

**PENGARUH KOMBINASI METFORMIN DAN
EKSTRAK BIJI PETAI CINA TERHADAP
PENURUNAN KADAR TRIGLISERIDA TIKUS
YANG DIINDUKSI STREPTOZOTOCIN-
NICOTINAMIDE**

KARYA TULIS ILMIAH

Untuk Memenuhi Sebagian Syarat
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran
Pada Fakultas Kedokteran
Universitas Kristen Duta Wacana



Disusun oleh

AJI PANGESTU JATI

41140092

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS KRISTEN DUTA WACANA
YOGYAKARTA**

2018

LEMBAR PENGESAHAN

Skripsi dengan judul:

**PENGARUH KOMBINASI METFORMIN DAN EKSTRAK BIJI PETAI
CINA TERHADAP PENURUNAN KADAR TRIGLISERIDA TIKUS
YANG DIINDUKSI STREPTOZOTOCIN-NICOTINAMIDE**

Telah diajukan dan dipertahankan oleh:

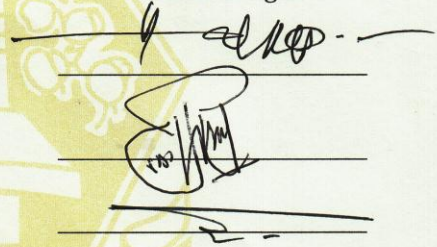
**AJI PANGESTU JATI
41140092**

dalam Ujian Skripsi Program Pendidikan Dokter
Fakultas Kedokteran
Universitas Kristen Duta Wacana
dan dinyatakan **DITERIMA**
untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran pada tanggal 12 Januari 2018

Nama Dosen

Tanda Tangan

1. dr. Sulanto Saleh Danu R., MD Sp.FK :
(Dosen Pembimbing I)
2. Dr. dr. Y. Nining Sri W., Sp.PK :
(Dosen Pembimbing II)
3. dr. Sapto Priatmo, Sp.PD :
(Dosen Penguji)



Yogyakarta, 18 Januari 2018

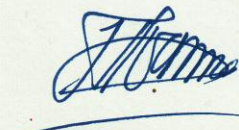
Disahkan Oleh :

Dekan,

Wakil Dekan I bidang Akademik



Prof. dr. Jonathan Willy Sigian, Sp.PA



dr. Yanti Ivana, M.Sc

LEMBAR PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Saya menyatakan bahwa sesungguhnya skripsi dengan judul:

**PENGARUH KOMBINASI METFORMIN DAN EKSTRAK BIJI PETAI
CINA TERHADAP PENURUNAN KADAR TRIGLISERIDA TIKUS
YANG DIINDUKSI STREPTOZOTOCIN-NICOTINAMIDE**

Yang saya kerjakan untuk melengkapi sebagian syarat untuk menjadi Sarjana pada Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana Yogyakarta adalah bukan hasil tiruan atau duplikasi dari karya tulis pihak lain di Perguruan Tinggi atau Instansi manapun kecuali bagian yang sumber informasinya sudah dicantumkan sebagaimana mestinya.

Jika dikemudian hari didapati bahwa hasil skripsi ini adalah hasil plagiasi atau tiruan dari karya pihak lain, maka saya bersedia dikenakan sanksi yakni pencabutan gelar saya.

Yogyakarta, 18 Januari 2018



(AJI PANGESTU JATI)

41140092

LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Sebagai mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana yang bertanda tangan dibawah ini, saya:

Nama : **Aji Pangestu Jati**

NIM : **41140092**

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Kristen Duta Wacana Hak Bebas Royalti Non Eksklusif (*Non Exclusive Royalty-Free Right*), atas karya ilmiah saya yang berjudul :

PENGARUH KOMBINASI METFORMIN DAN EKSTRAK BIJI PETAI CINA TERHADAP PENURUNAN KADAR TRIGLISERIDA TIKUS YANG DIINDUKSI STREPTOZOTOCIN-NICOTINAMIDE

Dengan Hak Royalti Non Eksklusif ini, Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan Karya Tulis Ilmiah selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Yogyakarta, 12 Januari 2018

Yang menyatakan,

AJI PANGESTU JATI

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Tuhan Yesus Kristus untuk segala berkat, kemurahan, kekuatan, penyertaan, dan kasih-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah yang berjudul “ Pengaruh Kombinasi Metformin dan Ekstrak Biji Petai Cina Terhadap Penurunan Kadar Trigliserida Tikus yang Diinduksi Streptozotocin-Nicotinamide”. Penulisan Karya Tulis Ilmiah ini dimaksudkan untuk memenuhi sebagian syarat memperoleh gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana. Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan Karya Tulis Ilmiah banyak mengalami kendala, namun berkat dukungan dari berbagai pihak membuat penulis mampu menghadapi kendala tersebut dan menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah dengan sebaik mungkin. Untuk itu, penulis menyampaikan ungkapan terimakasih yang sedalam-dalamnya kepada :

1. Prof. dr. Jonathan Willy Siagian, Sp. PA selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana, yang senantiasa memberikan izin serta mendengar keluhan dari penulis hingga terlaksananya penelitian ini.
2. Dr. Sulanto Saleh Danu, Sp. FK selaku dosen pembimbing I, yang telah memberikan izin penelitian, meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran, memberikan ilmu, membimbing dengan penuh kesabaran serta

memberikan motivasi selama penelitian hingga penyusunan karya tulis ilmiah.

3. Dr.dr. Ninig Sri W., Sp. PK selaku dosen pembimbing II, yang telah meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran, memberikan ilmu, membimbing dengan penuh kesabaran serta memberikan motivasi selama penelitian hingga penyusunan karya tulis ilmiah.
4. dr. Sapto Priatmo, Sp. PD selaku dosen penguji, yang telah bersedia menguji serta meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran, memberikan ilmu, masukan, dan kritik yang membangun selama penelitian hingga penyusunan karya tulis ilmiah.
5. Laboratorium Gizi Pusat Studi Pangan dan Gizi (PSPG) Universitas Gadjah Mada sebagai tempat terlaksananya penelitian ini, khususnya kepada Pak Yuli sebagai kepala Laboratorium Gizi beserta jajarannya yang telah memberikan izin, masukan, dan saran.
6. Dwi Riyatno dan Tabeta Sugiyarti selaku orang tua penulis untuk kesabaran, kasih, dukungan, doa, dan penghiburan dalam masa senang maupun sulit dalam penulisan karya tulis ilmiah ini.
7. Teman-teman yang paling dikasihi oleh penulis, Paviaanta Riwan Giovani, Yosh Briantito, Theofilus Himawan, David Rivaldo, dan Steven Setiawan Santoso yang senantiasa memberikan semangat dan dukungan pada penulis dalam menyelesaikan karya tulis ilmiah.
8. Dennis Ariel selaku adik KTB yang selalu memberikan dukungan dan semangat dalam menyusun Karya Tulis Ilmiah.

9. Paviaanta Riwan Giovani dan Rizeria Rengganis Ajeng U. P. selaku rekan penulis yang selalu mendukung, memberikan masukan, dan saran dalam penulisan karya tulis ilmiah.
10. Pihak-pihak lain yang sudah membantu penulis dalam penyusunan karya tulis ilmiah, yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Penulis sadar bahwa masih banyak kekurangan dalam karya tulis ilmiah ini. Penulis menerima saran, kritik, dan masukan terkait karya tulis ilmiah ini. Penulis berharap penelitian ini dapat berguna bagi kemajuan pelayanan kesehatan di Indonesia dan dapat dikembangkan agar lebih baik. Terima kasih.

Yogyakarta, 12 Januari 2018

Aji Pangestu Jati

DAFTAR ISI

| | |
|--|------|
| HALAMAN JUDUL | i |
| LEMBAR PENGESAHAN | ii |
| LEMBAR PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI | iii |
| LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI | iv |
| KATA PENGANTAR | v |
| DAFTAR ISI | viii |
| DAFTAR TABEL | xii |
| DAFTAR GAMBAR | xiii |
| DAFTAR LAMPIRAN | xiv |
| ABSTRAK | xv |
| ABSTRACT | xvi |
| BAB I PENDAHULUAN | 1 |
| 1.1. Latar Belakang Penelitian | 1 |
| 1.2. Masalah Penelitian | 5 |
| 1.3. Tujuan Penelitian | 5 |
| 1.3.1 Tujuan Umum..... | 5 |
| 1.3.2 Tujuan Khusus..... | 6 |
| 1.4. Manfaat Penelitian | 6 |
| 1.4.1 Manfaat Teoritis..... | 6 |
| 1.4.2 Tujuan Praktis..... | 6 |

| | |
|---|-----------|
| 1.5. Keaslian Penelitian | 7 |
| BAB II TINJAUAN PUSTAKA | 10 |
| 2.1. Tinjauan Pustaka | 10 |
| 2.1.1. Petai Cina | 10 |
| 2.1.2. Metformin | 16 |
| 2.1.3. Sinergisme dan Antagonisme | 17 |
| 2.1.4. Diabetes Melitus dan Trigliserida..... | 18 |
| 2.2. Landasan Teori | 18 |
| 2.3. Kerangka Konsep | 20 |
| 2.4. Hipotesis | 20 |
| BAB III METODE PENELITIAN | 21 |
| 3.1. Desain Penelitian | 21 |
| 3.2. Tempat dan Waktu Penelitian | 21 |
| 3.3. Rancangan Penelitian | 22 |
| 3.4. Populasi dan Sampling | 22 |
| 3.4.1. Populasi dan Sampling | 22 |
| 3.4.2. Kriteria Inklusi | 22 |
| 3.4.3. Kriteria Eksklusi..... | 23 |
| 3.5. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional | 23 |
| 3.5.1. Klasifikasi Variable..... | 23 |
| 3.5.2. Definisi Operasional..... | 24 |
| 3.6. Besar Sampel..... | 26 |

| | |
|---|-----------|
| 3.7. Alat dan Bahan | 28 |
| 3.7.1. Alat Penelitian | 28 |
| 3.7.2. Bahan Penelitian..... | 29 |
| 3.8. Pelaksanaan Penelitian | 29 |
| 3.8.1. Perlakuan Hewan Uji..... | 29 |
| 3.8.2. Pelaksanaan Perlakuan | 30 |
| 3.8.3. Pembuatan Ekstrak..... | 34 |
| 3.8.4. Perhitungan Dosis..... | 35 |
| 3.8.5. Pemeriksaan Trigliserida..... | 35 |
| 3.9. Analisis Data | 36 |
| 3.10. Etika Penelitian | 37 |
| 3.11. Jadwal Penelitian | 38 |
| BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN | 39 |
| 4.1. Hasil Penelitian | 39 |
| 4.2. Pembahasan..... | 43 |
| 4.3. Keterbatasan Penelitian..... | 46 |
| 4.3.1. Kesulitan Penelitian..... | 46 |
| 4.3.2. Kelemahan Penelitian..... | 46 |
| 4.3.3. Solusi Kesulitan dan Kelemahan Penelitian..... | 46 |
| BAB V KESIMPULAN DAN SARAN | 48 |
| 4.1. Kesimpulan..... | 48 |
| 4.2. Saran..... | 48 |

| | |
|-----------------------------|-----------|
| DAFTAR PUSTAKA | 50 |
| LAMPIRAN..... | 53 |

©UKDW

DAFTAR TABEL

| | | |
|-----------|--|----|
| TABEL 1. | Keaslian Penelitian | 7 |
| TABEL 2. | Jadwal Penelitian..... | 38 |
| TABEL 3. | Rata-rata kadar Trigliserida..... | 40 |
| TABEL 4. | <i>Test of Normality</i> | 41 |
| TABEL 5. | <i>Test of Homogeneity of Variance</i> | 41 |
| TABEL 6. | <i>Paired sample test</i> | 42 |
| TABEL 7. | <i>ANOVA</i> | 42 |
| TABEL 8. | <i>Multiple Comparisons</i> | 43 |
| TABEL 9. | Rata-rata kadar Trigliserida dan Glukosa..... | 56 |
| TABEL 10. | Kadar Trigliserida dan Glukosa Individual..... | 56 |
| TABEL 11. | <i>Multiple Comparisons</i> | 57 |
| TABEL 12. | <i>Paired Sample Statistic</i> | 58 |
| TABEL 13. | <i>Paired Sample Correlations</i> | 58 |

DAFTAR GAMBAR

| | | |
|-----------|---|----|
| GAMBAR 1 | Gambar <i>Leucaena Leucocephala</i> | 13 |
| GAMBAR 2 | Kerangka Konsep | 20 |
| GAMBAR 3 | Pelaksanaan Perlakuan..... | 33 |
| GAMBAR 4 | Grafik kadar Trigliserida..... | 40 |
| GAMBAR 5 | Ekstrak Petai Cina..... | 59 |
| GAMBAR 6 | Penimbangan Tikus..... | 59 |
| GAMBAR 7 | Intra Peritoneal..... | 59 |
| GAMBAR 8 | Pemberian secara i.p..... | 59 |
| GAMBAR 9 | Spektrofotometri..... | 60 |
| GAMBAR 10 | Pemberian Pakan dan Minum..... | 60 |

DAFTAR LAMPIRAN

| | | |
|------------|-----------------------------------|----|
| LAMPIRAN 1 | Keterangan Kelaikan Etik..... | 54 |
| LAMPIRAN 2 | Cara Pemeliharaan Hewan Coba..... | 55 |
| LAMPIRAN 3 | Lampiran Analisa Data..... | 56 |
| LAMPIRAN 4 | Lampiran Gambar | 59 |
| LAMPIRAN 5 | Daftar Riwayat Hidup..... | 61 |

©UKDW

**PENGARUH KOMBINASI METFORMIN DAN EKSTRAK BIJI PETAI
CINA TERHADAP PENURUNAN KADAR TRIGLISERIDA TIKUS
YANG DIINDUKSI STREPTOZOTOCIN-NICOTINAMIDE**

Aji Pangestu Jati, Sulanto Saleh Danu, Nining Sri Wuryaningsih

Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana Yogyakarta

Korespondensi: Sulanto Saleh Danu, Fakultas Kedokteran Universitas Kristen
Duta Wacana, Jl. DR. Wahidin Sudirohusodo 5-25, Yogyakarta 55224, Indonesia
Email : penelitianfk@staff.ukdw.ac.id

ABSTRAK

Pendahuluan :Studi menunjukkan prevalensi penderita diabetes mellitus dengan peningkatan kadar trigliserida sebanyak 56,1% dari 171 pasien. Peningkatan kadar trigliserida pada diabetes melitus dapat meningkatkan resiko terjadinya penyakit jantung koroner. Metformin pada perkembangan penelitian terbukti dapat menurunkan kadar trigliserida dalam darah melalui pembersihan *Brown Adipose Tissue* (BAT). Penelitian menunjukkan ekstrak petai cina memiliki potensi dalam menurunkan kadar trigliserida dalam darah karena kandungan yang dimiliki yaitu tanin, flavonoid, dan galaktomannan.

Tujuan :Penelitian ini memiliki tujuan untuk melihat efek sinergisme pada kedua bahan dalam menurunkan kadar trigliserida.

Metode :Penelitian eksperimental murni dengan metode *pre-posttest*. Subjek penelitian 24 ekor tikus Wistar yang diinduksi *Streptozotocin-Nicotinamide* dan 6 ekor sebagai kontrol pada hari ke- 0, 7, 14 akan dihitung kadar trigliserida menggunakan spektrofotometer. Hasil akan dianalisa menggunakan *ANOVA*, *paired t-test*, dan *post-hoc*.

Hasil :Penurunan kadar trigliserida signifikan pada setiap kelompok perlakuan yang diberikan *monotherapy* maupun kombinasi dengan $p < 0,05$ dan untuk mengetahui kelompok yang memiliki penurunan terbaik digunakan *post-hoc*. *Post-hoc* menunjukkan bahwa pemberian kombinasi (*mean difference* K+ dan P3= 50.29) lebih baik menurunkan kadar trigliserida dibandingkan Metformin (*mean difference* K+ dan P2 = 39.26) dan ekstrak petai cina (*mean difference* K+ dan P1 = 24.43) dengan $p < 0,05$. *Mean difference* K+ dan P3= 50.29 menunjukkan sifat sinergisme aditif pada kombinasi Metformin dan ekstrak petai cina.

Kesimpulan :Kombinasi Metformin dan ekstrak petai cina dapat menurunkan kadar trigliserida dengan cara sinergisme secara aditif.

Kata kunci : Trigliserida, Metformin, Ekstrak Petai Cina, sinergisme, aditif

**THE COMBINATION EFFECT OF METFORMIN AND PETAI CINA
EXTRACT TO DECREASE TRIGLYCERIDE LEVEL IN RAT INDUCED
BY STREPTOZOTOCIN-NICOTINAMIDE**

Aji Pangestu Jati, Sulanto Saleh Danu, Nining Sri Wuryaningsih

Faculty of Medicine Universitas Kristen Duta Wacana Yogyakarta

Correspondence: Sulanto Saleh Danu, Fakultas Kedokteran Universitas Kristen
Duta Wacana, Jl. DR. Wahidin Sudirohusodo 5-25, Yogyakarta 55224, Indonesia
Email : penelitianfk@staff.ukdw.ac.id

ABSTRACT

Introduction : Studies show the prevalence of people with diabetes mellitus with an increase in triglyceride levels of 56.1% of 171 patients. Increased triglyceride levels in diabetes mellitus may increase the risk of coronary heart disease. Metformin on the development of research proved to lower blood triglyceride levels through the cleaning of Brown Adipose Tissue (BAT). Research shows that “petai cina” extract has the potential to decrease triglyceride levels in the blood because of the content of tannins, flavonoids, and galactomannan.

Objective: This study has the aim to see the effect of synergism on both materials in lowering triglyceride levels.

Method : Pure experimental research with pre-posttest method. Research subjects of 24 Wistar rats induced by Streptozotocin-Nicotinamide and 6 Wistar rats as controls and at days 0, 7, 14 triglyceride levels will be calculated using the spectrophotometer. The results will be analyzed using ANOVA, paired t-test, and post-hoc.

Result : Significant decrease of triglyceride level in each treatment group given monotherapy or combination with $p < 0,05$ and to determine which group have the best decrease, post-hoc will be used. Post-hoc shows that the combination of K + and P3 = 50.29 is better to lower triglyceride levels than Metformin (mean difference K + and P2 = 39.26) and “petai cina” extract (mean difference K + and P1 = 24.43) with $p < 0, 05$. The mean difference of K + and P3 = 50.29 shows the additive synergistic nature of the combination of metformin and “petai cina” extract.

Conclusion : The combination of Metformin and “petai cina” extract can lower triglyceride levels by means of additive synergism.

Keyword : Triglyceride, Metformin, Petai Cina, synergism, aditif

**PENGARUH KOMBINASI METFORMIN DAN EKSTRAK BIJI PETAI
CINA TERHADAP PENURUNAN KADAR TRIGLISERIDA TIKUS
YANG DIINDUKSI STREPTOZOTOCIN-NICOTINAMIDE**

Aji Pangestu Jati, Sulanto Saleh Danu, Nining Sri Wuryaningsih

Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana Yogyakarta

Korespondensi: Sulanto Saleh Danu, Fakultas Kedokteran Universitas Kristen
Duta Wacana, Jl. DR. Wahidin Sudirohusodo 5-25, Yogyakarta 55224, Indonesia
Email : penelitianfk@staff.ukdw.ac.id

ABSTRAK

Pendahuluan :Studi menunjukkan prevalensi penderita diabetes mellitus dengan peningkatan kadar trigliserida sebanyak 56,1% dari 171 pasien. Peningkatan kadar trigliserida pada diabetes melitus dapat meningkatkan resiko terjadinya penyakit jantung koroner. Metformin pada perkembangan penelitian terbukti dapat menurunkan kadar trigliserida dalam darah melalui pembersihan *Brown Adipose Tissue* (BAT). Penelitian menunjukkan ekstrak petai cina memiliki potensi dalam menurunkan kadar trigliserida dalam darah karena kandungan yang dimiliki yaitu tanin, flavonoid, dan galaktomannan.

Tujuan :Penelitian ini memiliki tujuan untuk melihat efek sinergisme pada kedua bahan dalam menurunkan kadar trigliserida.

Metode :Penelitian eksperimental murni dengan metode *pre-posttest*. Subjek penelitian 24 ekor tikus Wistar yang diinduksi *Streptozotocin-Nicotinamide* dan 6 ekor sebagai kontrol pada hari ke- 0, 7, 14 akan dihitung kadar trigliserida menggunakan spektrofotometer. Hasil akan dianalisa menggunakan *ANOVA*, *paired t-test*, dan *post-hoc*.

Hasil :Penurunan kadar trigliserida signifikan pada setiap kelompok perlakuan yang diberikan *monotherapy* maupun kombinasi dengan $p < 0,05$ dan untuk mengetahui kelompok yang memiliki penurunan terbaik digunakan *post-hoc*. *Post-hoc* menunjukkan bahwa pemberian kombinasi (*mean difference* K+ dan P3= 50.29) lebih baik menurunkan kadar trigliserida dibandingkan Metformin (*mean difference* K+ dan P2 = 39.26) dan ekstrak petai cina (*mean difference* K+ dan P1 = 24.43) dengan $p < 0,05$. *Mean difference* K+ dan P3= 50.29 menunjukkan sifat sinergisme aditif pada kombinasi Metformin dan ekstrak petai cina.

Kesimpulan :Kombinasi Metformin dan ekstrak petai cina dapat menurunkan kadar trigliserida dengan cara sinergisme secara aditif.

Kata kunci : Trigliserida, Metformin, Ekstrak Petai Cina, sinergisme, aditif

**THE COMBINATION EFFECT OF METFORMIN AND PETAI CINA
EXTRACT TO DECREASE TRIGLYCERIDE LEVEL IN RAT INDUCED
BY STREPTOZOTOCIN-NICOTINAMIDE**

Aji Pangestu Jati, Sulanto Saleh Danu, Nining Sri Wuryaningsih

Faculty of Medicine Universitas Kristen Duta Wacana Yogyakarta

Correspondence: Sulanto Saleh Danu, Fakultas Kedokteran Universitas Kristen
Duta Wacana, Jl. DR. Wahidin Sudirohusodo 5-25, Yogyakarta 55224, Indonesia
Email : penelitianfk@staff.ukdw.ac.id

ABSTRACT

Introduction : Studies show the prevalence of people with diabetes mellitus with an increase in triglyceride levels of 56.1% of 171 patients. Increased triglyceride levels in diabetes mellitus may increase the risk of coronary heart disease. Metformin on the development of research proved to lower blood triglyceride levels through the cleaning of Brown Adipose Tissue (BAT). Research shows that “petai cina” extract has the potential to decrease triglyceride levels in the blood because of the content of tannins, flavonoids, and galactomannan.

Objective: This study has the aim to see the effect of synergism on both materials in lowering triglyceride levels.

Method : Pure experimental research with pre-posttest method. Research subjects of 24 Wistar rats induced by Streptozotocin-Nicotinamide and 6 Wistar rats as controls and at days 0, 7, 14 triglyceride levels will be calculated using the spectrophotometer. The results will be analyzed using ANOVA, paired t-test, and post-hoc.

Result : Significant decrease of triglyceride level in each treatment group given monotherapy or combination with $p < 0,05$ and to determine which group have the best decrease, post-hoc will be used. Post-hoc shows that the combination of K + and P3 = 50.29 is better to lower triglyceride levels than Metformin (mean difference K + and P2 = 39.26) and “petai cina” extract (mean difference K + and P1 = 24.43) with $p < 0, 05$. The mean difference of K + and P3 = 50.29 shows the additive synergistic nature of the combination of metformin and “petai cina” extract.

Conclusion : The combination of Metformin and “petai cina” extract can lower triglyceride levels by means of additive synergism.

Keyword : Triglyceride, Metformin, Petai Cina, synergism, aditif

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Penelitian

Tubuh manusia memiliki berbagai jenis metabolisme seperti metabolisme lemak, metabolisme glukosa, dan metabolisme protein. Metabolisme sendiri merupakan suatu gambaran mengenai interkonversi senyawa kimia di dalam tubuh yang dibagi menjadi tiga golongan yaitu anabolik, katabolik, dan amfibolik (K. Murray *et.al.*, 2009). Ketiga jalur tersebut memiliki peranan penting dalam tubuh manusia agar tubuh dapat menjalankan fungsi fisiologisnya dengan baik. Terganggunya salah satu dari metabolisme tersebut dapat menyebabkan metabolisme dari senyawa lainnya turut terganggu salah satunya terjadi pada keadaan Diabetes Melitus (DM). Diabetes melitus merupakan salah satu penyakit yang tergolong dalam penyakit kronis yang disebabkan karena tiga hal yang pertama karena rusaknya sel beta pankreas yang menjurus pada keadaan defisiensi insulin absolut disebut sebagai diabetes tipe pertama, yang kedua karena defek sekresi insulin disertai resistensi insulin yang disebut juga sebagai diabetes tipe kedua, dan yang ketiga adalah diabetes melitus tipe lain (Adi Soelistijo *et al.*, 2015).

Pada tahun 2014, menurut *World Health Organization* (WHO) terjadi peningkatan penderita diabetes melitus di dunia hingga empat kali dari jumlah penderita diabetes pada tahun 1980 terutama pada daerah dengan penghasilan

menengah kebawah (WHO, 2017). Data yang telah disampaikan oleh WHO tersebut dapat menjadi acuan bahwa pada tahun berikutnya akan terjadi peningkatan dengan jumlah lebih besar dikarenakan perubahan gaya hidup yang membuat manusia memiliki aktifitas yang jauh lebih sedikit akibat modernisasi. Peningkatan jumlah penderita diabetes melitus diperkirakan juga meningkatkan jumlah penderita penyakit degeneratif lainnya seperti Penyakit Jantung Koroner (PJK), hipertensi, hiperlipidemia, dan penyakit degeneratif lainnya (WHO, 2017). Di Indonesia, negara yang termasuk kedalam negara berkembang memiliki gambaran yang serupa dengan apa yang digambarkan oleh WHO. Pada tahun 2014, Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) melakukan penelitian yang menunjukkan bahwa jumlah penderita diabetes melitus meningkat hingga dua kalinya dari tahun 2013 (Kementerian Kesehatan RI, 2014).

Studi menunjukkan prevalensi penderita diabetes mellitus dengan peningkatan kadar trigliserida sebanyak 56,1% dari 171 pasien (Pandya *et al.*, 2012). Perubahan kadar trigliserida merupakan suatu gambaran klinis dari diabetes melitus, keadaan tersebut terjadi akibat perubahan kadar maupun sensitivitas insulin. Keadaan diabetes melitus dapat menimbulkan abnormalitas pada profil lipid secara kualitatif, kuantitatif, dan kinetik (Verges, 2015). Salah satu kriteria dari keadaan tersebut adalah kenaikan kadar trigliserida ≥ 150 mg/dl (≥ 1.70 mol/l) (Tirosh *et.al.*, 2008). Abnormalitas dari ketiga komponen tersebut akan menyebabkan proses pembentukan plak pada pembuluh darah atau yang sering disebut aterosklerosis.

Pengobatan diabetes melitus memiliki berbagai variasi salah satunya adalah secara peroral maupun dengan injeksi. Pada pengobatan secara peroral terdapat pembagian menjadi golongan *biguanide*, *sulfonylurea*, *meglitinide*, *thiazolidinedione* (TZD), *dipeptyl peptidase 4 inhibitor* (DPP-IV inhibitor), *sodium-glukosa cotransporter* (SGLT2) inhibitor, dan *α -glucosidase inhibitor* (Chaudhury *et al.*, 2017). Pengobatan secara injeksi menggunakan injeksi insulin secara subkutan. Obat lini pertama yang sering digunakan saat ini adalah golongan biguanid dengan nama Metformin. Metformin adalah satu-satunya golongan biguanid yang masih beredar luas dipasaran tanpa ada batasan. Penggunaan metformin yang pada awalnya dimaksudkan untuk meningkatkan sensitifitas insulin pada penelitian terbaru menunjukkan metformin juga dapat menurunkan kadar trigliserida dalam darah dengan menurunkan kadar *Very Low Density Lipoprotein- Trigliserida* (VLDL-TG) dan meningkatkan kadar *High Density Lipoprotein* (HDL). Mekanisme kerja dari metformin dalam menurunkan kadar VLDL-TG tidak berpengaruh pada produksi VLDL-TG dalam hati, komposisi partikel *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL), dan komposisi lemak hati melainkan melalui peningkatan *clearance* dari partikel *VLDL-like emulsion* menjadi *brown adipose tissue* (BAT) (Geerling *et al.*, 2013). Selain peningkatan *clearance* dari partikel *VLDL-like emulsion* menjadi *brown adipose tissue* (BAT), pemilihan metformin dikarenakan pada keadaan DM peningkatan kadar glukosa disertai dengan peningkatan kadar trigliserida. Penurunan kadar glukosa pada

pemberian metformin dan peningkatan sensitivitas insulin akan dapat menurunkan kadar trigliserida.

Pemilihan biji petai cina (*Leucaena leucocephala*) sebagai pengendali kadar trigliserida dalam darah dikarenakan pada biji petai cina didapati zat aktif yang berupa tanin, flavonoid, dan galaktomanan (Lim, 2012). Ketiga zat aktif tersebut memiliki kerja yang berbeda dalam mengendalikan kadar trigliserida. Tanin bekerja dalam menurunkan kadar trigliserida dan glukosa dengan cara menurunkan absorpsi nutrisi, menurunkan keinginan untuk makan, induksi regenerasi dari sel beta pankreas yang merupakan penghasil insulin, bekerja secara langsung pada sel adiposa dengan meningkatkan aktivitas insulin, dan kombinasi dari tanin dan flavanoid dapat menurunkan kadar kolesterol plasma (Kumari and Jain, 2012). Flavonoid yang terdapat pada biji petai cina dapat menurunkan kadar trigliserida dengan cara eliminasi dari radikal bebas yang efektif dan memblok produksi dari *Nicotinamide Adenin Dinucleotide Phosphate* 450 (NADPH-sitokrom 450) yang bersifat sebagai *Reactive Oxygen Species* (ROS) (Nanescu *et.al*, 2011). Penurunan kadar radikal bebas dapat mengembalikan proses hidrolisis dari trigliserida yang terganggu sebelumnya. Galaktomanan pada biji petai cina memiliki sifat stimulan insulin pada sel beta pankreas yang tersisa maupun yang telah melakukan proses regenerasi (J.M. Al-Fartosy, 2015).

Sifat sinergis antar obat adalah keadaan ketika dua obat atau lebih dapat meningkatkan kemanjuran dari obat tersebut dan merupakan target utama dari kombinasi, sedangkan pada sifat antagonis obat adalah keadaan ketika dua obat

atau lebih dapat menurunkan kemanjuran maupun menimbulkan interaksi obat yang tidak diharapkan (Yin *et.al.*, 2014). Konsep sinergisme dapat juga dilihat apakah suatu zat tersebut memiliki sifat potensiasi atau aditif. Potensiasi merupakan keadaan apabila suatu zat bila diberikan bersamaan dengan zat lain efek yang dihasilkan lebih besar dari jumlah kedua zat diberikan secara terpisah, sedangkan aditif merupakan keadaan apabila suatu zat jika diberikan bersamaan dengan zat lain efek yang dihasilkan sama dengan jumlah efek zat tersebut diberikan secara terpisah.

1.2 Masalah penelitian

Dari uraian latar belakang di atas timbul suatu permasalahan : Apakah terdapat efek sinergisme antara kombinasi Metformin dan Ekstrak Petai Cina dalam menurunkan kadar trigliserida pada tikus yang diinduksi *streptozotocin-nicotinamide*?

1.3 Tujuan penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk melihat apakah terdapat pengaruh kombinasi antara Metformin dan Ekstrak Petai Cina terhadap kadar trigliserida pada tikus yang diinduksi *streptozotocin-nicotinamide*.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Melihat penurunan kadar trigliserida dalam darah tikus pada pengobatan monoterapi dan terapi kombinasi metformin dengan ekstrak petai cina.
- b. Mengetahui efek sinergisme pada kombinasi antara Metformin dan ekstrak biji petai cina pada tikus yang diinduksi dengan streptocotozin-nicotinamide.
- c. Melihat efek aditif atau potensiasi yang ditimbulkan pada kombinasi antara Metformin dan ekstrak biji petai cina pada tikus yang diinduksi *streptozotocin-nicotinamide*.

1.4 Manfaat penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

- a. Menambah wawasan dan pengetahuan mengenai efek kombinasi Metformin dan ekstrak biji petai cina dalam menurunkan kadar trigliserida pada penderita diabetes melitus.
- b. Sebagai bahan pertimbangan sebagai pengobatan kombinasi antara Metormin dengan ekstrak biji petai cina pada penderita diabetes melitus dengan hipertrigliserida.

1.4.2 Manfaat Praktis

- a. Memperkenalkan terapi kombinasi antara Metformin dan ekstrak biji petai cina sebagai kombinasi yang dapat menurunkan gula

darah dan menurunkan kadar trigliserida pada penderita diabetes melitus.

b. Meningkatkan potensi pada petai cina yang banyak terdapat tumbuh dengan liar.

1.5 Keaslian penelitian

Tabel 1 Keaslian penelitian

| Peneliti | Judul | Metode | Hasil |
|---|---|--|---|
| Simanjuntak, D. dan Simanjuntak, P., 2006 | The Effects of <i>Leucaena leucocephala</i> (Imk) De Wit Seeds on Blood Sugar Levels: An Experimental Study | Eksperimental <i>Post test only control group design</i> | Terdapat adanya penurunan pada kadar glukosa darah, total kolesterol, dan trigliserida pada pemberian rutin <i>Leucaena leucocephala</i> . |
| Z GAD <i>et.al.</i> , 2010 | Pioglitazone Versus Metformin In Two Rat Models of Glucose Intolerance and Diabetes | Eksperimental <i>post-test only control group</i> | <ul style="list-style-type: none"> Diet tinggi minyak bunga matahari menyebabkan gangguan pada toleransi glukosa dan pada metabolisme karbohidrat melalui penurunan glukosa-6-fosfat |

| | | | |
|--|---|---|--|
| | | | <ul style="list-style-type: none"> • Pada tikus dengan diet tinggi lemak, metformin memiliki efek yang serupa dengan pioglitazone |
| Talubmook, C. dan Buddhakala, N., 2013 | Hypoglycemic and Hypolipidemic Properties of Leaf Extracts from <i>Phyllanthus acidus</i> (L.) Skeels., <i>Leucaena leucocephala</i> (Lam.) de Wit. and <i>Psidium guajava</i> (L.) in Streptozotocin Induced Diabetic Rats | Eksperimental <i>Post-test only control group design</i> | <ul style="list-style-type: none"> • Pemberian ekstrak dengan dosis 250 mg/kgBB kepada tikus selama 8 minggu bersifat hipoglikemik dan hipolipidemik dengan menurunkan kadar gula darah, kolesterol, trigliserida, dan LDL dan juga meningkatkan kadar serum insulin dan HDL. |
| Haris Harahap, F., 2014 | Efek Pemberian Ekstrak <i>Nigella Sativa</i> Terhadap Kadar Glukosa Darah dan Kolesterol Pada Tikus Diabetes Melitus yang Diinduksi dengan Streptozotocin | Eksperimental <i>pre-test and pos-test control group design</i> | <ul style="list-style-type: none"> • Pemberian ekstrak <i>Nigella sativa</i> dapat mempengaruhi kadar glukosa darah pada kelompok terapi |

| | | | | |
|---|---|-----|---|---|
| | | | | meskipun tidak mencapai kadar normal. |
| | | | | <ul style="list-style-type: none"> • Pemberian ekstrak <i>Nigella Sativa</i> mempengaruhi kadar kolesterol tikus <i>Sprague dawley</i> yang diinduksi strptozotocin. |
| Chowtivannakul, P. <i>et.al.</i> , 2016 | Antidiabetic and antioxidant activities of seed extract from <i>Leucaena leucocephala</i> (Lam.) de Wit | and | Eksperimental <i>pre-test and post-test control group design</i> dan <i>post-test only control group design</i> | Ekstrak biji <i>Leucaena leucocephala</i> dapat berfungsi sebagai antidiabetes dan antioksidan tanpa mempengaruhi fungsi hepar tetapi mempengaruhi fungsi ginjal. |

Pada penelitian sebelumnya telah ditemukan bahwa petai cina dapat berfungsi sebagai antidiabetes maupun antilipidemik serta kadar optimum pada petai cina telah diketahui. Penelitian ini memiliki perbedaan dengan penelitian sebelumnya dikarenakan pada penelitian ini menggunakan kombinasi dari metformin dan ekstrak petai cina dalam menurunkan kadar trigliserida.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

Berdasarkan hasil dan pembahasan dalam penelitian ini dapat disimpulkan bahwa:

1. Kombinasi ekstrak petai cina dan metformin terbukti menurunkan kadar trigliserida tikus yang diinduksi *streptozotocin-nicotinamide*.
2. Kombinasi ekstrak petai cina dan metformin terbukti bersinergis dalam menurunkan kadar trigliserida tikus yang diinduksi *streptozotocin-nicotinamide*.
3. Kombinasi ekstrak petai cina dan metformin terbukti bersinergis secara aditif dalam menurunkan kadar trigliserida tikus yang diinduksi *streptozotocin-nicotinamide*.

5.2. Saran

1. Perlu adanya pemeriksaan kadar insulin pada kombinasi ekstrak petai cina dan metformin.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut pada dosis letal dari kombinasi kedua obat dan efek sampingnya.
3. Perlu dilakukan penelitian menggunakan *first line* pengobatan hipertrigliserida dibandingkan kedua bahan.

4. Perlu dilakukan uji coba klinis terhadap efek kombinasi pada manusia.

©UKDW

DAFTAR PUSTAKA

- Adi Soelistijo, S., Novida, H., Rudijanto, A., Soewondo, P., Suastika, K., Manaf, A., Sanusi, H., Lindarto, D., Shahab, A., Pramono, B., Asri Langi, Y., Purnamasari, D., Nathalia Soetedjo, N., Ratna Saraswati, M., Pande Dwipayana, M., Yuwono, A., Sasiarini, L., W. Sucipto, K. and Zufry, H. (2015). *KONSENSUS PENGELOLAAN DAN PENCEGAHAN DIABETES MELITUS TIPE 2 DI INDONESIA 2015*. Jakarta: PB PERKENI.
- Aronson, J. (2009). *Meyler's side effects of endocrine and metabolic drugs*. Amsterdam: Elsevier.
- Centre for Agriculture and Biosciences International (2017). *Leucaena leucocephala (leucaena)*. Wallingford, UK: CAB Internasional.
- Charan, J. and Kantharia, N. (2013). How to calculate sample size in animal studies?. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*, 4(4), p.303.
- Chaudhury, A., Duvoor, C., Reddy Dendi, V., Kraleti, S., Chada, A., Ravilla, R., Marco, A., Shekhawat, N., Montales, M., Kuriakose, K., Sasapu, A., Beebe, A., Patil, N., Musham, C., Lohani, G. and Mirza, W. (2017). Clinical Review of Antidiabetic Drugs: Implications for Type 2 Diabetes Mellitus Management. *Frontiers in Endocrinology*, 8.
- Chowtivannakul, P., Srichaikul, B. and Talubmook, C. (2016). Antidiabetic and antioxidant activities of seed extract from *Leucaena leucocephala* (Lam.) de Wit. *Agriculture and Natural Resources*, 50(5), pp.357-361.
- Devi VN, M., VN, A. and Prasad P, N. (2013). Nutritive Value and Potential Uses of *Leucaena Leucocephala* as Biofuel – A Mini Review. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 4(1).
- G. Katzung, B., B. Masters, S. and J. Trevor, A. (2017). *Farmakologi Dasar & Klinik*. 12th ed. Jakarta: EGC.
- Geerling, J., Boon, M., van der Zon, G., van den Berg, S., van den Hoek, A., Lombes, M., Princen, H., Havekes, L., Rensen, P. and Guigas, B. (2013). Metformin Lowers Plasma Triglycerides by Promoting VLDL-Triglyceride Clearance by Brown Adipose Tissue in Mice. *Diabetes*, 63(3), pp.880-891.
- Ghasemi, A., Khalifi, S., & Jedi, S. (2014). *Streptozotocin-nicotinamide-induced rat model of type 2 diabetes (review)*. *Acta Physiologica Hungarica*, 101(4), 408-420. <http://dx.doi.org/10.1556/aphysiol.101.2014.4.2>
- Handa, S., Khanuja, S., Longo, G. and Rakesh, D. (2008). *Extraction technologies for medicinal and aromatic plants*. Trieste (Italy): Earth, Environmental and Marine Sciences and Technologies.

- Haris Harahap, F. (2014). Efek Pemberian Ekstrak Nigella Sativa Terhadap Kadar Glukosa Darah dan Kolesterol Pada Tikus Diabetes Melitus yang Diinduksi dengan Streptozotocin. Sarjana Kedokteran. Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah.
- J.M. Al-Fartosy, A. (2015). Protective Effect of Galactomannan Extracted from Iraqi Lycium Barbarum L. Fruits Against Alloxan-Induced Diabetes in Rats. *American Journal of Biochemistry and Biotechnology*, 11(2).
- K. Murray, R., K. Granner, D. and W. Rodwell, V. (2009). *Biokimia Harper*. 27th ed. Jakarta: EGC.
- Kementerian Kesehatan RI (2014). *Situasi dan Analisis Diabetes*. Jakarta Selatan: Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI.
- Kim, H. (2015). Statistical notes for clinical researchers:post-hocmultiple comparisons. *Restorative Dentistry & Endodontics*, 40(2), 172. <http://dx.doi.org/10.5395/rde.2015.40.2.172>
- Komisi Nasional Etik Penelitian Kesehatan (2006). *Pedoman Nasional Etik Penelitian Kesehatan*. Jakarta: Departemen Kesehatan RI.
- Kumar, V., K. Abbas, A. and C. Aster, J. (2013). *Buku Ajar Patologi Robbins*. 9th ed. Singapura: Elsevier.
- Kumari, M. and Jain, S. (2012). Tannin: An Antinutrient with Positive Effect to Manage Diabetes. *Research Journal of Recent Sciences*, 1(12).
- Lim, T. (2012). *Edible medicinal and non-medicinal plants*. Dordrecht: Springer, pp.754-762.
- Nanescu, S., Martu, S., Ciomaga³, G., Toma, V., Forna, D. and Foia, L. (2011). Dual Effects Of Flavonoids On Dyslipidemia and Periodontal Disease. *Romanian Journal of Oral Rehabilitation*, 3(4).
- Ngatidjan (2006). *Metode Laboratorium Dalam Toksikologi*. Yogyakarta: Bagian Farmakologi dan Toksikologi Fakultas Kedokteran UGM.
- Pandya, H., Lakhani, J., Dadhania, J. and Trivedi, A. (2012). The Prevalence and Pattern of Dyslipidemia among Type 2 Diabetic Patients at Rural Based Hospital in Gujarat, India. *Indian Journal of Clinical Practice*, 22(12).
- Pritchard, J., Bruno, P., Gilbert, L., Capron, K., Lauffenburger, D., & Hemann, M. (2012). Defining principles of combination drug mechanisms of action. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences*, 110(2), E170-E179. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1210419110>
- Sastroasmoro, S. and Ismael, S. (2014). *Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis*. 5th ed. Jakarta: Sagung Seto.

- Setiati, S., Alwi, I., W. Sudoyo, A., Simadibrata K, M., Setiyohadi, B. and Fahrial Syam, A. (2015). *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. 6th ed. Jakarta: Interna Publishing.
- Shelton, H. and Brewbaker, J. (1994). *2.1 Leucaena leucocephala - the Most Widely Used Forage Tree Legume*. [online] Fao.org. Available at: <http://www.fao.org/ag/agp/agpc/doc/publicat/gutt-shel/x5556e06.htm> [Accessed 8 Sep. 2017].
- Simanjuntak, D. and Simanjuntak, P. (2006). The Effects of *Leucaena leucocephala* (Imk) De Wit Seeds on Blood Sugar Levels: An Experimental Study. *International Journal of Science and Research*, 2(1), pp.49-52.
- Talubmook, C. and Buddhakala, N. (2013). Hypoglycemic and Hypolipidemic Properties of Leaf Extracts from *Phyllanthus acidus* (L.) Skeels., *Leucaena leucocephala* (Lam.) de Wit. and *Psidium guajava* (L.) in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *GSTF Journal of BioSciences (JBio) Volume 2 Number 2*, 2(2).
- Tirosh, A., Shai, I., Bitzur, R., Kochba, I., Tekes-Manova, D., Israeli, E., Shochat, T. and Rudich, A. (2008). Changes in Triglyceride Levels Over Time and Risk of Type 2 Diabetes in Young Men. *Diabetes Care*, 31(10), pp.2032-2037.
- Verges, B. (2015). Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we?. *Springer Diabetologia*. [online] Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4392164/> [Accessed 17 Sep. 2017].
- Vinayagam, R. and Xu, B. (2015). Antidiabetic properties of dietary flavonoids: a cellular mechanism review. *Nutrition & Metabolism*, 12(1).
- Walton, C. (2003). *Leucaena (Leucaena leucocephala) in Queensland*. Queensland: Department of Natural Resources and Mines.
- WHO. (2017). *Diabetes*. [online] Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/> [Accessed 11 Sep. 2017].
- Yin, N., Ma, W., Pei, J., Ouyang, Q., Tang, C. and Lai, L. (2014). Synergistic and Antagonistic Drug Combinations Depend on Network Topology. *PLoS ONE*, 9(4), p.e93960.
- Z Gad, M., A Ehssan, N., H Ghiet, M. and F Wahman, L. (2010). Pioglitazone Versus Metformin In Two Rat Models Of Glucose Intolerance and Diabetes. *Pak. J. Pharm. Sci.*, [online] 23(3), pp.305-312. Available at: https://www.researchgate.net/publication/44690954_Pioglitazone_versus_metformin_in_two_rat_models_of_glucose_intolerance_and_diabetes [Accessed 14 Sep. 2017].