
Ordo : Rodentia
Familia : Muridae
Genus : Rattus
Species : *Rattus norvegicus*

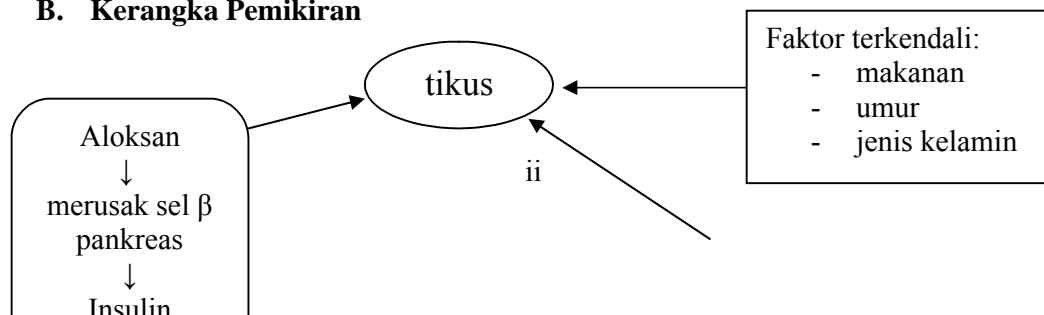
2. Karakteristik utama hewan percobaan

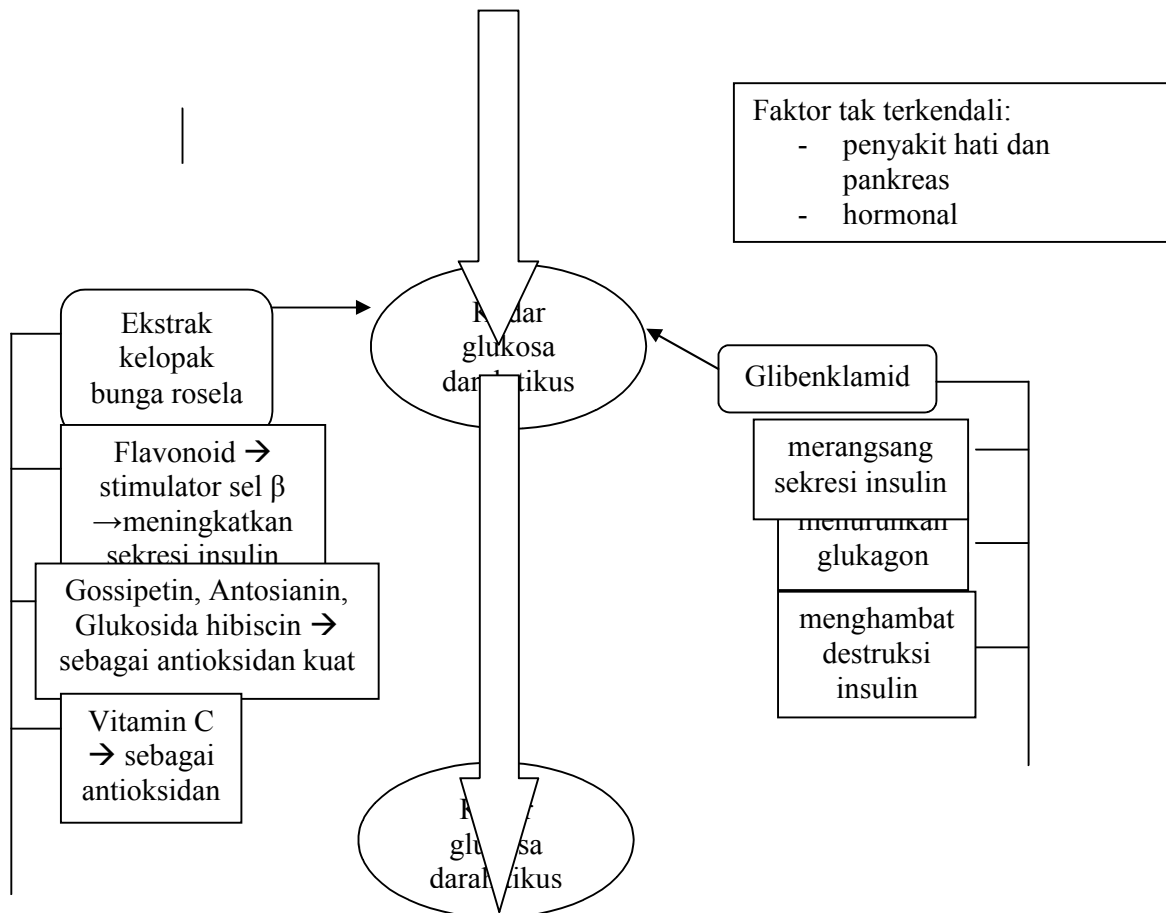
Tikus putih sebagai hewan percobaan relatif resisten terhadap infeksi dan sangat cerdas. Tikus putih tidak begitu bersifat fotofobik seperti halnya mencit dan kecenderungan untuk berkumpul dengan sesamanya tidak begitu besar. Aktifitasnya tidak terganggu oleh adanya manusia di sekitarnya. Ada dua sifat yang membedakan

tikus putih dari hewan percobaan yang lain, yaitu bahwa tikus putih tidak dapat muntah karena struktur anatomi yang tidak lazim di tempat esofagus bermuara ke dalam lubang dan tikus putih tidak mempunyai kandung empedu (Mangkoewidjojo, 1988).

Tikus laboratorium jantan jarang berkelahi seperti mencit jantan. Tikus putih dapat tinggal sendirian dalam kandang dan hewan ini lebih besar dibandingkan dengan mencit, sehingga untuk percobaan laboratorium, tikus putih lebih menguntungkan daripada mencit (Mangkoewidjojo, 1988).

B. Kerangka Pemikiran





Gambar 3. Kerangka Pemikiran

C. Hipotesis

1. Ekstrak kelopak bunga rosela (*Hibiscus sabdariffa* L.) memiliki pengaruh dalam menurunkan kadar gula darah tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan.
2. Ekstrak kelopak bunga rosela (*Hibiscus sabdariffa* L.) memiliki efektifitas yang sebanding dengan glibenklamid dalam menurunkan kadar gula darah tikus putih (*Rattus norvegicus*).

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Jenis Penelitian

Penelitian ini bersifat eksperimental laboratorik dengan *pre and posttest controlled group design*.

B. Lokasi Penelitian

Pemberian perlakuan dan pengukuran kadar gula darah tikus putih akan dilakukan di Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu (LPPT) Universitas Gadjah Mada (UGM) Yogyakarta..

C. Subjek Penelitian

Tikus diperoleh dari LPPT UGM berupa tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan, galur Sprague-Dawley, sehat dan mempunyai aktivitas normal, berumur sekitar 3 bulan dengan berat badan ± 200 gram sebanyak 30 ekor yang dibagi menjadi 5 kelompok dan masing-masing kelompok terdiri atas 6 ekor tikus putih yang dipilih secara acak.

D. Teknik Sampling

Pengambilan sampel dilakukan secara *purposive sampling*. Penentuan besar sampel dilakukan dengan menggunakan rumus Federer (Maryanto dan Fatimah, 2004). Rumus Federer :

$$(n-1) \times (t-1) > \frac{15}{t}$$

Keterangan:

n= besar sampel tiap kelompok

t= banyaknya kelompok

$$(n-1) \times (5-1) > 15$$

$$(n-1) \times 4 > 15$$

$$n - 1 > 3,75$$

$$n > 4,75$$

Dengan demikian, setiap kelompok terdapat minimal 5 ekor tikus putih. Peneliti memilih untuk menggunakan 6 ekor tikus putih tiap kelompok dengan jumlah kelompok sebanyak 5 kelompok sehingga jumlah seluruh subjek penelitian sebanyak 30 ekor.

E. Klasifikasi Variabel

1. Variabel bebas : Ekstrak kelopak bunga rosela (*Hibiscus sabdariffa* L.)
2. Variabel terikat : Kadar gula darah tikus putih
3. Variabel luar :
 - a. Dapat dikendalikan : pakan yang diberikan selama perlakuan, umur, dan jenis kelamin
 - b. Tidak dapat dikendalikan : penyakit hepar, penyakit pankreas, hormonal, stres

F. Definisi Operasional Variabel

1. Ekstrak kelopak bunga rosela (*Hibiscus sabdariffa* L.)

Ekstrak kelopak bunga rosela yaitu ekstrak etanol dari kelopak bunga rosela. Kelopak bunga rosela didapat dari kebun tanaman obat Merapi Farma, Sleman. Dikeringkan dan diekstraksi di Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu (LPPT) Universitas Gadjah Mada (UGM) Yogyakarta, dengan metode perkolasi sebagai metode penyarian karena beberapa keuntungan yang dimilikinya, yaitu hasil ekstraksi berupa bahan aktif yang tinggi, serta singkatnya waktu pembuatan. Ekstrak kelopak bunga rosela dibuat dalam tiga tingkatan dosis, yaitu 65

mg/ 200 g BB, 130 mg/ 200 g BB dan 195 mg/ 200 g BB. Skala pengukuran yang digunakan adalah skala ordinal.

2. Kadar Gula Darah

Yang dimaksud adalah kadar gula darah tikus putih adalah kadar gula darah yang diukur sebelum perlakuan, 7 hari setelah induksi aloksan dan setelah pemberian perlakuan selama 30 hari. Pengukuran kadar gula darah dilakukan dengan cara mengambil darah tikus putih melalui sinus orbitalis dengan menggunakan tabung mikro kapiler sebanyak 1 ml tiap ekor. Kemudian diperiksa kadar gula darahnya pada laboratorium klinik dengan metode *glucose oxidase*, yaitu 1 ml darah tikus putih dipusingkan dengan kecepatan 3000 rpm selama 10 menit kemudian diambil serumnya. Kurang lebih 0,5 serum dimasukkan ke dalam sample cup, kemudian dimasukkan ke dalam alat pemeriksa (stardust) dan didapatkan kadar gula darah tikus putih dengan satuan mg/dl. Skala data yang digunakan dalam penelitian ini adalah skala rasio.

3. Variabel luar yang dapat dikendalikan

a. Makanan

Makanan adalah salah satu sumber glukosa dalam tubuh, sehingga perubahan kadar gula dalam darah dapat dipengaruhi oleh makanan. Untuk itu pemberian makanan setiap perlakuan dibuat sama

jumlah dan jenisnya, yaitu makanan buatan pellet dengan merk yang sama.

b. Kualitas kelopak bunga rosela

Tempat tumbuh dan proses pengeringan yang dilakukan akan mempengaruhi kualitas zat gizi yang terkandung dalam kelopak bunga rosela (Maryani dan Kristiana, 2008). Pengolahan, pengemasan, dan penyimpanan minuman rosela tidak cukup menjaga senyawa aktif di dalamnya (Faridah, 2008). Untuk mengendalikannya digunakan kelopak bunga rosela yang dikeringkan secara higienis dengan suhu yang terjaga dan disimpan dalam tempat tertutup yang terlindung dari sinar matahari secara langsung.

c. Jenis kelamin tikus

Dipilih tikus putih jenis kelamin jantan.

d. Galur tikus

Faktor genetik berperan dalam menentukan kadar gula darah. Heterogenitas genetik dapat memberikan perbedaan tingkat respon pada makanan, yang akan berpengaruh terhadap kadar gula darah. Untuk meminimalkan bias, digunakan tikus putih dari strain yang sama, sehingga sampel dapat dikatakan homogen.

e. Umur tikus

Tikus putih yang dipakai berumur sekitar 3 bulan.

f. Berat badan tikus

Tikus dipilih yang sudah mencapai berat badan \pm 200 gram sehingga memudahkan dalam konversi dosis. Data lengkap berat badan tikus dapat dilihat di lampiran .

g. Suhu udara

Tikus dikandangan dalam ruangan dengan suhu berkisar antara 25-28 °C.

4. Variabel luar yang tidak dapat dikendalikan

a. Penyakit hati

Penyakit hati yang dimaksud dalam penelitian ini adalah terjadinya kerusakan sel hati (hepatosit) yang mengakibatkan gangguan fungsi hati. Penyakit hati dapat menimbulkan kelainan pada kadar gula darah sebab hati merupakan tempat degradasi insulin, sehingga bila hati rusak, jumlah insulin akan meningkat sehingga akan menurunkan kadar gula darah.. Kerusakan sel hati tikus putih merupakan salah satu faktor yang tidak dapat dikendalikan oleh peneliti karena untuk pemeriksaan pankreas membutuhkan biaya yang besar.

b. Penyakit pankreas

Insulin adalah hormon yang disekresikan oleh sel beta pankreas, yang merupakan kira-kira 60% dari semua sel pankreas (Guyton dan Hall, 2003). Penyakit pankreas yang dimaksud dalam penelitian ini adalah kerusakan yang terjadi pada sel beta pulau Langerhans

pankreas yang berfungsi memproduksi insulin. Kerusakan ini dapat menurunkan produksi insulin. Pada penelitian ini merupakan salah satu faktor yang juga tidak dapat dikendalikan karena untuk pemeriksaan pankreas membutuhkan biaya yang besar.

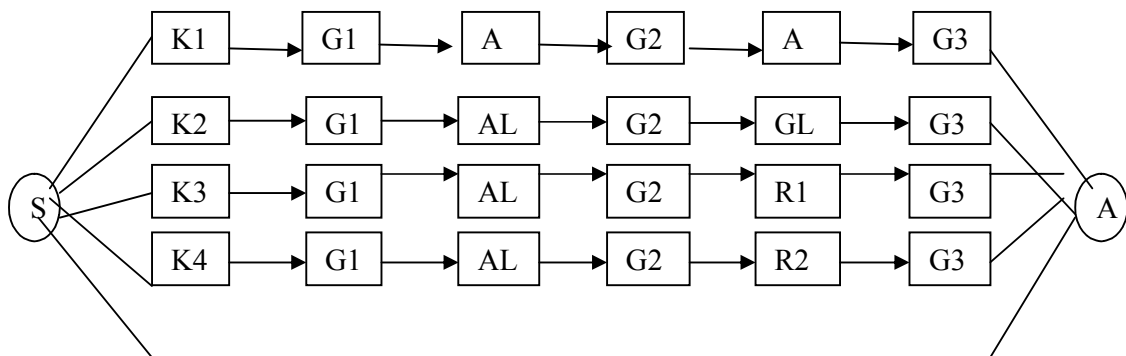
c. Hormonal

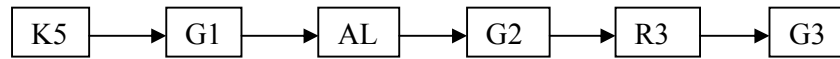
Sistem hormon berpengaruh pada pengaturan kadar gula darah. Dalam keadaan normal, bermacam-macam hormon tertentu disekresi dalam tubuh yang nantinya akan mempengaruhi kadar gula darah. Pemeriksaan hormonal memerlukan biaya yang besar.

d. Stres

Stres tidak mungkin dapat dihindari pada tikus yang mendapat perlakuan. Stres dapat disebabkan oleh penyuntikan, penyondean, dan pengambilan darah melalui vena mata yang berulang, suasana gaduh, dan lain sebagainya. Pada keadaan stres yang berat terjadi pelepasan epinefrin. Epinefrin meningkatkan kadar gula darah. Jadi, stres meningkatkan kadar gula darah (Murray dkk, 1996). Pengaruh ini dapat dikurangi dengan adanya waktu adaptasi sebelum percobaan dan pemisahan subyek penelitian dalam kandang yang terpisah.

G. Rancangan Penelitian





Gambar 4. Rancangan Penelitian

Keterangan:

S = sampel

K1 = kelompok kontrol negatif

K2 = kelompok kontrol positif

K3 = kelompok uji dosis 1

K4 = kelompok uji dosis 2

K5 = kelompok uji dosis 3

G1 = pengukuran kadar gula darah sebelum percobaan (*pre test*)

AL = pemberian aloksan subkutan

G2 = pengukuran kadar gula darah setelah induksi aloksan (*alloxan*)

AQ = pemberian aquadest

GL = pemberian glibenklamid

R1 = pemberian ekstrak kelopak bunga rosela dosis 1

R2 = pemberian ekstrak kelopak bunga rosela dosis 2

R3 = pemberian ekstrak kelopak bunga rosela dosis 3

G3 = pengukuran kadar gula darah setelah perlakuan (*post test*)

A = analisis data dengan uji statistik *anova* dan *post hoc*

H. Bahan dan Instrumentasi Penelitian

1. Kandang tikus : untuk tempat mengadaptasikan tikus pada

- tempat percobaan
2. Tabung mikrohematokrit : untuk mengambil darah tikus intraorbital
 3. Sduit injeksi : untuk menyuntikkan ketamin dan aloksan
 4. Sduit pencekok/oral 3 ml : untuk memasukkan sampel uji ke tikus putih jantan per oral
 5. Beker glass : untuk tempat ekstrak kelopak bunga rosela yang telah diencerkan
 6. Ketamin : sebagai anestesi saat pengambilan darah
 7. Aloksan : untuk masing-masing hewan uji yang disuntikkan secara subkutan
 8. Aquadest : sebagai kontrol negatif
 9. Glibenklamid : sebagai kontrol positif

I. Cara Kerja

1. Membuat ekstrak kelopak bunga rosela (*Hibiscus sabdariffa* L.)

Ekstrak pada percobaan ini dibuat di LPPT UGM, Yogyakarta.

Ekstrak dibuat dengan metode perkolasi dengan pelarut etanol 70% dan hasilnya berupa ekstrak cair. Ekstrak cair kemudian diencerkan dan diberikan per oral pada tikus.

2. Langkah penelitian

a. Langkah I : Penentuan besar sampel dan adaptasi

Sebanyak 30 ekor tikus putih jantan dibagi menjadi 5 kelompok (berdasarkan Rumus Federer) dan diadaptasikan selama 1 minggu di laboratorium dan diberi pakan standar.

b. Langkah II: Pengukuran kadar glukosa darah

Hari pertama penelitian tikus diukur kadar gula darahnya setelah dipuasakan selama 16 jam pada hari sebelumnya.

c. Langkah III:

Setelah diukur kadar gula darahnya, pada hari yang sama semua tikus diinduksi aloksan dengan dosis 33 mg/200 g BB secara subkutan.

d. Langkah IV:

Pada hari ke-7, tikus dipuasakan 16 jam untuk pengukuran kadar glukosa darah pada hari ke-8.

e. Langkah V:

Selama hari ke-8 sampai hari ke-37 masing-masing kelompok diberi perlakuan per oral.

Kelompok I : aquadest + pakan 20 g

Kelompok II : glibenklamid dosis 0,126 mg/200 g BB + pakan 20g

Kelompok III : ekstrak kelopak bunga rosela dosis 1 + pakan 20 g

Kelompok IV: ekstrak kelopak bunga rosela dosis 2 + pakan 20 g

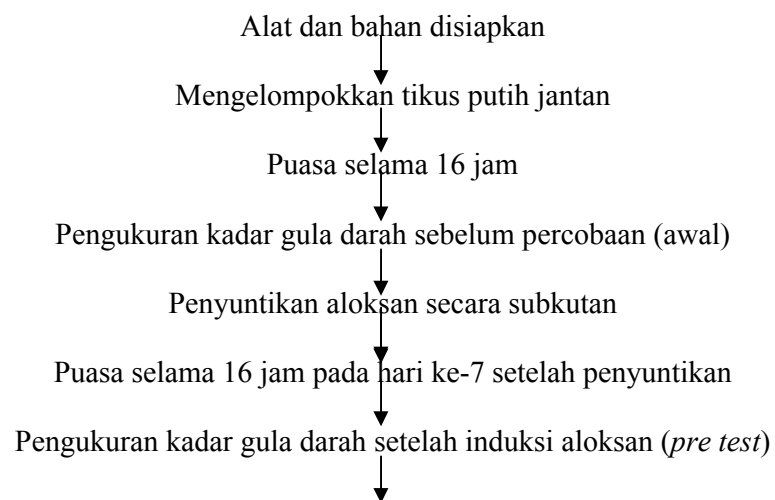
Kelompok V : ekstrak kelopak bunga rosela dosis 3 + pakan 20 g

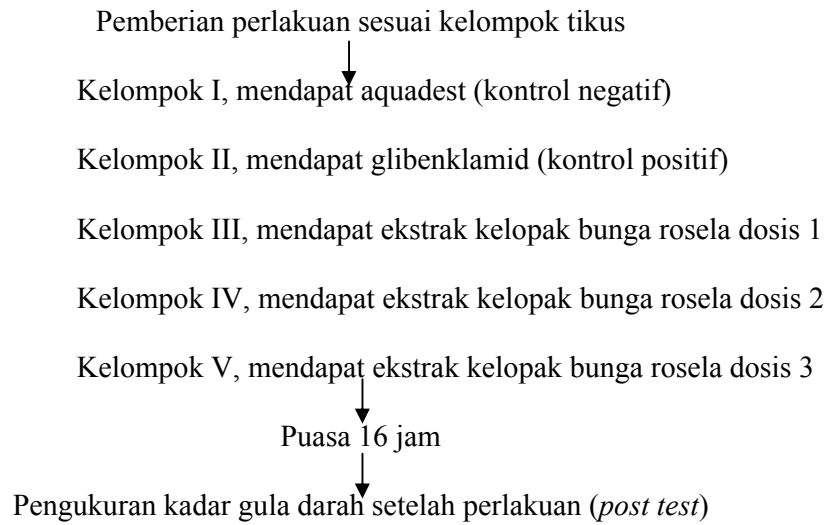
f. Langkah VI:

Setelah perlakuan, pada hari ke-37 tikus dipuasakan lagi selama 16 jam untuk pengukuran kadar glukosa darah hari terakhir yaitu hari ke-38

g. Langkah VII:

Semua data kadar glukosa sebelum dan setelah perlakuan yang diperoleh, ditabulasi, dibuat rata-rata, dan dianalisis.





Gambar 5. Jalannya Penelitian

J. Penentuan Dosis

1. Ekstrak kelopak bunga rosela

Volume cairan maksimal yang dapat diberikan per oral pada tikus adalah 5 ml/ 100 g (Ngatidjan, 1991). Disarankan takaran dosis tidak sampai melebihi setengah kali volume maksimalnya (Imono dan Nurlaila, 1989).

Takaran konversi dosis untuk manusia dengan berat badan (BB) 70

kg pada tikus dengan BB 200 g adalah 0,018. Rata-rata orang Indonesia beratnya 50 kg (Imono, 1986).

Dosis kelopak rosela yang digunakan adalah dosis yang biasa dipakai di masyarakat, yaitu 3-4 kuntum bunga rosela, jika dikonversi menjadi \pm 10 gram. Maka dosis untuk tikus, yaitu:

$$(10 \times 1000 \text{ mg} \times 0,018 \times 50/70) / 200 \text{ g BB}$$

$$= 128,6 \text{ mg} / 200 \text{ g BB, ekuivalen dengan } 130 \text{ mg} / 200 \text{ g BB}$$

Dalam percobaan dipakai dosis ekstrak kelopak bunga rosela yang bertingkat:

$$\begin{aligned} \text{Kelompok uji I: Dosis rendah/ dosis 1} &= 0,5 \times 130 \text{ mg} / 200 \text{ g BB} \\ &= 65 \text{ mg} / 200 \text{ g BB} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Kelompok uji II: Dosis sedang/ dosis 2} &= 1 \times 130 \text{ mg} / 200 \text{ g BB} \\ &= 130 \text{ mg} / 200 \text{ g BB} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Kelompok uji III: Dosis tinggi/ dosis 3} &= 1,5 \times 130 \text{ mg} / 200 \text{ g BB} \\ &= 195 \text{ mg} / 200 \text{ g BB} \end{aligned}$$

Berat serbuk kelopak bunga rosela 400 g diekstrak dengan 300 ml etanol 70% menghasilkan ekstrak sebanyak 165,180 g, sehingga 1 g serbuk kelopak bunga rosela setara dengan 412,95 mg ekstrak kelopak bunga rosela.

Dosis 1: 65 mg serbuk/ 200 g BB/ 2 ml setara dengan 26,84 mg ekstrak kelopak bunga rosela.

Dosis 2: 130 mg serbuk/ 200 g BB/ 2 ml setara dengan 53,68 mg

ekstrak kelopak bunga rosela.

Dosis 3: 195 mg serbuk/ 200 g BB/ 2 ml setara dengan 80,52 mg ekstrak kelopak bunga rosela.

2. Glibenklamid

Dosis terapi glibenklamid pada manusia adalah 5 mg. Takaran konversi dosis untuk manusia dengan berat badan (BB) 70 kg pada tikus dengan BB 200 g adalah 0,018, maka dosis untuk tikus 200 g, yaitu:

$$0,018 \times 5 \text{ mg} \times 50/70 = 0,064 \text{ mg/ 200 g BB.}$$

Glibenklamid 3,2 mg dilarutkan dengan aquadest steril sampai volume 100 ml, diberikan peroral sebanyak 2 ml tiap kali pemberian.

3. Aloksan

Dosis aloksan pada tikus putih untuk menimbulkan keadaan diabetik adalah 165 mg/kg BB secara subkutan (Szkuldelski, 2001).

$$\text{Dosis pada tikus 200 g} = 165 \times 200/1000 \text{ mg} = 33 \text{ mg/ 200 g BB.}$$

K. Teknik Analisis Data

Data yang didapat dianalisis secara statistik menggunakan uji *anova* untuk membandingkan perbedaan mean lebih dari dua kelompok dengan derajat kemaknaan $\alpha = 0,05$. Setelah uji *anova* akan dilanjutkan dengan uji *post hoc*.

BAB IV

HASIL PENELITIAN

A. Data Hasil Penelitian

Percobaan mengenai pengaruh pemberian ekstrak kelopak bunga rosela (*Hibiscus sabdariffa* L.) terhadap penurunan kadar gula darah tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan didapatkan hasil sebagai berikut:

Tabel 1. Hasil pengukuran rerata kadar gula darah tikus putih sebelum percobaan (awal), setelah induksi aloksan (*pretest*) dan sesudah perlakuan (*posttest*).

No	Kelompok Perlakuan	Rerata Kadar Gula Darah Tikus (mg/dl)		
		Awal	<i>Pretest</i>	<i>Posttest</i>
1	Aquadest (K1)	78,80	351,92	308,25
2	Glibenklamid (K2)	63,85	277,55	89,56
3	Dosis 1 (K3)	66,55	237,62	141,47
4	Dosis 2 (K4)	64,13	319,03	204,2
5	Dosis 3 (K5)	72,02	318,93	172,8

Sumber : Data Primer (hasil lengkap dapat dilihat di Lampiran 1)

Keterangan:

K1: Kelompok kontrol negatif (aquadest)

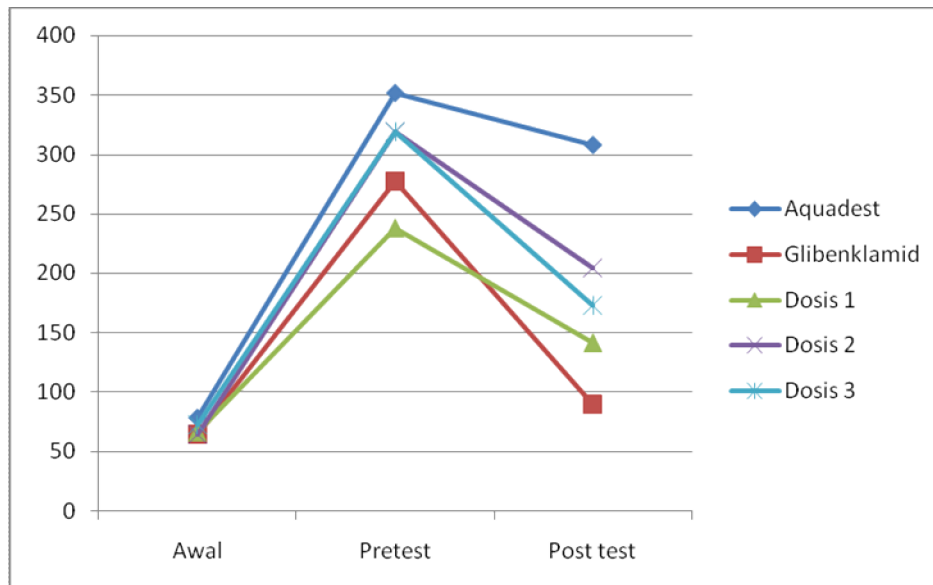
K2: Kelompok kontrol positif (glibenklamid) (0,064 mg/ 200 g BB/ 2 ml peroral)

K3: Kelompok ekstrak kelopak bunga rosela dosis 1 (65 mg/ 200 g BB/ 2 ml peroral)

K4: Kelompok ekstrak kelopak bunga rosela dosis 2 (130 mg/ 200 g BB/ 2 ml peroral)

K5: Kelompok ekstrak kelopak bunga rosela dosis 3 (195 mg/ 200 g BB/ 2 ml peroral)

Tabel 1 kemudian dibuat grafik seperti di bawah yang menggambarkan rerata kadar gula darah tikus pada masing-masing kelompok.



Gambar 6. Rerata kadar gula darah tikus

Rerata kadar gula darah pada kelompok perlakuan dapat dilihat dari grafik di atas (gambar 5). Pada grafik di atas terlihat penurunan kadar gula darah tikus yang tajam setelah pemberian perlakuan pada kelompok glibenklamid, diikuti kelompok dosis 3, dosis 2 dan dosis 1 ekstrak kelopak bunga rosela. Kelompok aquadest juga mengalami penurunan kadar gula darah yang lebih mendatar.

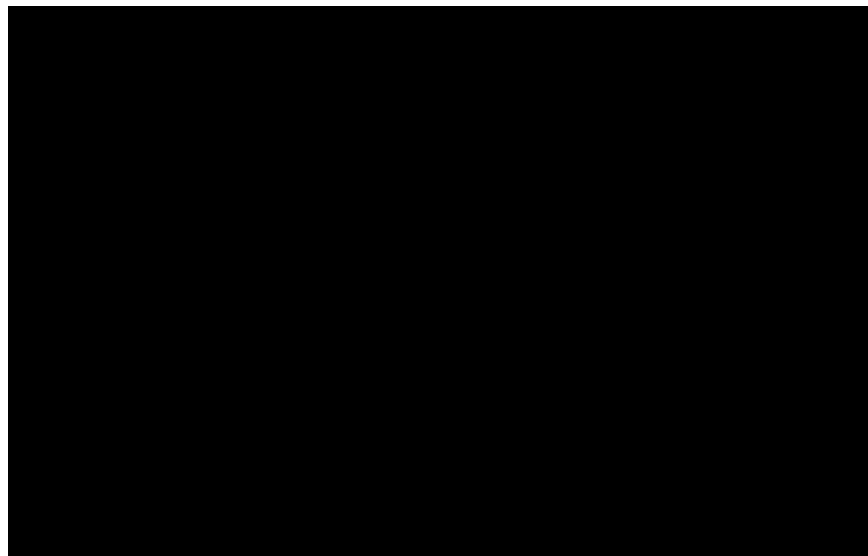
Untuk mengetahui ada tidaknya penurunan kadar gula darah, dilakukan perhitungan Δ GD yang dihitung dari kadar gula darah setelah induksi aloksan (*pretest*) dikurangi dengan kadar gula darah setelah pemberian perlakuan (*posttest*). Penurunan kadar gula darah tersebut kemudian dibuat reratanya dan digolongkan berdasarkan kelompok

perlakuan. Penurunan rerata yang didapat dari kelima kelompok perlakuan adalah sebagai berikut:

Tabel 2. Rerata penurunan kadar gula darah tikus dari kelima kelompok perlakuan

Kelompok Perlakuan	Rerata Penurunan Kadar Gula Darah Tikus (mg/dl)
Aquadest	43,67
Glibenklamid	187,98
Dosis 1	96,15
Dosis 2	114,83
Dosis 3	146,13

Sumber : Data Primer (data lengkap dapat dilihat di lampiran 2)



Gambar 7. Histogram penurunan kadar gula darah rata-rata kelompok perlakuan

Tabel 2 didapatkan histogram seperti pada gambar 6. Histogram ini menunjukkan besarnya rata-rata penurunan kadar gula darah dari masing-masing kelompok perlakuan.

B. Analisis Data

Data pengukuran kadar gula darah yang digunakan adalah rata-rata selisih penurunan kadar gula darah (tabel 2). Rata-rata selisih penurunan kadar gula darah didapatkan dari kadar gula darah tikus setelah induksi aloksan (*pretest*) dikurangi kadar gula darah tikus setelah perlakuan (*posttest*). Data tersebut kemudian dilakukan uji statistik *anova* yang kemudian dilanjutkan dengan uji *post hoc*.

1. Uji Normalitas

Uji normalitas dilakukan untuk mengetahui apakah populasi data berdistribusi normal atau tidak (Priyanto, 2009). Angka $p > 0,05$ menunjukkan bahwa data berdistribusi normal.

Tabel 3. Ringkasan hasil uji normalitas

No	Kelompok Perlakuan	p
----	--------------------	---

1	Aquadest	0,057
2	Glibenklamid	0,294
3	Dosis 1	0,094
4	Dosis 2	0,974
5	Dosis 3	0,102

Tabel ini mengacu pada output *SPSS 17.0* (dapat dilihat di lampiran 3)

Hasil uji normalitas penurunan kadar gula darah tikus seperti pada tabel 3 menunjukkan nilai probabilitas $p > 0,05$ sehingga dapat disimpulkan bahwa populasi data berdistribusi normal.

2. Uji Homogenitas

Uji homogenitas digunakan untuk mengetahui apakah varian populasi homogen atau tidak. Nilai signifikansi lebih dari 0,05 berarti bahwa varian dari dua atau lebih kelompok data adalah homogen (Priyanto, 2009).

Nilai signifikansi uji homogenitas data penurunan kadar gula darah tikus menunjukkan angka $p = 0,006$ ($p < 0,05$). Oleh karena $p < 0,05$ maka dapat ditarik kesimpulan bahwa paling tidak terdapat dua kelompok yang mempunyai varians data yang berbeda secara bermakna (tidak homogen).

Varian data penurunan kadar gula darah tidak homogen, oleh karena itu hasil uji *anova* menjadi tidak valid, karena syarat uji *anova*

adalah varian data harus homogen. Oleh karena itu harus dilakukan transformasi data agar varian data homogen.

Setelah dilakukan transformasi data dengan teknik *sinus*, diperoleh nilai $p = 0,142$ pada uji homogenitas. Karena $p > 0,05$ maka dapat diambil kesimpulan bahwa tidak ada perbedaan varian antara kelompok data yang dibandingkan, dengan kata lain varian data homogen.

3. Uji *anova*

Uji *anova* digunakan untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan rerata lebih dari dua kelompok sampel yang tidak berhubungan (Priyanto, 2009). Data yang dipakai dalam uji *anova* ini yaitu data hasil transformasi yang memiliki varian homogen agar hasil uji *anova* valid.

Dengan uji *anova* menggunakan *SPSS versi 17* didapatkan hasil sebagai berikut:

Tabel 4. Ringkasan hasil uji *anova*

	DK	db	MK	Fh	p	Signifikan/ non signifikan
Antar kelompok	1.471	4	.368	17.135	.000	Signifikan
Dalam kelompok	.537	25	.021			
Jumlah	2.008	29				

Tabel ini mengacu pada output SPSS (dapat dilihat di lampiran 4)

Keterangan: DK : jumlah kuadrat
db : derajat kebebasan
MK : Mean Kuadrat
Fh : F hitung

Tabel di atas (Tabel 4) menunjukkan bahwa antar kelompok dosis mempunyai nilai $p < 0,05$. Ini berarti terdapat perbedaan penurunan kadar gula darah yang bermakna di antara kelima kelompok perlakuan.

Setelah uji *anova* di atas kemudian dilanjutkan dengan uji *post hoc*. Uji ini dilakukan untuk mengetahui pada kelompok manakah terdapat perbedaan yang bermakna tersebut.

4. Uji *post hoc*

Perhitungan statistik uji *post hoc* sumber variasi kelompok perlakuan dengan taraf signifikansi 5% (dapat dilihat di lampiran 5) menunjukkan bahwa perbandingan antar kelompok perlakuan aquadest dengan glibenklamid, dosis 1, dosis 2 dan dosis 3 ekstrak kelopak bunga rosela; glibenklamid dengan dosis 1 dan dosis 2 ekstrak kelopak bunga rosela; dosis 1 dengan dosis 3 ekstrak kelopak bunga rosela adalah signifikan ($p < 0,05$) dan H_0 ditolak. Ini berarti ada penurunan kadar gula darah yang bermakna antar kelompok yang diperbandingkan.

Sedangkan antara kelompok glibenklamid dengan dosis 3 ekstrak kelopak bunga rosela; dosis 2 dengan dosis 1 dan dosis 3 ekstrak kelopak bunga rosela menunjukkan hasil non signifikan ($p > 0,05$) dan H_0 diterima. Ini berarti dari kelompok tersebut tidak terdapat perbedaan penurunan kadar gula darah yang signifikan sehingga dapat dikatakan besar efek menurunkan kadar gula darah tikus sebanding.

BAB V

PEMBAHASAN

Penelitian ini menggunakan tikus putih sebanyak 30 ekor yang dibagi dalam 5 kelompok. Masing-masing kelompok diberi perlakuan berbeda untuk dapat dilihat pengaruhnya terhadap kadar gula darah tikus putih. Kelompok I merupakan kelompok kontrol negatif, dimana tikus putih hanya disuntik dengan aloksan tanpa diberi ekstrak kelopak bunga rosela ataupun glibenklamid. Kelompok II merupakan kelompok kontrol positif, tikus putih yang telah disuntik

dengan aloksan, kemudian diberikan glibenklamid 0,064 mg/ 200 g BB/ 2 ml peroral. Kelompok III, tikus disuntik dengan aloksan, kemudian diberikan ekstrak kelopak bunga rosela 65 mg/ 200 g BB/ 2 ml peroral. Kelompok IV, tikus disuntik dengan aloksan, kemudian diberikan ekstrak kelopak bunga rosela 130 mg/ 200 g BB/ 2 ml peroral. Kelompok V, tikus disuntik dengan aloksan, kemudian diberikan ekstrak kelopak bunga rosela 195 mg/ 200 g BB/ 2 ml peroral. Pemberian glibenklamid yang merupakan antidiabetik oral golongan sulfonilurea pada kelompok II (kontrol positif) bertujuan untuk melihat bagaimana pengaruh glibenklamid dalam menurunkan kadar gula darah tikus putih dibandingkan dengan ekstrak kelopak bunga rosela.

Penelitian dilakukan selama 38 hari, dimana kadar gula darah diukur sebanyak tiga kali, yaitu pada hari pertama sebelum percobaan (awal), hari ke-8 sebagai kadar gula darah setelah 7 hari pemberian aloksan (*pretest*) dan hari ke-38 sebagai kadar gula darah setelah 30 hari perlakuan (*posttest*).

Data yang didapat kemudian dianalisis statistik dengan menggunakan uji *anova*. Hasil statistik menunjukkan terdapat perbedaan penurunan kadar gula darah tikus putih yang bermakna antar kelima kelompok ($p < 0,05$). Uji *anova* dilanjutkan dengan uji *post hoc* untuk mengetahui letak perbedaan penurunan kadar gula darah diantara kelima kelompok tersebut.

Data yang diperoleh menunjukkan bahwa rata-rata kadar gula darah setelah pemberian aloksan melebihi batas normal kadar gula darah tikus putih. Rata-rata kadar gula darah normal tikus putih adalah $73,34 \pm 7,6$ mg/dl (Chaturvedi, 2005). Setelah diberi perlakuan selama 30 hari maka didapatkan

hasil bahwa rata-rata kadar gula darah kelima kelompok perlakuan mengalami penurunan (Tabel 2).

Kelompok kontrol negatif, yang hanya diberi aloksan ternyata juga mengalami penurunan kadar gula darah. Penurunan kadar gula darah yang terjadi pada kelompok kontrol negatif kemungkinan juga terjadi pada semua kelompok perlakuan. Keadaan ini akan mempengaruhi hasil penelitian berkaitan kemampuan kelopak bunga rosela dalam menurunkan kadar gula darah.

Penurunan kadar gula darah mungkin disebabkan karena:

1. Aloksan dosis 140 mg/ kg BB belum mampu merusak sel β pankreas secara ireversibel. Pada suntikan dosis tunggal aloksan, dapat menyebabkan diabetes selama 1 minggu. Dengan induksi dosis tunggal, akan timbul keadaan diabetes yang reversibel. Keadaan ireversibel dapat terjadi dengan pemberian berulang (Widowati dkk, 2006).
2. Respon tubuh masing-masing tikus putih yang tidak sama terhadap penyuntikan aloksan.

Penurunan kadar gula darah yang bervariasi ini mungkin disebabkan oleh faktor endogen masing-masing tikus putih yang bersifat individual dan banyak dipengaruhi oleh beberapa faktor non fisik dan lingkungan. Nasib obat, dalam hal ini pemberian ekstrak kelopak bunga rosela dan glibenklamid sebagai kontrol positif, dapat dipengaruhi oleh faktor patologik yang bisa menyebabkan obat menurun atau meningkat. Penurunan efek obat mungkin merupakan konsekuensi dari penyerapan yang jelek pada saluran cerna, pembuluh darah atau peningkatan ekskresi melalui ginjal.

Hasil uji *post hoc* pada tabel 5 menunjukkan berbagai perbandingan masing-masing perlakuan. Meskipun kelompok dosis 1 dan 2 sudah dianggap mempunyai pengaruh dalam menurunkan kadar gula darah, namun bila dibandingkan dengan glibenklamid berbeda secara signifikan. Dengan demikian bisa dikatakan pengaruh menurunkan kadar gula darah tikus dosis 1 dan dosis 2 lemah. Sedangkan kelompok uji dosis 3 tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna dengan glibenklamid. Namun dilihat dari gambar 7, pengaruh menurunkan kadar gula darah ekstrak kelopak bunga rosela dosis 3 masih lebih rendah dibanding glibenklamid. Hal ini dapat dimungkinkan karena zat yang mempengaruhi penurunan kadar gula darah yang terdapat dalam glibenklamid lebih tinggi jika dibandingkan dengan pada kelompok uji atau juga karena ekstrak kelopak bunga rosela tidak hanya mengandung flavonoid dan zat antioksidan (gossipetin, antosianin, glukosida hibiscin, vitamin C) saja sebagai zat yang berpengaruh dalam menurunkan kadar gula darah, tetapi juga mengandung zat-zat lain (alkaloid, beta karoten dan sebagainya) yang mungkin bisa mengganggu interaksi flavonoid dan zat antioksidan dengan reseptornya. Faktor lain yang mungkin berpengaruh adalah kandungan flavonoid dan zat antioksidan yang tersari pada ekstrak kelopak bunga rosela yang digunakan belum optimal atau bisa juga karena dosis kelompok uji kurang tinggi sehingga tidak dapat menimbulkan pengaruh untuk menurunkan kadar gula darah yang optimal.

BAB VI

SIMPULAN DAN SARAN

A. Simpulan

Simpulan yang dapat ditarik dari hasil penelitian yang telah dilakukan uji statistik (uji *anova* dan uji *post hoc*) dan dengan memperhatikan pembahasan adalah sebagai berikut:

1. Ekstrak kelopak bunga rosela (*Hibiscus sabdariffa* L.) mempunyai pengaruh dalam menurunkan kadar gula darah pada tikus putih yang diinduksi aloksan.

2. Ekstrak kelopak bunga rosela (*Hibiscus sabdariffa* L.) dosis uji 65 mg/ 200 g BB, 130 mg/ 200 g BB dan 195 mg/ 200 g BB mempunyai pengaruh dalam menurunkan kadar gula darah yang lebih rendah dibanding glibenklamid.

B. Saran

1. Perlu pemberian dosis aloksan secara berulang yang menyebabkan kerusakan sel β pankreas yang ireversibel sehingga pengaruh ekstrak kelopak bunga rosela (*Hibiscus sabdariffa* L.) dalam menurunkan kadar gula darah dapat terlihat lebih jelas.
2. Mengingat adanya keterbatasan dan kekurangan dalam penelitian ini, maka diperlukan penelitian lebih lanjut, yaitu suatu penelitian serupa dengan sampel, kontrol serta metode yang lebih baik untuk mengetahui secara lebih terperinci pengaruh ekstrak kelopak bunga rosela (*Hibiscus sabdariffa* L.) dalam menurunkan kadar gula darah.
3. Perlu diadakan penelitian lebih lanjut untuk menentukan dosis pasti ekstrak kelopak bunga rosela yang berpengaruh dalam menurunkan kadar gula darah, yaitu dosis terbawah dan teratas dari ekstrak kelopak bunga rosela.
4. Selain dengan pengukuran kadar gula darah, dapat juga diadakan pemeriksaan histologis untuk melihat apakah ekstrak kelopak bunga rosela (*Hibiscus sabdariffa* L.) juga mempunyai pengaruh dalam regenerasi sel β pankreas.

DAFTAR PUSTAKA

- Alberti K.G.M.M, Zimmet P., De Franzo. 1997. *International Book of Diabetes Mellitus*. England: John wiley and Sons Ltd
- Ansel, H.C. 1989. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*. Edisi IV. Jakarta: UI Press pp: 605-18
- Atlas berwarna & Teks Fisiologi. Despopoulos A., and Silbernagl, S. *Color Atlas of Physiology*. Ed. 4 rev. Jakarta: Hipokrates, 1998.
- Azwar, A. 1992. *Antropologi Kesehatan Indonesia Jilid I Pengobatan Tradisional*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC
- Bakti Husada. 2001. *Inventaris Tanaman Obat Indonesia (I) Jilid 2*. Departemen Kesehatan dan Kesejahteraan Sosial Republik Indonesia. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan
- Departemen Kesehatan RI. 1995. *Farmakope Indonesia*. Edisi 4. Jakarta: Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan. pp: 433
- Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Surakarta. 2009. *Teh Merah/ Rosella*. <http://fik.ums.ac.id> (11 Oktober 2009)
- Faridah, D.N. 2008. Kualitas Rosela Dapat Diukur dari Warna Merah Seduhannya. <http://thibbunnabawl.wordpress.com/2008/04/10/kualitas-rosela-bisa-diukur-dari-warna-merah-seduhannya/> (11 Oktober 2009)
- Farombi, E.O., Ige, O.O. 2007. Hypolipidemic and Antioxidant effects of ethanolic extract from dried calyx of Hibiscus sabdariffa in alloxan-induced diabetic rats. http://pt.wkhealth.com/pt/re/fncp/abstract.00003837_200712000_00005.htm;jsession=Kjyh3pTw5hzMYxs87nJ25y7sS5j49wi1Hvh1pM1w45yR GbpL2zLW!-793513949!181195629!8091!-1 (11 Oktober 2009)
- Ganong W.F. 2003. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Edisi 21. Penerjemah: M. Djauhari Widjajakusumah. Jakarta: EGC
- Guyton A. C., Hall J. E. 1997. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Edisi 9. Penerjemah: Irawati Setawan. Jakarta: EGC

- Hardiman, D. 2006. Meeting to day's standards for glycaemic control: fixed dose combination approach. Dalam: *Kumpulan Makalah Lengkap "The Indonesian Challenge In Endocrinology Year 2006: Treating To Multiple Targets"*. Solo: UNS Press
- Henry J. B., Howanitz J. H. 1996. Carbohydrate. In: Henry J. B. *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. Philadelphia: W B Saunders Company, p: 175
- Hirunpanich, V., Utaipat A, Noppawan, P. M., Nuntavan, B., Hitoshi, S., Angkana, H., Chuthamane, S. 2005. Antioxidant effect of aqueous extracts from dried calyx of *Hibiscus sabdariffa linn* (roselle) in vitro using rat low-density lipoprotein (LDL). *Bio. Pharm. Bull.* 28(3): 481-484
- I Wayan, S. 2004. Pemanfaatan obat penurun panas oleh masyarakat Angkah, Tabanan Bali, dalam *Prosiding Seminar Nasional XXV Tumbuhan Obat Indonesia*. Tawangmangu: Pokjanas
- Imono A.D., dan Nurlaila. 1989. *Obat Tradisional dan Fitoterapi Uji Toksikologi*. Yogyakarta: Fakultas Farmasi UGM. Hal: 4-11
- Ivorra, M. D. 2008. A Review of Natural Product and Plants as Potential Antidiabetic. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2693840> (10 Oktober 2009)
- Lucie W., B. Dzulkarnain, Sa'roni. 1997. Tanaman obat untuk diabetes mellitus. *Cermin Dunia Kedokteran*. 116: 53-60
- Mangkoewidjojo, 1988. *Pemeliharaan, Pembiakan, dan Penggunaan Hewan Percobaan di Daerah Tropis*. UI Press, hal: 37-38
- Mansjoer, A., dkk. 2000. *Kapita Selekta Kedokteran*. Edisi 3. Jakarta: Media Aesculapius
- Mardiah., Sawarni, H., R. W. Ashadi., A. Rahayu. 2009. *Budi Daya dan Pengolahan Rosela si Merah Segudang Manfaat*. Cetakan 1. Jakarta: Agromedia Pustaka
- Maryani, H. dan Kristiana, L. 2005. *Khasiat dan Manfaat Rosela*. Jakarta: PT. Agromedia Pustaka. Hal: 3-7, 25-30
- Maryanto dan Fatimah. 2004. Pengaruh pemberian jambu biji (*Psidium guajava* L.) pada lipidemia serum tikus (Sprague Dawley) hiperkolesterolemia. *Media Medika Indonesia*. 39: 105-111

- Murray R. K., Granner D. K., Mayes P. A., Rodwell V. W. 2003. *Biokimia Harper*. Edisi 25. Penerjemah: Andi Hartoko. Jakarta: EGC
- Mycek M. J., Harvey R. A., Champe P. C. 2001 *Insulin dan obat-obat Hipoglikemik Oral*. Edisi 2. Penerjemah: Azwar Agoes. Jakarta: Widya Medika, pp: 259-65
- Ngatidjan. 1991. *Petunjuk Laboratorium Metode Laboratorium dalam Toksikologi*. Yogyakarta: Pusat Antar Universitas Bioteknologi UGM. Hal: 94-152
- Ogundipe, O.O., Moody, J.O., Akiyemi, T.o., Raman, A. 2003 Hypoglycemic potentials of methanolic extracts of selected plant foods in alloxanized mice. <http://www.springerlink.com/content/jp87971655n3m53u/> (10 Oktober 2009)
- Priyanto, Dwi. 2009. *Mandiri Belajar SPSS (Statistic Product and Service Solution) untuk Analisis Data dan Uji Statistik Bagi Mahasiswa dan Umum*, Cet. 3. Yogyakarta: MediaKom
- Reindi. 2009. <http://www.warungedukasi.co.cc/2009/02/rosella-sebagai-zat-anti-oksidan.html> (20 Oktober 2009)
- Rubenstein D., Wayne D., Bradley J. 2007. *Lecture Notes Kedokteran Klinis*. Jakarta: Penerbit Erlangga
- Sacher R. A., Mc Pherson R. A. 2004. *Tinjauan Klinis Hasil Pemeriksaan Laboratorium*. Edisi II. Penerjemah: Brahm Pendit, Dewi Wulandari. Jakarta: EGC, p: 508
- Santoso, B. 1993. *Buku Pegangan Kuliah: Ilmu penyakit dalam I seri penyakit endokrin dan metabolik*. Universitas Sebelas Maret Surakarta
- Sartono. 1996. *Apa Yang Sebaiknya Anda Ketahui Tentang Obat-Obatan Bebas dan Bebas Terbatas*. Jakarta: PT. Gramedia Pustaka Utama
- Sheidel C. 2001. *Basic Concept in Physiology: A Student's Survival Guide*. New York: Mc Graw Hill, pp: 185-7
- Sherwood L. 1996. *Fisiologi Manusia dari Sel-ke Sel*. Edisi 2. Penerjemah: Brahm U. Pendit. Jakarta: EGC, p: 669
- Soegondo, S., P. Soewondo, I. Subekti, M. Oemardi, G. Semiardji dan S. Soebardi. 2002. *Petunjuk Praktis: Pengelolaan Diabetes Mellitus Tipe 2*. Jakarta: PB Perkeni. v,vii.

- Subroto, A. 2006. *Ramuan Herbal untuk Diabetes Melitus*. Jakarta: Penebar Swadaya
- Suharmiati. 2003. Pengujian bioaktivitas anti diabetes mellitus tumbuhan obat. *Cermin Dunia Kedokteran*. 140-8
- Szkuldelski T. 2001. *The Mechanism of Alloxan and Streptozotocin Action in β cells of The Rat Pancreas*. *Physiol. Res.* 50: 536-546
- Tony H., B. Suharto. 2005. Insulin, glukagon dan antidiabetik oral. Dalam: Sulistia G. Ganiswara. *Farmakologi dan Terapi*. Edisi 4. Jakarta: Bagian Farmakologi Universitas Indonesia, pp: 467-81
- Voigt, R. 1994. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*. Edisi IV. Yogyakarta: UGM Press, pp: 563-72
- Wikipedia. 2009. *Roselle*. www. [http://en.wikipedia.org/wiki/Roselle_\(plant\)](http://en.wikipedia.org/wiki/Roselle_(plant)) (10 Oktober 2009)
- Wijayakusuma, H. 2002. *Tumbuhan Berkhasiat Obat: Rempah, Rimpang dan Umbi*. Jakarta: Milenia Populer
- Wijayakusuma, H. 2008. *Ramuan Herbal Penurun Kolesterol*. Jakarta: Pustaka Bunda