



UNIVERSITAS INDONESIA

**EFEK HIPOGLIKEMIK KAPSUL SAMBILOTO
SEBAGAI TERAPI TAMBAHAN
PADA PENYANDANG DIABETES MELITUS TIPE 2**

TESIS

**NIZMAWARDINI YAMAN
1006787243**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAAN ALAM
DEPARTEMEN FARMASI
PROGRAM MAGISTER HERBAL
DEPOK
JULI 2012**



UNIVERSITAS INDONESIA

**EFEK HIPOGLIKEMIK KAPSUL SAMBILOTO
SEBAGAI TERAPI TAMBAHAN
PADA PENYANDANG DIABETES MELITUS TIPE 2**

TESIS

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Magister sains**

**NIZMAWARDINI YAMAN
1006787243**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAAN ALAM
DEPARTEMEN FARMASI
PROGRAM MAGISTER HERBAL
DEPOK
JULI 2012**

ii

SURAT PERNYATAAN BEBAS PLAGIARISME

Saya yang bertanda tangan di bawah ini dengan sebenar-benarnya menyatakan bahwa tesis ini saya susun tanpa tindakan plagiarisme sesuai dengan peraturan yang berlaku di Universitas Indonesia.

Jika dikemudian hari ternyata saya melakukan tindakan plagiarisme, saya akan bertanggungjawab sepenuhnya dan menerima sanksi yang dijatuhkan oleh Universitas Indonesia kepada saya.

Depok, 17 Juli 2012



Nizmawardini Yaman

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Tesis ini adalah hasil karya saya sendiri, dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : Nizmawardini Yaman

NPM : 1006787243

Tanda Tangan : 

Tanggal : 17 Juli 2012

HALAMAN PENGESAHAN

Tesis ini diajukan oleh :
Nama : Nizmawardini Yaman
NPM : 1006787243
Program Studi : Magister Herbal
Judul Tesis : Efek Hipoglikemik Kapsul Sambiloto Sebagai
Terapi Tambahan Pada Penyandang Diabetes Melitus
Tipe 2

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Magister Sains pada Program Studi Magister Herbal peminatan Herbal Medik, Departemen Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia

DEWAN PENGUJI


Ketua : Dra. Retnosari Andrajati, M.S., Ph.D., Apt. ()

Sekretaris : Dra. Azizahwati, MS., Apt. ()

Pembimbing I : Prof. Dr. Endang Hanani, Apt., MS. ()

Pembimbing II : Kolonel Dr. Djunaedi Ruray SpPD. ()

Penguji I : Dr. Husniah R.Th, MS, MKes, SpFK, SpAk(K). ()

Penguji II : Dra. Azizahwati, MS., Apt. ()

Ditetapkan di : Depok
Tanggal : 17 Juli 2012

KATA PENGANTAR/UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT, karena atas berkat dan rahmat-Nya, penulis dapat menyelesaikan tesis ini. Penulisan tesis ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Magister Sains pada Departemen Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia.

Penulis menyadari bahwa, tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, dari masa perkuliahan sampai pada penyusunan tesis ini, sangatlah sulit bagi penulis untuk menyelesaikan tesis ini. Oleh karena itu, penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Ibu Prof. Dr. Endang Hanani, Apt, MS selaku pembimbing pertama dan Bapak Dr Djunaidi Ruray Sp.PD selaku pembimbing kedua yang telah menyediakan waktu, tenaga, dan pikiran untuk mengarahkan saya dalam penyusunan tesis ini;
2. Ibu Dr. Yahdiana Harahap, MS, selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Indonesia yang telah memberikan kesempatan dan dukungan selama pendidikan di Fakultas Farmasi Universitas Indonesia.
3. Bapak Dr. Abdul Mun'im, M.Si., Apt., selaku Ketua Program Magister Herbal yang telah memberikan bimbingan dan bantuan selama saya menempuh pendidikan di Fakultas Farmasi Universitas Indonesia.
4. Bapak BrigJen (purn) Dr. Suptiyantoro, SpP. MARS yang telah memberikan kesempatan pendidikan dan dukungan penelitian ini.
5. Bapak BrigJen TNI Dr. Komaruddin Boenjamin SpU selaku Kepala RSPAD Gatot Soebroto Ditkesad telah memberikan ijin dan dukungan penelitian ini .
6. Dr Husniah R. Th. MS, MKes, SpFK, SpAk (K) dan Dra. Azizahwati MS , Apt selaku penguji atas pengetahuan, saran, dan ilmu yang telah diberikan.
7. Dra. Retnosari Andrajati, M.S., Ph.D., Apt dan. Dra. Azizahwati MS., Apt selaku ketua sidang dan sekretaris sidang atas saran dan pengetahuannya.

8. Ibu Dr. dr. Ernie H. P, MS dan Ibu dr. Setyawati Budiningsih MPH yang telah menyediakan waktu, tenaga serta mengarahkan saya selama penelitian ini.
9. Bapak dan Ibu Komite Riset, Litbang Pustaka, Poliklinik Penyakit Dalam, Instalasi Rawa Jalan, Instalasi Patologi Klinik beserta staf telah memberi ijin dan dukungan selama pelaksanaan penelitian ini.
10. Bapak dan Ibu staf pengajar dan karyawan serta rekan-rekan mahasiswa Program Magister Herbal Fakultas Farmasi Universitas Indonesia.
11. Ayahanda H.Rasyidin Almarhum dan Bunda Hj. Nizar Zein almarhumah telah mengajarkan saya rasa bersyukur atas kemudahan dan karunia yang dilimpahkan Allah swt
12. Bunda Hj. Nizwar Zein serta Bunda Hj. Hasnah serta adik-adik Ir. Rasdian Rasyidin dan Drs Rasfian Rasyidin yang senantiasa memberikan dukungan, kasih sayang, semangat dan doa selama penelitian.
13. Suami tercinta Ir. Firman Ardini Yaman serta anak-anakku tersayang Fakri Akbari Yaman S.Sos, Indira Maulani Widyastuti serta cucu tersayang Athysya Putri Nadifa dan Zesza Putri Rainadya yang selalu memberi semangat, kesejukan dan senantiasa mendoakan selama proses penelitian dan penyusunan penelitian ini.
14. Keponakan-keponakan Archi Karadane, Muhamad Koerniansyah Rasyidin SKom, Muhamad Irwansyah Rasyidin, Nikita Rasyidin yang telah membantu, mendukung dan memberi saran selama penelitian ini

Akhir kata, saya berharap Tuhan Yang Maha Esa berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu di dalam penelitian saya ini. Semoga tesis ini membawa manfaat bagi pengembangan ilmu.

Penulis

2012

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI
TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademik Universitas Indonesia, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Nizmawardini Yaman
NPM : 1006787243
Program Studi : Magister Herbal peminatan Herbal Medik
Departemen : Farmasi
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Jenis karya : Tesis
demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Indonesia Hak Bebas Royalti Noneksklusif (*Non-exclusive Royalty Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul :

**EFEK HIPOGLIKEMIK KAPSUL SAMBILOTO SEBAGAI TERAPI
TAMBAHAN PADA PENYANDANG DIABETES MELITUS TIPE 2**

beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalihmedia/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan memublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Depok
Pada tanggal : 17 Juli 2012

Yang menyatakan

(Nizmawardini Yaman)

viii

viii

(Nizmawardini Yaman)

Yang menyatakan

viii

ABSTRAK

Nama : Nizmawardini Yaman
Program Studi : Magister Herbal Peminatan Herbal Medik
Judul : Efek Hipoglikemik Kapsul Sambiloto Sebagai Terapi
Tambahan Pada Penyandang Diabetes Melitus Tipe 2

Sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees.) secara empiris telah digunakan sebagai obat alternatif untuk berbagai penyakit termasuk diabetes mellitus. Penelitian ini dilakukan untuk menganalisis efek hipoglikemik kapsul sambiloto sebagai terapi tambahan pada penyandang diabetes melitus tipe 2. *Double-blind randomized controlled trial cross-over desain* pada 34 subyek dibagi menjadi dua kelompok. Kelompok pertama sambiloto mendapat 2 kali 2 kapsul sehari selama 14 hari, dan kelompok kedua mendapat plasebo selama 14 hari. Kedua kelompok tetap menggunakan metformin sebagai terapi standar kemudian dievaluasi kadar glukosa darah pasca terapi 14 hari. Pada pemberian kapsul sambiloto selama 14 hari tampak penurunan kadar glukosa darah puasa lebih besar dibandingkan plasebo, tetapi tidak bermakna. Kapsul sambiloto bermakna menurunkan kadar glukosa darah 2 jam setelah makan. Kesimpulan: Kapsul sambiloto dapat menurunkan kadar glukosa darah namun bermakna secara statistik hanya 2 jam setelah makan .

Kata kunci : *Andrographis paniculata* Nees, diabetes melitus, hiperglikemik, metformin, sambiloto.

xvi + 102 halaman : 13 tabel, 17 diagram
Acuan : 87 (1994 – 2011)

ABSTRACT

Name : Nizmawardini Yaman
Study Program : Herbal Magister
Title : Hypoglycemic Effect of Sambiloto Capsules as Additional Therapy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees.) is empirically used as an alternative medicine for various diseases including diabetes mellitus, but the scientific evident for treatment in humans is still limited. This study analyze the effects of hypoglycemic sambiloto capsules as additional therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. Double-blind randomized controlled trial, cross-over design in 34 subjects who were divided into two groups. The first groups sambiloto received 2 capsules 2 times daily for 14 days, and the second groups received placebo for 14 days. Both groups kept taking metformin as standard therapy with an the evaluation of blood glucose levels on day 14. The results showed that administration of sambiloto capsules for 14 days, the blood glucose levels is greater compared to placebo but not significantly. Sambiloto capsules significantly reduced blood glucose 2 hours after eating. Conclusions: sambiloto capsules shown to reduced blood glucose levels, but statistically significant only in 2 hours after eating.

Key words : *Andrographis paniculata* Nees, diabetes mellitus, hyperglycemic, metformin, sambiloto.

xvi + 102 pages : 13 tables, 17 diagrams
Bibliography : 87 (1994 - 2011)

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN TESIS	ii
SURAT PERNYATAAN BEBAS PLAGIARISME.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS	iv
HALAMAN PENGESAHAN	v
KATA PENGANTAR/UCAPAN TERIMA KASIH	vi
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI	viii
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4.1 Tujuan Umum	4
1.4.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Hipotesis Penelitian.....	5
1.5 Manfaat Penelitian	5
2. TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Diabetes Melitus (DM)	6
2.1.1 Definisi DM	6
2.1.2 Patofisiologi DM.....	6
2.1.3 Kegagalan Fungsi Sel β Pankreas	8
2.1.4 Diagnosa DM	10
2.1.5 Pengelolaan DM.....	11
2.1.6 Membedakan Karakteristik DM.....	12
2.1.7 Pengelolaan DM yang Rasional	12
2.1.7.1 Edukasi	13
2.1.7.2. Terapi Nutrisi	13
2.1.7.3 Latihan Jasmani.....	13
2.1.7.4 Intervensi Farmakologis.....	13
2.1.8 Prinsip Penanganan DM.....	16
2.2 Tanaman Sambiloto	17
2.2.1. Gambaran Umum Sambiloto.....	17
2.2.2. Deskripsi Sambiloto	18
2.2.3. Klasifikasi dan tata nama	19

2.2.4. Kandungan Kimia dan Zat Aktif.....	19
2.2.5. Farmakokinetik.....	21
2.2.6. Farmakodinamik.....	22
2.2.7. Toksisitas.....	23
2.2.8. Standardisasi Ekstrak Sambiloto.....	25
2.2.9. Interaksi Obat.....	25
2.2.10. Efek Samping.....	25
2.2.11. Penelitian Sambiloto.....	25
2.2.12. Perkiraan Kesetaraan Dosis Interspecies.....	28
2.2.13. Pemakaian Kapsul Sambiloto dalam Penelitian.....	28
3. METODE PENELITIAN	29
3.1 Desain dan Jenis Penelitian.....	29
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	30
3.2.1 Tempat Penelitian.....	30
3.2.2 Waktu Penelitian.....	30
3.3 Populasi dan Sampel.....	30
3.3.1 Populasi Target Penelitian.....	30
Kriteria Inklusi.....	30
Kriteria Eksklusi.....	31
Kriteria <i>Drop Out</i>	31
3.3.2 Jumlah Sampel , Cara Pemilihan dan Penarikan Sampel.....	31
3.4 Variabel Penelitian.....	32
3.4.1 Kapsul Sambiloto dan Kapsul Plasebo.....	32
3.4.2 Kadar Glukosa Darah.....	33
3.5. Instrumen dan Pengumpulan Data.....	33
3.5.1 <i>Case Report Form</i>	33
3.5.2 Pengambilan Darah.....	34
3.6. Prosedur Penelitian.....	35
3.7. Alur Penelitian.....	35
3.8. Cara Kerja Penelitian.....	37
3.8.1 Tahap Persiapan Penelitian.....	37
3.8.2 Tahap Pelaksanaan Penelitian.....	37
3.9. Bahan Penelitian.....	38
3.10. Manajemen dan Analisis Data.....	38
3.10.1 Pengolahan Data.....	38
3.10.2 Analisis dan Interpretasi.....	39
3.11. Penyajian Data.....	39
3.12. Kerangka Teori.....	40
3.13. Kerangka Konsep.....	41
3.14. Definisi Operasional.....	44

4. HASIL DAN PEMBAHASAN	47
4.1. Hasil	47
4.1.1 Sampel Penelitian	47
4.1.2 Karakteristik Demografi	48
4.1.3. Kepatuhan Subyek	49
4.1.4. Kadar Glukosa Darah	50
4.1.4.1. <i>Baseline</i>	50
4.1.4.2. Paska Terapi 14 Hari	51
4.1.4.3. Keberhasilan Penelitian	52
4.1. Pembahasan	55
4.2.1. Keterbatasan Penelitian	55
4.2.2. Karakteristik Subyek	55
4.2.2.1. Distribusi Subyek Menurut Umur	55
4.2.2.2. Distribusi Subyek Menurut Jenis Kelamin	56
4.2.2.3. Distribusi Subyek Menurut Indeks Massa Tubuh	57
4.2.2.4. Distribusi Subyek Menurut Lama Diabetes	59
4.2.3. Menilai Kepatuhan Subyek	60
4.2.4. Kadar Glukosa Darah	63
4.2.4.1. Kelompok Plasebo	63
4.2.4.2. Kelompok Sambiloto	64
4.2.5. Uji Statistik	65
5. KESIMPULAN DAN SARAN	66
DAFTAR ACUAN	67

DAFTAR TABEL

Tabel 1.1. Kriteria Pengendalian DM (mg/dL)	2
Tabel 2.1. Karakteristik DM	12
Tabel 2.2. Perbandingan Obat Golongan Hipoglikemia Oral (OHO)	15
Tabel 2.3. Kaitan Tingkat a1c dengan Rata-Rata Glukosa Darah	16
Tabel 3.1. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	44
Tabel 4.1. Karakteristik Demografi Subyek Penelitian	48
Tabel 4.2. Distribusi Kepatuhan Menjalankan Program 3 J	49
Tabel 4.3. Kadar Glukosa Darah <i>Baseline</i>	51
Tabel 4.4. Kadar Glukosa Darah Paska Terapi 14 Hari	52
Tabel 4.5. Hasil Uji Statistik Glukosa Darah <i>Baseline</i>	53
Tabel 4.6. Kadar Glukosa Darah <i>Baseline</i> - Paska Terapi 14 Hari	53
Tabel 4.7. Perubahan Kadar Glukosa Paska Terapi 14 Hari Plasebo	54
Tabel 4.8. Perubahan Glukosa Darah <i>Baseline</i> -Paska Terapi 14 Hari Sambiloto	54

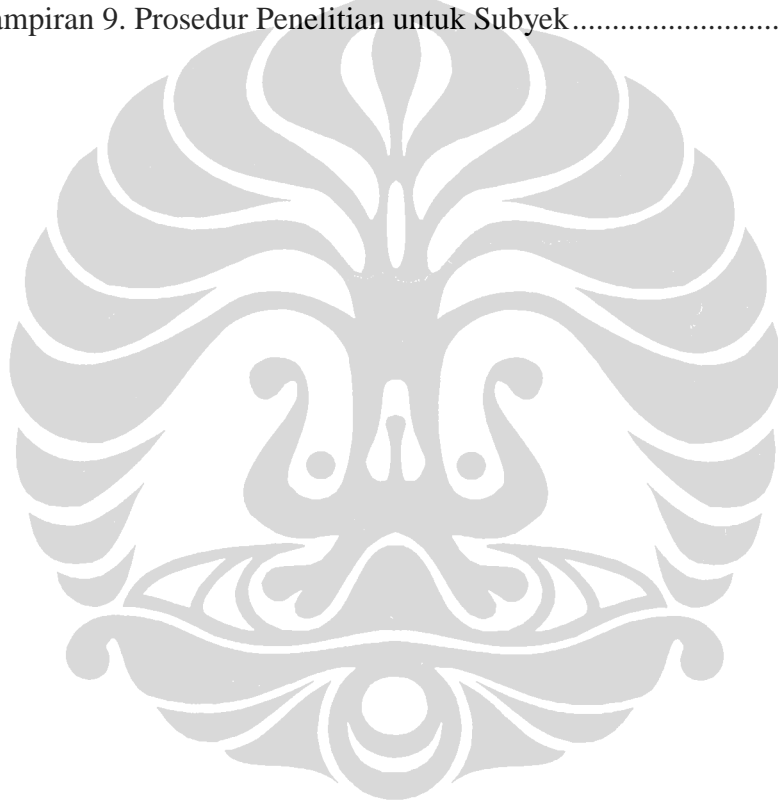


DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Penurunan Fungsi Sel Beta	8
Gambar 2.2. Penyebab Kegagalan Fungsi Sel Beta.....	9
Gambar 2.3. Manajemen DM Tipe 2	11
Gambar 2.4. Daun, Batang dan Bunga Sambiloto	18
Gambar 2.5. Kandungan Zat Aktif Sambiloto	20
Gambar 3.1. Desain dan Jenis Penelitian.....	29
Gambar 3.2. Alur Penelitian.....	36
Gambar 3.3. Kerangka Teori Penelitian.....	40
Gambar 3.4. Kerangka Konsep Penelitian.....	41
Gambar 4.1. Distribusi Subyek Menurut Umur.....	56
Gambar 4.2. Distribusi Subyek Menurut Jenis Kelamin.....	57
Gambar 4.3. Distribusi Subyek Menurut Indeks Massa Tubuh.....	58
Gambar 4.4. Distribusi Subyek Menurut lama Diabetes.....	59
Gambar 4.5. Kepatuhan Diet dan Olah Raga	60
Gambar 4.6. Patuh-Tidak Patuh Diet dan Olah Raga	61
Gambar 4.7. Kadar Glukosa Darah <i>Baseline</i> -Pasca terapi 14 hari Plasebo.....	63
Gambar 4.8. Kadar Glukosa Darah <i>Baseline</i> Pasca terapi 14 hari Sambiloto	64

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Keterangan Lolos Kaji Etik FKUI-RSCM	74
Lampiran 2. Keterangan Ijin Penelitian di RSPAD Gatot Soebroto Ditkesad.....	75
Lampiran 3. Analisis Statistik	77
Lampiran 4. Naskah Penjelasan tentang Penelitian	85
Lampiran 5. Formulir Persetujuan/ <i>Informed Consent</i>	92
Lampiran 6. Formulir Seleksi	93
Lampiran 7. Karakteristik Demografi Subyek.....	94
Lampiran 8. Formulir Program 3 J.....	95
Lampiran 9. Prosedur Penelitian untuk Subyek.....	96



BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes Melitus (DM) merupakan salah satu penyakit metabolisme kronik yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa dalam darah diatas nilai normalnya. Biasanya DM dikaitkan dengan peningkatan kadar glukosa darah (hiperglikemia) diatas 126 mg/dL dalam keadaan puasa dan diatas 200 mg/dL pada 2 jam setelah makan, disertai keluhan poliuri (sering buang air kecil), polidipsi (meningkat rasa haus), dan polifagi (rasa lapar berlebihan) serta penurunan berat badan. Kenaikan kadar glukosa dalam darah dalam keadaan puasa maupun 2 jam setelah makan disebabkan penurunan sekresi insulin yang progresif dilatarbelakangi oleh resistensi insulin. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa dengan melakukan pengendalian kadar glukosa darah yang baik maka komplikasi mikroangiopati dan makroangiopati dapaturangi (Soegondo S., 2006).

Di Indonesia penyandang DM tipe 2 ditemukan pada lebih dari 90% populasi sedangkan 10% adalah DM tipe 1, serta tipe lainnya (Suyono S, 2006). DM tipe 2 ini ternyata dipresipitasi oleh faktor lingkungan dan perubahan gaya hidup yang tidak sehat. Menurut *World Health Organization* (WHO), penyandang DM mengalami peningkatan, dari 8,4 juta di tahun 2000, diprediksi menjadi 21,3 juta di tahun 2030. Beberapa penelitian epidemiologi, menunjukkan peningkatan sebaran prevalensi DM dari 0,8% di Toraja sampai 6% di Manado (Waspadji S., 2009).

Berdasarkan pola pertambahan penduduk menurut Badan Pusat Statistik (BPS) tahun 2003, diperkirakan penduduk Indonesia yang berusia diatas 20 tahun sebesar 133 juta penduduk. Prevalensi DM meningkat, di daerah perkotaan sebesar 14,7% (8,2 juta) dan di pedesaan 7,2% (5,5 juta) (Suyono S., 2009, Soegondo S., 2009). Penelitian dan Pengembangan Departemen Kesehatan (LitBang Depkes) tahun 2008, baru saja memiliki prevalensi nasional untuk toleransi glukosa terganggu (prediabetes) 10,25% dan DM 5,7%. Data-data diatas menunjukkan bahwa jumlah

penyandang DM semakin meningkat dan sangat sulit untuk dapat ditangani sendiri sehingga harus diupayakan pelayanan secara terpadu (Soegondo, S., 2011)

Penyandang DM saat ini diperkirakan 143 juta diseluruh dunia dan merupakan masalah global yang serius karena sebagian besar populasinya berada dalam usia produktif (Shojali A., *et al.*, 2011). *The National Institute for Health and Clinical Excellence of Type 2 Diabetes (NICE of type 2 Diabetes)* merekomendasikan kontrol DM lebih terpat dan teratur terhadap konsentrasi kadar glukosa darah melalui program edukasi, gaya hidup, diet, mengukur tekanan darah, dan kadar lemak darah terutama trigliserida karena terbukti dapat mengurangi komplikasi diabetes. Kriteria pengendalian DM dapat dilihat pada Tabel 1.1 berikut ini:

Tabel 1.1 Kriteria pengendalian DM (mg/dL)

Parameter kendali Diabetes	Baik	Sedang	Buruk
Glukosa darah plasma (mg/dL)	80-100	110-125	≥ 126
Glukosa darah 2 jam (mg/dL)	110-144	145-179	≥ 180
Hb a1c (%)	6,5	6,5-8	>8
Kolesterol total (mg/dL)	<200	200-239	≥ 240
Kolesterol LDL (mg/dL)	<100	100-129	≥ 130
Kolesterol HDL (mg/dL)	<35	35-70	≥ 70
Trigliserida ((mg/dL)	<150	150-199	≥ 200
IMT (kg/m^2)	18,5-22,9	23-25	>25
Tekanan darah (mm/Hg)	$<130/80$	80-90/130-140	$>90/140$

Sumber : Kriteria Pengendalian Diabetes Melitus (Soegondo, S.,. 2006)

Dalam penatalaksanaan, dapat dilakukan melalui non farmakologis meliputi perencanaan makanan, latihan jasmani, obat berkhasiat hipoglikemik dan edukasi. (Soegondo S., 2009). Pemakaian Obat Hipoglikemia Oral (OHO) harus

dikonsumsi seumur hidup sehingga membutuhkan biaya pengobatan cukup tinggi dan membutuhkan biaya yang tinggi dan beberapa obat ini memiliki efek samping beragam. Hal ini merupakan pertimbangan untuk mencari alternatif penggunaan tanaman obat yang efektif, aman dan realtif lebih murah karena bahan bakunya mudah didapat. Beberapa tanaman obat telah digunakan untuk menurunkan kadar glukosa darah, salah satu adalah sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees). (Badan POM RI., 2006)

Melalui serangkaian penelitian, sambiloto sudah terbukti dapat menurunkan glukosa darah dan diduga melalui mekanisme kerja berikut ini:

1. Insulin sekretagog (Wibudi A., 2006).
2. Menghambat glukoneogenesis dalam hati ((Zhang, X.F. *et al.*, 2000, Yulinah, E. *et al.*, 2001, Zhang, Z. *et al.*, 2009).
3. Menghambat alfa glukosidase di lambung (Subramanian R, *et al*, 2006, Borhanuddin, M., 1994, Yu, B.C. *et a.l*, 2003, Husen. *et al*, 2004, Kashikar., 2011).
4. Memperbaiki resistensi insulin di perifer yaitu otot, jaringan lemak dan hati (Zhang, 2000, Yu, B.C. *et a.l*, 2003, Subramanian, R. *et al*, 2008, Dandu, AM. *et al*, 2009).

Sambiloto dipercaya memiliki efek hipoglikemik pada hewan coba namun belum banyak digunakan dalam pengobatan sebagai antidiabetes di Indonesia, namun penelitian pada manusia masih terbatas. Algoritme pengobatan DM tipe 2 tanpa komplikasi pada umumnya diawali dengan pemberian metformin, baik sebagai obat tunggal ataupun kombinasi. Penelitian Wibudi A., (2006) telah membuktikan mekanisme kerja rebusan daun sambiloto ditetaskan pada *Cell lines* BRID-BD 11 sebagai insulin sekretagog. Sambiloto terbukti mampu meningkatkan sekresi insulin fase cepat dan fase lambat pada BRID-BD 11 baik yang mengandung glukosa tinggi maupun tanpa glukosa bahkan lebih kuat dari efek insulinotropik glibenklamid pada BRID-BD 11. Penelitian ini dilakukan untuk menganalisis efek hipoglikemik kapsul sambiloto sebagai terapi tambahan pada penyandang DM tipe 2 yang menggunakan metformin sebagai terapi standar.

Pertanyaaan penelitian

Apakah kapsul sambiloto sebagai terapi tambahan dapat menurunkan kadar glukosa darah puasa dan 2 jam setelah makan pada penyandang DM tipe 2 ?.

1.2. Rumusan Masalah

Di dalam Herbarium Bogoriensis tahun 1893, tanaman sambiloto digunakan sebagai salah satu obat alternatif dan telah dipakai oleh bangsa Indonesia sebagai obat diabetes melitus (WHO., 2006, Astuty Y., 2006, Dewanto H.R., 2007). Penggunaan secara empiris belum didukung oleh penelitian klinik yang dapat membuktikan secara ilmiah bahwa obat ini mempunyai efek hipoglikemik. Penelitian ini akan dibuktikan efek hipoglikemik kapsul sambiloto sebagai terapi tambahan pada penyandang DM tipe 2 yang telah mendapat metformin sebagai terapi standar.

1.3.Tujuan Penelitian

1.3.1.Tujuan umum

Tujuan umum untuk menganalisis efek hipoglikemik kapsul sambiloto sebagai terapi tambahan pada penyandang DM tipe 2 yang mendapat terapi standar metformin.

1.3.2.Tujuan khusus

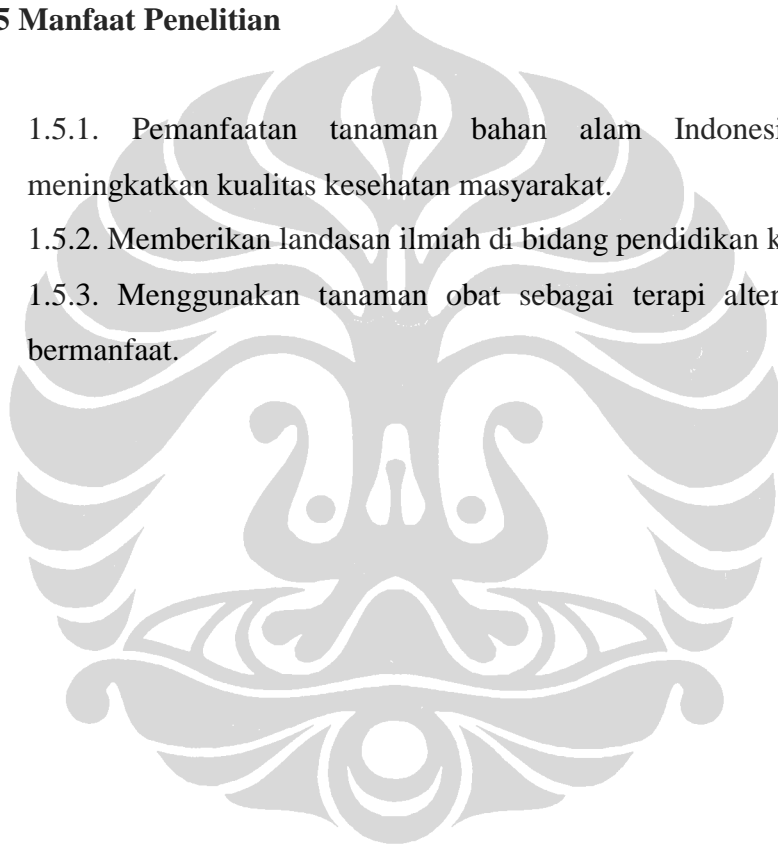
- 1.3.2.1. Menganalisis kadar glukosa darah puasa dan 2 jam setelah makan sebelum pemberian kapsul sambiloto dan kapsul plasebo.
- 1.3.2.2. Menganalisis perbedaan kadar glukosa darah puasa dan 2 jam setelah makan sebelum dan sesudah pemberian sambiloto pada kelompok sambiloto.
- 1.3.2.3. Menganalisis perbedaan kadar glukosa darah puasa dan 2 jam setelah makan sebelum dan sesudah pemberian kapsul plasebo pada kelompok plasebo.

1.4 Hipotesis Penelitian

Kapsul sambiloto sebagai terapi tambahan selama 14 hari dapat menurunkan kadar glukosa darah lebih besar dibandingkan plasebo pada penyandang diabetes melitus tipe 2.

1.5 Manfaat Penelitian

- 1.5.1. Pemanfaatan tanaman bahan alam Indonesia untuk membantu meningkatkan kualitas kesehatan masyarakat.
- 1.5.2. Memberikan landasan ilmiah di bidang pendidikan kesehatan
- 1.5.3. Menggunakan tanaman obat sebagai terapi alternatif yang aman dan bermanfaat.



BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus

2.1.1 Definisi Diabetes Melitus (DM)

Diabetes melitus adalah suatu sindroma klinik metabolik dengan ditemukannya keadaan hiperglikemia, terjadi akibat kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya (Soegondo S., 2011). Kelainan metabolisme disebabkan oleh banyak faktor, dengan tanda/gejala hiperglikemia kronis, gangguan metabolisme karbohidrat, lemak dan protein. DM dapat menyebabkan komplikasi akut dan kronik ke berbagai organ antara lain mata, saraf, ginjal, jantung dan pembuluh darah.

2.1.2 Patofisiologi DM

Dalam keadaan normal bila kadar glukosa darah naik maka insulin akan disekresi dari pankreas dan masuk kedalam aliran darah kemudian insulin akan menuju tempat kerjanya/reseptor yaitu 50% ke hati, 10-20% ke ginjal; dan 30-40% bekerja pada sel darah, otot dan jaringan lemak. Adanya insulin inilah yang memungkinkan kadar glukosa darah akan kembali normal. Glukosa akan diserap melalui dinding usus dan masuk kedalam peredaran darah. Sebagian glukosa disimpan dalam hati menjadi glikogen, sisanya masuk ke dalam jaringan otot, sedangkan di dalam jaringan lemak disimpan sebagai trigliserida. Dalam darah, glukosa segera diubah, disimpan atau dimanfaatkan untuk proses metabolisme tubuh. Kondisi ini tetap dipertahankan selama cukup kadar insulin. (Soegondo S., 2009).

Jika kadar glukosa darah tinggi akan merangsang sel β pulau Langerhans untuk mensekresikan insulin. Apabila tubuh kekurangan insulin atau terjadi penurunan efektifitas insulin, maka glukosa tidak dapat masuk ke dalam jaringan tubuh, sehingga glukosa darah tetap tinggi, dinamakan hiperglikemia dan sebagian lagi akan keluar saat buang air kecil disebut glukosuria.

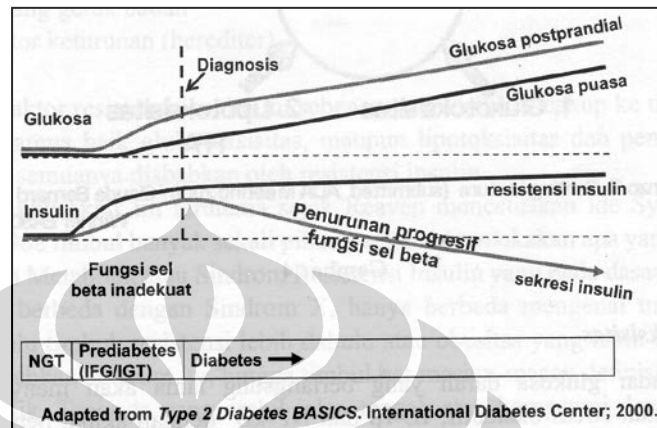
DM tipe 2 memiliki komponen genetik yang kuat. Walaupun predisposisi penyakit ini belum diketahui namun penyakit ini jelas bersifat poligenik dan multifaktorial. DM tipe 2 selain dipengaruhi faktor genetik, juga dipengaruhi oleh obesitas, distribusi lemak tubuh, sensitivitas insulin dan fungsi sel beta pankreas. Pada kedua orang tua penyandang DM, kemungkinan terjadi DM pada kembar identik berkisar antara 70-90%, sedangkan bila salah satu orang tuanya penyandang DM memiliki risiko anak penyandang DM hanya 40%. (Soewondo P., 2006).

Patofisiologi pada DM tipe 2 yaitu resistensi insulin di perifer, glukoneogenesis di hati yang berlebihan dan gangguan sekresi insulin. Resistensi insulin di perifer terjadi akibat menurunnya kemampuan insulin untuk bekerja secara efektif pada jaringan terutama otot, lemak dan hati. Pada keadaan ini jumlah insulin normal atau lebih tetapi jumlah reseptor sel berkurang sehingga ambilan glukosa di sel berkurang. Akibat kekurangan glukosa sebagai bahan bakar dan jumlahnya meningkat dalam plasma akan memicu glukoneogenesis dalam hati. Pemahaman yang baik mengenai resistensi insulin dan peran disfungsi sel beta merupakan hal yang sangat penting dalam upaya pencegahan dan pengobatan yang efektif pada penyandang DM tipe 2. (Pandelaki K., 2011).

Resistensi Insulin pada tahap awal, tes toleransi glukosanya masih normal karena sel beta pankreas masih berfungsi dengan baik. Dengan meningkatnya resistensi insulin dan berlangsung lama maka fungsi sel beta pankreas terganggu sehingga terjadi hambatan toleransi glukosa. Pada keadaan ini, bila dilakukan pemeriksaan glukosa darah puasa dan 2 jam setelah makan akan meningkat.

Resistensi insulin (RI) perifer ini dapat menyebabkan gangguan *hepatic glucose production* (HGP) dan penurunan sel β yang akhirnya kerusakan total sel β . Pada stadium prediabetes *Impaired Fasting Glucose* (IFG) dan *Impaired Glucose Tolerance* (IGT), awalnya terjadi resistensi insulin (RI) diikuti peningkatan sekresi insulin untuk mengkompensasi agar kadar glukosa darah tetap normal. Lama kelamaan sel β tidak sanggup lagi mengkompensasi RI sehingga kadar glukosa darah meningkat dan fungsi sel β akan menurun. Saat inilah diagnosis DM ditegakkan. Ternyata penurunan fungsi sel β berlangsung

progresif sampai tidak dapat mengekskresi insulin, mirip DM tipe 1 (Suyono S., 2009). Mekanisme kegagalan sekresi insulin yang progresif akibat resistensi insulin dapat terlihat pada Gambar 2.1

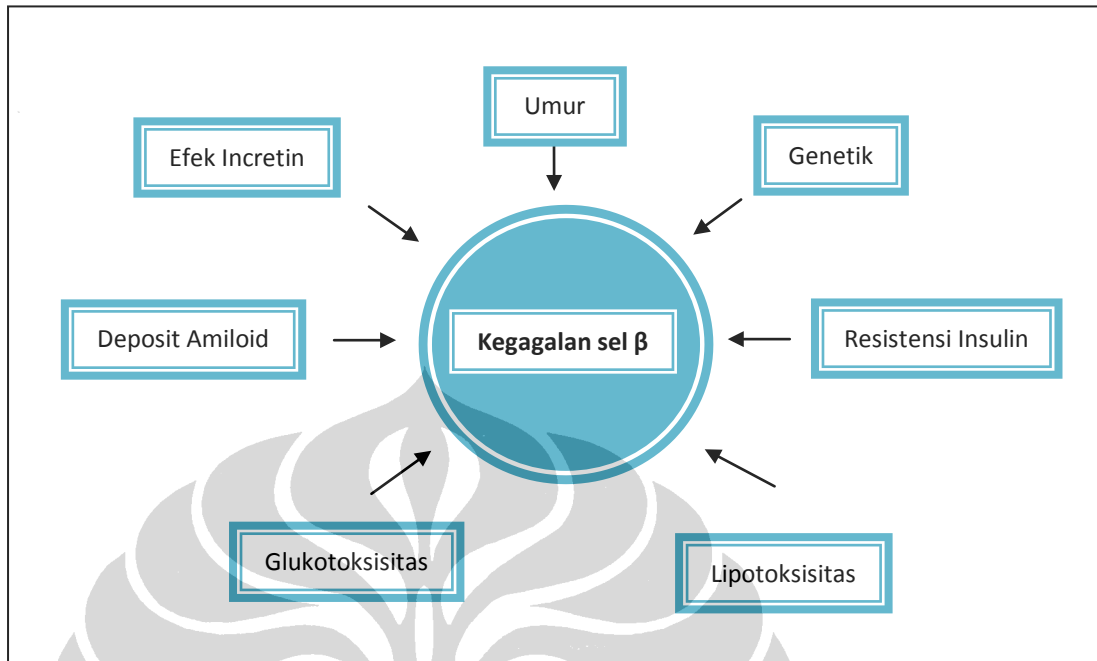


Sumber: International Diabetes Center, 2000. Keterangan: NGT = *Normal Glucose Tolerance*, IFG = *Impaired Fasting Glucose*, IGT = *Impaired Glucose Tolerance*

Gambar 2.1 Penurunan fungsi sel β jangka panjang

2.1.3. Kegagalan Fungsi sel β pulau Langerhans

Berkurangnya massa sel beta pada DM tipe 2 merupakan refleksi ketidakmampuan fungsi intrinsik endokrin dari pankreas untuk melakukan kompensasi dalam hal ukuran, volume dan jumlah dari sel beta. Pada dasarnya pengendalian kadar gula darah tetap normal akan dapat mencegah terjadinya kerusakan sel beta (Del Prato., 2006, Pandelaki K., 2011). Pada DM tipe 2 penurunan fungsi sel β pulau Langerhans dipengaruhi oleh beberapa faktor baik faktor yang bisa diintervensi maupun yang tidak, De Fronzo, (2008). Faktor-faktor yang masih bisa diintervensi antara lain resistensi insulin, glukotoksisitas, lipotoksisitas dan penimbunan amiloid serta efek inkretin. Sedangkan faktor umur dan genetik tidak dapat diubah, tampak pada Gambar 2.2 berikut ini:



Sumber: Kegagalan sel beta, De Fronzo., 2008.

Gambar 2.2 Penyebab Kegagalan Fungsi sel beta pada DM tipe 2

2.1.3.1. Glukotoksitas

Hiperglikemik yang berlangsung lama menyebabkan terjadinya peningkatan stres oksidatif, IL-1 β dan NF- κ B dengan akibat peningkatan apoptosis sel beta.

2.1.3.2. Lipositokinesis

Peningkatan asam lemak bebas berasal dari jaringan adiposa terjadi proses lipolisis dan mengalami metabolisme non oksidatif menjadi ceramide yang toksik terhadap sel beta, sehingga terjadi apoptosis.

2.1.3.3. Penumpukan amiloid

Resistensi insulin, kerja insulin dihambat sehingga kadar glukosa darah akan meningkat dan sel beta akan berusaha mengkompensasi dengan

meningkatkan sekresi insulin. Sehingga terjadi hiperinsulinemia. Peningkatan sekresi insulin diikuti sekresi amiloid dari sel beta dan akan ditumpuk disekitar sel beta. Akhirnya menjadi jaringan amiloid dan mendesak sel beta sendiri sehingga jumlah sel beta dan pulau langerhans menjadi berkurang 50-60% dari normal.

2.1.3.4. Resistensi insulin

Penyebab resistensi insulin pada DM tipe 2 sebenarnya tidak begitu jelas, ada beberapa faktor yang berperan yaitu: obesitas yang bersifat sentral (*apple shape*), diet tinggi lemak dan rendah karbohidrat, kurang gerak badan serta faktor keturunan (*herediter*).

2.1.3.5. Efek Inkretin

Inkretin mempunyai efek langsung terhadap sel beta dengan cara meningkatkan proliferasi sel beta, akan meningkatkan sekresi insulin dan mengurangi apoptosis.

2.1.4. Diagnosa DM

Diagnosa DM dapat dikenal melalui keluhan klasik berupa banyak buang air kecil (*poliuria*), sering haus (*polidipsi*) dan sering lapar (*polifagia*). Keluhan lemah, sering kesemutan, gatal. pandangan kurang jelas, disfungsi ereksi pada pria dan pruritus vulva pada wanita (Soegondo S., 2011).

2.1.4.1. Diagnosa dapat ditegakkan melalui 3 cara yaitu :

- a. Jika keluhan klasik ditemukan, glukosa darah sewaktu ≥ 200 mg/dL
- b. Pemeriksaan glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dL
- c. Tes toleransi glukosa oral (TTGO) dengan beban 75 gram glukosa.

Perbedaan antara uji diagnostik DM dan pemeriksaan penyaring. Uji diagnostik DM dilakukan pada kelompok yang menunjukkan gejala/tanda DM. Sedangkan pemeriksaan penyaring bertujuan mengidentifikasi kelompok tidak bergejala tetapi memiliki risiko DM. Serangkaian uji diagnostik akan dilakukan apabila hasil pemeriksaan penyaringnya positif.

2.1.4.2. Pemeriksaan penyaring dilakukan pada kelompok penyandang DM tipe 2 sebagai berikut:

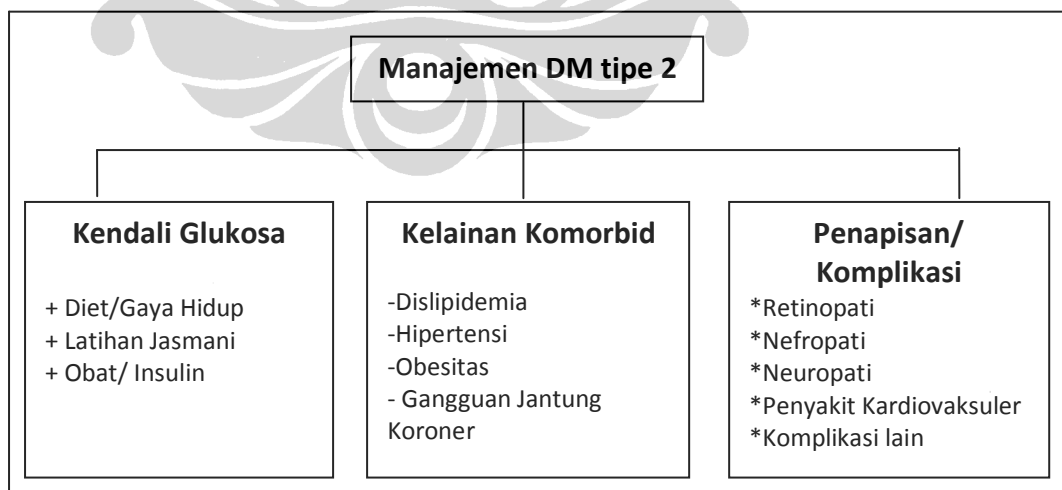
a. Usia ≥ 45 tahun

b. Usia lebih muda, memiliki indeks massa tubuh (IMT) $> 23 \text{ kg/m}^2$ yang disertai dengan faktor risiko sebagai berikut:

- 1). Kebiasaan tidak aktif
- 2). Turunan pertama dari orang tua dengan DM
- 3). Riwayat melahirkan bayi dengan berat badan lahir > 4000 gram, atau riwayat DM gestasional.
- 4). Hipertensi, tekanan darah $\geq 140/90$ mmHg.
- 5). *High density lipoprotein* (HDL): ≤ 35 mg/dL atau trigliserida ≥ 250 mg/dL.
- 6). Pengidap *polycystic ovarial syndrome* (PCOS) atau keadaan klinis lainnya terkait dengan resistensi insulin
- 7). Adanya riwayat toleransi glukosa yang terganggu (TGT) atau glukosa darah puasa terganggu (GDPT) sebelumnya.
- 8). Memiliki riwayat penyakit kardiovaskuler

2.1.5. Pengelolaan DM

Pengelolaan DM harus dilihat melalui 3 hal, pada Gambar 2.3



Sumber : *Harrison's of Principle Internal Medicine.*, 2005

Gambar 2.3 Manajemen DM tipe 2

Melalui kendali glukosa meliputi diet/gaya hidup, latihan jasmani dan obat/ insulin kemudian kelainan komorbid menjelaskan tentang dislipidemi, hipertensi, obesitas serta gangguan jantung koroner, dan penapisan/pengelolaan komplikasi yaitu retinopati, nefropati, neuropati, penyakit kardiovaskuler dan komplikasi lainnya.

2.1.6 Membedakan Karakteristik DM

Kadang-kadang sukar untuk dapat menetapkan seseorang termasuk dalam klasifikasi tipe DM. Ada beberapa karakteristik yang dapat digunakan untuk membedakan DM tipe 1 dan DM tipe 2, terlihat pada Tabel.2.1:

Tabel 2.1 Karakteristik DM

Karakteristik DM	DM tipe 1	DM tipe 2
Ketoasidoosis	Mudah terjadi	Tidak mudah
Pengobatan dengan insulin	Harus	Tidak harus
Onset	Akut	Lambat
Bentuk tubuh	Kurus	Gemuk/ tidak gemuk
Umur	Usia muda	> 45 tahun
Berhubungan dengan HLA	DR 3 dan DR 4	Tidak Berhubungan
<i>Islet Cell Antibody</i> (ICA)	Didapat	Tidak ada
Riwayat keluarga DM	10%	30%
Kembar identik terkena DM	30-50%	±100%

Sumber : Karakteristik Diabetes Melitus, Soegondo S. , 2009

2.1.7. Pengelolaan DM yang rasional

Pengelolaan DM 4 pilar yang harus dijalankan dan keterkaitan satu pilar dengan lainnya sangat erat (Waspadji S ., 2009), yaitu:.

2.1.7.1 Edukasi

DM tipe 2 terjadi pada saat perubahan pola gaya hidup dan perilaku sudah terbentuk dengan mapan. Pemberdayaan penyandang DM memerlukan partisipasi aktif pasien, keluarga dan masyarakat. Untuk mencapai perubahan perilaku dibutuhkan edukasi yang komprehensif dan upaya peningkatan motivasi. Edukasi yang komprehensif memberikan pengetahuan pemantauan glukosa darah mandiri, mengenal tanda dan gejala hipoglikemia serta mengatasinya. Diperoleh setelah beberapa kali pelatihan.

2.1.7.2 Terapi nutrisi medis

Terapi nutrisi medis merupakan bagian penatalaksanaan DM. Angka keberhasilan adalah keterlibatan secara menyeluruh dari anggota tim kesehatan yaitu dokter, ahli gizi, petugas kesehatan yang lain serta pasien dan keluarganya.

2.1.7.3 Latihan jasmani

Kegiatan jasmani dan latihan jasmani dilakukan secara teratur 3 sampai 4 kali seminggu selama kurang lebih 30 menit. Kegiatan sehari-hari seperti berjalan kaki ke pasar, menggunakan tangga, berkebun harus tetap dilakukan. Latihan jasmani/olah raga selain untuk kebugaran juga dapat menurunkan berat badan dan memperbaiki sensitivitas insulin, sehingga memperbaiki kendali glukosa darah.

2.1.7.4 Intervensi farmakologis

Intervensi farmakologi dapat melalui cara :

a. Obat hipoglikemia oral (OHO)

Obat hipoglikemia oral berdasarkan kerjanya, OHO dibagi menjadi 4 golongan yaitu:

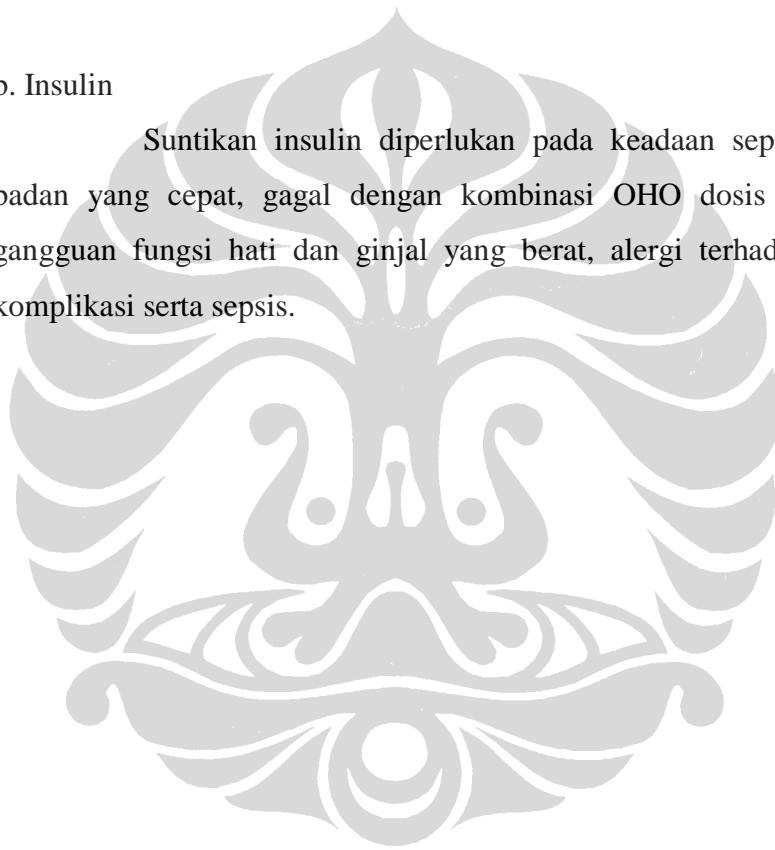
- 1) Pemicu sekresi insulin (insulin sekretagog): sulfoniluria, glinid
- 2) Menambah sensitivitas sensitivitas terhadap insulin golongan biguanid yaitu metformin melalui kerja insulin pada tingkat sel dan meningkatkan pemakaian glukosa pada sel usus sehingga menurunkan glukosa darah dan juga disangka

menghambat absorpsi glukosa dari usus pada keadaan puasa. Pada golongan tiazolidindion meningkatkan sensitivitas insulin

- 3) Penghambat alfa glukosidase: acarbose, obat ini menghambat kerja enzim alfa glukosidase di dalam saluran cerna sehingga dapat menurunkan penyerapan glukosa dan menurunkan kadar glukosa darah.
- 4) Golongan inkretin mimetik dan dipeptidyl peptidase-4 (DPP IV) inhibitor, usus akan memproduksi GLP 1 (*Glukagon like peptide 1*) yang akan merangsang sel beta pankreas untuk mempertahankan dan memproduksi insulin.

b. Insulin

Suntikan insulin diperlukan pada keadaan seperti penurunan berat badan yang cepat, gagal dengan kombinasi OHO dosis optimal, kehamilan, gangguan fungsi hati dan ginjal yang berat, alergi terhadap OHO dan dalam komplikasi serta sepsis.



Pemberian OHO dan insulin selalu dimulai dengan dosis rendah, kemudian dinaikan secara bertahap sesuai respon kadar glukosa darah. dapat dilihat pada Tabel 2.2 dibawah ini.

Tabel 2.2 Golongan Obat Hipoglikemia Oral (OHO)

Cara Kerja Utama	Golongan Obat	Efek Samping	Reduksi	Keuntungan	Kerugian
Pemicu sekresi insulin	1.Sulfonilurea Klorpropamid Glibenclamid	BB naik Hipoglikemia	1,0-2,0%	Sangat efektif	Meningkatkan berat badan, hipoglikemia (Glibenclamid, klorpropamid)
	2. Glinid Repaglinide	BB naik Hipoglikemia	0,5-1,5%	Sangat efektif	Meningkatkan berat badan, pemberian 3 x sehari, harganya mahal dan hipoglikemia
Menekan produksi glukosa hati & menambah sensitifitas terhadap insulin	3.Biguanid Metformin	Dispepsi, diare, asidosis laktat, anoreksia	1,0-2,0%	Tidak ada kaitan dengan berat badan,	Efek samping gastrointestinal, kontraindikasi pada insufisiensi ginjal
Menambah sensitivitas terhadap insulin	4. Tiazolidindion Pioglitazone	Edema	0,5-1,4%	Memperbaiki profil lipid , berpotensi menurunkan infark miokard (pioglitazon)	Retensi cairan, CHF, berpotensi menimbulkan infark miokard dan mahal
Menghambat absorpsi glukosa	5.Menghambat Glukosidase Alfa Acarbose	Flatulen, tinja lembek	0,5-0,8%	Tidak ada kaitan dengan berat badan	Sering menimbulkan efek gastrointestinal, 3 x sehari, dan mahal
Meningkatkan sekresi insulin, menghambat sekresi glukagon	6. DPP IV inhibitor Sitagliptin	Sebah, muntah	0,5-0,8%	Tidak ada kaitan dengan berat badan	Penggunaan jangka panjang tidak disarankan, mahal
Meningkatkan sekresi insulin, menghambat sekresi glukagon	7.Inkretin analog/mimetik	Sebah, muntah	0,5-1,0%	Penurunan berat badan	Injeksi 2x perhari, penggunaan jangka panjang tidak disarankan, mahal
Menekan produksi glukosa hati, stimulasi pemanfaatan glukosa	8. Insulin	Hipoglikemia, berat badan naik	1,5-3,5%	Dosis tidak terbatas, memperbaiki profil lipida sangat efektif	Injeksi 1-4 x perhari, harus dimonitor, meningkatkan berat badan hipoglikemia dan analognya, mahal

Sumber: Golongan Obat Hipoglikemia Oral (Waspadji S., 2009)

2.1.8. Prinsip Penanganan DM tipe 2

Dalam penanganan DM tipe 2 saat ini terdapat beberapa cara pendekatan. Salah satu pendekatan terkini yang dianjurkan di Eropa dan Amerika Serikat adalah dengan nilai a1c (Hb a 1c) sebagai dasar penentuan awal sikap atau cara memperbaiki pengendalian DM. Sedangkan untuk daerah yang pemeriksaan a1c masih sukar dilaksanakan maka dapat digunakan daftar konversi a1c dengan rata-rata kadar glukosa (Soegondo S., 2009). Dapat dilihat pada Tabel 2. 3 dibawah ini:

Tabel 2.3 Kaitan Tingkat A1c dengan rata-rata Glukosa darah

a1c (%)	Estimasi Glukosa Darah mg/dL
5	97
6	126
7	154
8	183
9	212
10	240
11	269
12	298

Sumber : Pemantauan Kendali Diabetes Melitus (Soewondo P., 2009)

Saat ini pemakaian OHO golongan biguanid: Metformin paling aman dalam menurunkan kadar glukosa darah dan dapat dikombinasi dengan OHO lainnya. (Soegondo S., 2006)

2.2. Tanaman Sambiloto

Penggunaan obat tradisional di Indonesia tidak saja berlangsung di desa yang tidak memiliki fasilitas kesehatan dan sulit mendapat obat modern, tetapi juga berlangsung di kota besar yang tersedia fasilitas kesehatan dan mudah diperoleh obat modern. Obat tradisional digunakan sebagai obat alternatif, karena mahalnnya serta tidak tersedia obat modern atau sintetis disamping itu adanya kepercayaan bahwa obat tradisional lebih aman. Obat tradisional Indonesia merupakan warisan budaya bangsa sehingga perlu dilestarikan, diteliti dan dikembangkan (Dewoto H.R., 2007).

Ada 9 species tanaman yang dipilih sebagai tanaman unggulan untuk diteliti lebih lanjut, termasuk uji klinik, yaitu sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees) (Depkes RI., 2000) .

2.2.1. Gambaran umum sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees.)

Sambiloto juga dikenal sebagai “King of Bitter”(Nirajan A., 2010) bukan tumbuhan asli Indonesia tetapi diduga berasal dari India. Dalam Indian Pharmacopeia ada 26 formula Ayurvedic (Mishra S.K., Sangwan N.S., Shangwan R.S., 2007). Pada *Traditional Chinese Medicine*, sambiloto diketahui sebagai tanaman dingin yang digunakan sebagai penurun panas serta membersihkan racun-racun di dalam tubuh (Wu N., Jing, 2005). Tanaman ini kemudian menyebar ke daerah tropis Asia hingga sampai di Indonesia, menurut data spesimen *Herbarium Bogoriensis* di Bogor. sambiloto sudah ada di Indonesia sejak tahun 1893, menurut WHO (*world Health Organization*) mengatakan tumbuhan sambiloto sudah dipakai sebagai obat secara turun menurun selama 3 generasi. (Sukandar, E.Y., 2004, Widyawati T., 2007).

Di beberapa daerah di Indonesia, sambiloto dikenal dengan berbagai nama, masyarakat di Jawa Tengah dan Jawa Timur menyebutnya dengan bidara, sambiroto, sandiloto, sadilata, takilo, paitan dan sambiloto. Di Jawa Barat disebut dengan ki oray, takila atau ki peurat. Di Bali lebih dikenal dengan samiroto. Masyarakat Sumatera dan sebagian besar masyarakat Melayu menyebutnya dengan pepaitan atau ampadu. Sementara itu nama-nama asing sambiloto

diantaranya *chuan xin lian*, *yi jian xi*, *lan he lian* (Cina), *cong-cong*, *xuyen tam lien* (Vietnam), *quassabhava* (Arab), *nainahavandi* (Persia), *kalmegh*, *kirata*, *mahatitka* (India dan Pakistan), *fah thai lai* (Muangthai), *senshiren* (Jepang), *hempedu bumi* (Malaysia), *creat*, *green chiretta*, *halviva*, *kariyat*, *king of bitter* (Inggris), *green chiretta* (Skandinavia).

2.2.2. Deskripsi sambiloto

Sambiloto tumbuh sama dengan habitat aslinya, di tempat-tempat terbuka yang teduh dan agak lembab. Tumbuh baik di dataran rendah sampai ketinggian 700 meter dari permukaan laut, Gambar 2.4. berikut ini :



Sumber : www.gayahidupsehatonline.com

Gambar 2.4 Daun, Batang dan Bunga Sambiloto

Sambiloto dapat tumbuh baik pada curah hujan 2000-3000 mm/tahun dan suhu udara 25-32°C. Kelembaban yang dibutuhkan termasuk sedang, yaitu 70-90% dengan penyinaran agak lama, dengan tingkat radiasi matahari 40%, tanaman ini masih dapat tumbuh dengan baik (Badan POM RI., 2006). Sambiloto tergolong tumbuhan herba semusim, berkhasiat obat tumbuh tegak, tinggi 50 – 90 cm, rasanya sangat pahit.

Batang sambiloto berkayu, berpangkal bulat, batang muda berbentuk segi empat (kwadrangularis) dan bulat setelah tua, percabangan monopodial, berwarna hijau. Daun sambiloto, merupakan daun tunggal, bertangkai pendek, tidak memiliki daun penumpu. Daun tersusun berhadapan, berbentuk lanset, pangkal dan ujung daun tajam atau runcing, tepi daun rata, daun bagian atas dari batang berbentuk seperti braktea. Bagian atas permukaan daun halus, berwarna hijau tua dan bagian bawah berwarna hijau muda. Panjang daun 2 – 8 cm dan lebar 1-3 cm. Perbungaan rasemosa bercabang membentuk malai, keluar dari ujung batang atau ketiak daun. (Badan POM RI., 2006).

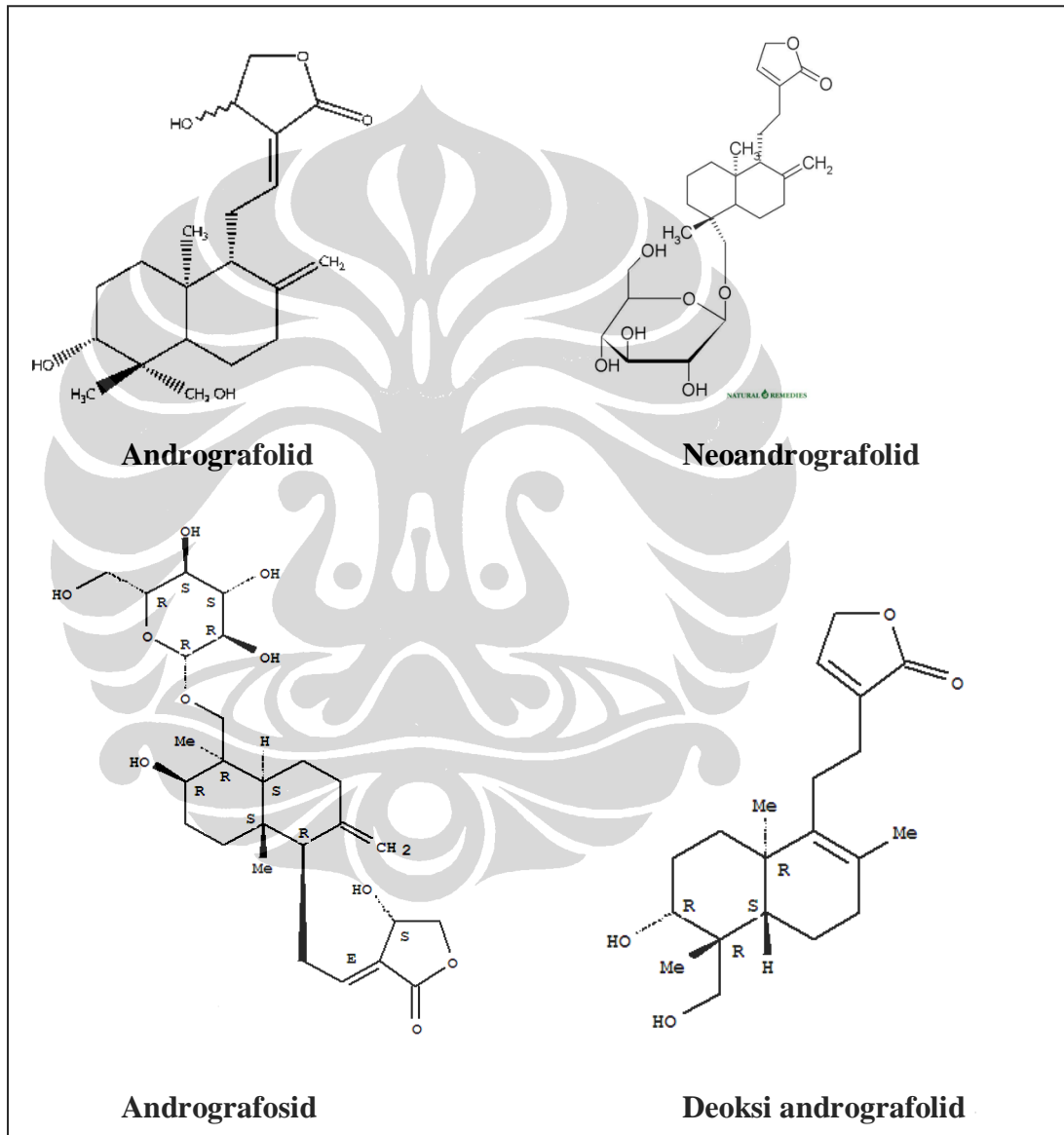
2.2.3. Klasifikasi dan Tata nama: (Materia Medika Indonesia III, 1979, Badan POM, 2004)

Divisi : Magnoliophyta
 Sup divisi : Spermathophyta
 Kelas : Dicothyledonae
 Sub Kelas : Asteridae
 Bangsa : Scrophulariales/Solanaceae
 Suku : Acanthaceae
 Marga : Andrographis
 Jenis : *Andrographis paniculata* Nees.

2.2.4. Kandungan Kimia dan Zat Aktif

Daun sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees) mengandung: saponin, flavonoid, dan tannin. Kandungan kimia daun dan cabang sambiloto mengandung: diterpene lakton terdiri dari: deoksi andrografolid, andrographolid (zat pahit), neoandrografolid, 14-deoksi-11, 12-didehydroandrografolid, dan

homoandrografolide (Akbar S., 2011), komponen utamanya adalah andrografolid. Merupakan zat aktif paling banyak dari tanaman, sudah diisolasi dalam bentuk murni dan menunjukkan berbagai aktivitas farmakologi. Zat aktif ini dapat ditentukan dengan metode gravimetrik atau dengan HPLC (*high performance liquid chromatography*) (Hu C.Q., 1982) terlihat pada Gambar 2.5:



Gambar 2.5 Andrographolid, Neoandrographolid, andrographosid dan Deoksi andrographolid

Berdasarkan penelitian diketahui, bahwa kandungan zat aktif pada tanaman sambiloto diantaranya diterpenelakton dan glikosida seperti andrografolid, neoandrografolid, deoksiandrografolid, dan andrografosid (Akbar S., 2011). Selain lakton, juga dilaporkan ada flavonoid terdapat pada tanaman ini (Siripong P., 1992). Sambiloto juga mengandung komponen seperti alkali, keton, aldehid, mineral (kalsium, natrium, kalium), asam kersik dan damar (Prapanza E., 2003).

Daun dan percabangannya lebih banyak mengandung lakton sedangkan dari akarnya telah diisolasi flavonoid, yaitu polimetoksiflavon, androrafin, panikulin, mono-metil dan apigenin-7,4 dimetiletan. Di dalam daun, kadar senyawa andrografolid sebesar 2,5-4,8% dari berat keringnya (Prapanza E., 2004). Sambiloto distandarisasi dengan kandungan andrografolid sebesar 4-6% (Siripong P., 1982). Senyawa kimia lain yang sudah diisolasi dari daun yaitu diterpenoid, Deoksiandro-grafolid-19 β -D-glukosid, dan neo-andrografolid (Wriming C., 2003).

Akar mengandung banyak flavonoid yaitu polimetoksiflavon, andrografin, panikolin, mono-o-metil, apigenin-7, 4-dimetil ether, alkali, keton, aldehid, kalium, kalsium, natrium, asam kersik, dan damar. Dua flavonoid glikodisida yang baru ditemukan, yaitu 5-hidroksi-7, 8-dimetoksi (2R)-flavon-5-O- β -D-glukopiranosid dan 5-hidroksi-7, 8, 2', 5'- tetrametoksi-flavon-5-O- β -D-glukopiranosid. Dua diterpenoid baru, adalah asam andrografik dan andrografidin yang diisolasi dari sambiloto dan strukturnya ditentukan berdasarkan analisis fisikokimia dan spektroskopik (Li et al., 2007).

2.2.5. Farmakokinetik

Beberapa penelitian telah dilakukan untuk melihat efek farmakokinetik ekstrak sambiloto di berbagai sentra. Setelah pemberian sambiloto secara oral, setelah 1,5-2 jam dicapai kadar plasma tertinggi dan bertahan dalam plasma selama 10 jam. Pada penelitian lain, menunjukkan bahwa waktu paruh relatif singkat, lebih kurang 6,6 jam (Ulbricht C., 2010). Sebesar 90% andrografolid diekskresikan setelah 72 jam, terutama melalui urin (Zhang N.M., 1995). Pada beberapa studi mengatakan bahwa 80% dari dosis

andrografolid yang dikonsumsi akan diekskresikan dari tubuh setelah 8 jam (Weibo L., 1995). Hasil serupa dibuktikan oleh Zhang F.X (2000) bahwa absorpsi dan ekskresinya cepat, 80% diekskresikan dalam 8 jam melalui ginjal dan 90% dikeluarkan dari tubuh melalui saluran cerna dalam waktu 48 jam.

Wang *et al* (1995) melaporkan parameter farmakokinetik andrografolid di dalam plasma kelinci setelah pemberian oral ekstrak sambiloto. Ditemukan konsentrasi maksimal andrografolid dalam darah setelah 2 jam pemberian sebesar 22,4mg/ml. Pannosian A (2000) pemberian peroral, 4 tablet Kan Jang setara 20 mg andrografolid segera diabsorpsi dan mencapai nilai puncak plasma dalam waktu 1,5 sampai 2 jam dengan waktu paruh 6,6 jam. Dari studi literatur diketahui bahwa, ekstrak etanol sambiloto terakumulasi di jaringan lunak didalam tubuh. Distribusi ekstrak etanol sambiloto dalam tubuh hewan percobaan yang ditetapkan melalui pemberian sambiloto berlabel secara intravena setelah 48 jam, didapati kadar obat diberbagai organ sebagai berikut: pada otak 20,9 %, limfa 14,9%, jantung 11,1 %, paru-paru 10,9%, rectum 8,6%, ginjal 7,9%, hati 5,6%, uterus 5,1%, ovarium 5,1%, usus halus 3,2% (Zheng Z.Y., 1982).

Menurut penelitian terakhir, andrografolid memiliki bioavailabilitas tinggi pada manusia. Setelah 72 jam, hampir 90% andrografolid diekskresikan, sebagian besar eksresinya melalui urin, sebagian lainnya melalui saluran cerna. (Pannosian A., 2000)

2.2.6. Farmakodinamik

Sambiloto berkhasiat mengatur dan meningkatkan sistem imun yang menyebabkan sambiloto dapat digunakan untuk mencegah dan mengobati berbagai penyakit. Pemberian sambiloto menunjukkan efek protektif terhadap aktivitas superoksida dismutase, katalase, glutathion peroksidase dan glutathion yang menurun dengan pemberian heksakloro sikloheksan. Penelitian Trivedi N.P., (2000) menunjukkan adanya khasiat antioksidan dan hepatoprotektif dari sambiloto.

Shukla, *et al* (1992), mengkaji efek hepatoprotektif ekstrak daun sambiloto terhadap kerusakan hati yang diinduksi karbon tetraklorida. Ekstrak dengan dosis 300 mg/kgBB (1/6 dari LD50) diperoleh dengan maserasi dingin.

Hasilnya, ekstrak ini dijumpai efektif dalam mencegah kerusakan hati dengan parameter penilaiannya mencakup morfologi, biokimia dan fungsional. Penelitian yang dilakukan Holt S (1998), zat aktif andrografolid mencegah menurunnya jumlah empedu yang disebabkan toksisitas asetaminofen.

2.2.7. Toksisitas

Penelitian Nemoto N., & Jarukamjorn K., (2008), Narajan A., (2010) baik ekstrak air maupun etanol, sambiloto mengandung andrografolid. Penelitian (Zhang X.F., 2000, Haryono D., Elin Y., 2001, Reyes B.A., 2006) sambiloto memiliki aktivitas antidiabetes.

2.2.7.1. Uji toksisitas akut

Uji toksisitas akut pada mencit, pemberian ekstrak etanol 50% , melalui oral dan sunkutaneus memiliki lethal dose 50 (LD50) sebesar 15g/kgberat badan (bb). Tidak ada tanda toksik, pemberian sambiloto intra peritoneal dengan $LD50 \geq 14,98\text{g/kgbb}$ dan sangat toksik (Sithisomwongse., 1989). Uji pada mencit secara oral 10g/kgbb selama 7 hari tidak ada mencit yang mati. Ketika diberikan dosis 500mg/kgbb pada mencit tidak ada gangguan pertumbuhan dan hasil pemeriksaan darah lengkap dalam batas normal (Chang Y., 1979). Uji LD50 ekstrak etanol sambiloto pada mencit lebih dari 16 g/kgbb praktis tidak toksik (Sundari E., 2003).

Pada mencit, yang diberi ekstrak sambiloto secara oral (10 gr/kgbb) sekali sehari selama 7 hari, tidak ada seekorpun tikus yang mati (Chang Y., 1979) Jantung, ginjal, hati, dan limpa dijumpai dalam keadaan normal pada hewan percobaan ini. Ketika sambiloto dengan dosis 500 mg/kgbb diberikan selama 10 hari setiap hari pada mencit, tidak ada efek pada pertumbuhan, selera makan dan produksi feses. Hewan coba tersebut tetap energik dan hasil jumlah darah lengkapnya berada pada batas normal (Zhang F.X., 2000).

Pada hewan, tidak ada toksisitas akut atau jangka pendek dari dosis yang diberikan dalam tiga kelipatan dosis (1-10 g/kgbb), dan tidak ada efek pada salah satu organ utama. Tidak ada efek tingkat awal pada hewan coba, pemberian dosis lebih besar dari 100 mg/kgbb dan bahkan mungkin mendekati level gram.

Meskipun tidak ada toksisitas jangka panjang, sistematis penelitian telah dilakukan pula pada manusia, diberikan dengan dosis yang dianjurkan. Andrografolid tidak memiliki perubahan dalam hati atau fungsi ginjal, jumlah sel darah, atau kimia darah (Agric J., 2002). Uji toksisitas akut ekstrak uji menghasilkan harga LD50 (mencit) adalah 19,473 g/kgbb sehingga berdasarkan data pustaka, ekstrak uji dapat dikategorikan sebagai *practically non-toxic* (Badan BOM RI., 2006).

2.2.7.2. Uji toksisitas subkronik

Uji toksisitas subkronik, serbuk sambiloto yang diberikan pada 96 tikus wistar dibagi dalam 4 kelompok terdiri dari 3 kelompok perlakuan diberikan dosis 0,12 , 1,2 dan 2,4g/kgbb setara dengan 1, 10 dan 20 kali dosis terapi pada manusia (6g/hari/50kgbb) dan 1 kelompok kontrol dilakukan evaluasi selama 6 bulan. Efek toksik diamati dan diukur tingkat pertumbuhan, konsumsi makanan, tanda klinik, pemeriksaan darah, nilai kimia serum dan perubahan histopatologi. Tidak ada bukti abnormal pada setiap dosis yang dicoba (Sithisomwongse., 1989, Badan POM RI., 2008). Uji toksisitas subkronik pada tikus selama 90 hari dengan 3 kelipatan dosis (rendah, sedang, tinggi) tidak menunjukkan kelainan hematologi, biokimia klinik, dan histopatologi organ penting (Astuti Y, Sa'roni., 2005). Pengujian subkronik, LD50 dari herba sambiloto cara pemberian peroral adalah 27,538 g/kgbb (*Practically non-toxic*). Ekstrak daun sambiloto pada hewan uji tidak menunjukkan efek toksik pada fungsi hati dan ginjal hewan uji. Uji ini juga tidak menunjukkan efek teratogenitas pada hewan uji (Badan BOM RI., 2006).

Pemberian ekstrak etanol sambiloto selama 6 minggu pada uji toksisitas, terhadap ginjal dan hati dilakukan pemeriksaan Serum Glutamat Oksaloasetat Transferase (SGOT) atau Serum Aspartat amino Transferase, Serum Glutamat Piruvat Transaminase (SGPT) atau Serum Alanin amino Transferase, kreatinin serta profil lemak dan histopatologi ginjal maupun hati, tidak diperoleh tanda-tanda nefrotoksik dan hepatotoksik baik berdasarkan laboratorium kimia darah maupun pemeriksaan histopatologis (Widyawati T., 2007) .

2.2.8. Standardisasi Ekstrak Sambiloto

Ekstrak kental sambiloto dibuat dari jenis *Andrographis paniculata* Nees, suku Acanthaceae, mengandung andrografolid tidak kurang dari 19,8%. Dibuat dengan cara maserasi menggunakan etanol 95%. Rendemen yang diperoleh tidak kurang dari 9,6%. Senyawa identitasnya adalah andrografolid (Badan POM RI., 2004).

2.2.9. Interaksi Obat

Ekstrak sambiloto kemungkinan memiliki efek sinergis dengan isoniazide (Siripong., 2003). Selain itu, sampai saat ini belum diketahui interaksi obat lain dengan sambiloto.

2.2.10. Efek Samping

Ekstrak sambiloto sebagai tanaman obat tradisional telah digunakan secara turun temurun oleh masyarakat Indonesia diberbagai daerah untuk beragam kegunaan dalam penyembuhan, telah terbukti secara empiris tentang keamanan dari segi efek samping yang ditimbulkannya. Penelitian pada hewan coba telah dilakukan diberbagai sentra, juga membuktikan bahwa ekstrak sambiloto ini sebagai zat herbal alami yang tingkat toksisitasnya sangat rendah, dan keamanan penggunaannya terhadap fungsi organ vital tubuh hewan coba juga telah dibuktikan. (Calabrese, C., *et al.*, 2000).

2.2.11. Penelitian sambiloto

Uji pada tikus, menunjukkan bahwa sambiloto berpotensi sebagai antidiabetes, bentuk ekstrak etanol maupun ekstrak air dengan dosis 0,5g/kgbb menunjukkan aktivitas bermakna (Sutarno S., 1999, Zhang X.F., 2000). Pada mencit dan tikus pemberian dosis rendah dapat menurunkan gula darah (Yulinah E., 2001). Tikus diberi infusa herba sambiloto tampak menurunkan gula darah (Munawarra., 2004). Uji pada tikus, pemberian sambiloto dapat meningkatkan sekresi insulin, memperbaiki pankreas, menurunkan kadar gula serta mengobati insulin dependent (Aulanni'an., 2007, Zhang Z *et al.*, 2009).

Beberapa penelitian sambiloto sebagai anti hiperglikemi telah dilakukan pada *cell lines*, mencit, tikus, kelinci, dan manusia, dibawah ini ada beberapa dugaan mekanisme kerja sambiloto sebagai anti diabetes, yaitu :

2.2.11.1. Insulin sekretagog.

Penelitian pada *Cell lines*, BRIN-BD 11, dapat disimpulkan bahwa sambiloto merupakan insulinotropik pada BRIN-BD 11 yang memiliki aktivasi *triggering pathway*, baik pada alur K^+_{ATP} *dependent triggering pathway* maupun alur K^+_{ATP} *independent triggering pathway*. Disamping sebagai aktivasi *triggering pathway* atau insulin sekretagog, sambiloto sangat mungkin meningkatkan *amplifying pathway* karena mampu meningkatkan sekresi insulin fase cepat dan fase lambat pada BRIN-BD 11, baik dalam lingkungan yang mengandung glukosa tinggi maupun tanpa glukosa. Sambiloto dipertimbangkan sebagai salah satu herbal hipoglikemia oral golongan insulin sekretagog, dan tidak disarankan penggunaan kombinasi ataupun dengan herbal antidiabetes yang sama karena berpotensi hipoglikemia (Wibudi A., 2006).

2.2.11.2. Menekan produksi glukosa pada hati (menghambat glukoneogenesis) dan memperbaiki metabolisme glukosa.

Penelitian ini membuktikan secara bermakna bahwa sambiloto dapat menurunkan kadar glukosa darah ($p < 0,001$) dan berat badan ($p < 0,01$), Dilakukan pada tikus normal dan diabetes dengan streptozotocin (STZ). Pemberian ekstrak etanol sambiloto 0,1-0,4gr/kgbb terlihat penurunan glukosa puasa pada hari ke-14 dan sebagai pembanding positif dipakai metformin. Efek penurunan kadar glukosa darah dan penurunan berat badan ini tidak terlihat pada tikus normal dan juga tidak menunjukkan perbedaan kadar insulin diantara tikus normal dan diabetes dengan STZ yang diberi sambiloto maupun metformin. Dalam penelitian ini juga terlihat penurunan kadar trigliserida puasa sebesar 49,8% pada tikus diberi sambiloto dibanding tikus yang diberi metformin hanya 27,7% (Zhang X.F., *et al.*, 2000, Yulinah E., *et al.*, 2001, Zhang Z., *et al.*, 2009).

2.2.11.3. Menghambat alfa glukosidase.

Uji *in vitro* dan *in vivo* pada tikus, pemberian ekstrak etanol sambiloto menghambat α glukosidase dan α amylase, memiliki aktivitas antidiabetes dan berpotensi sebagai terapi DM tipe 2 (Subramanian R., *et al.*, 2006). Pencegahan hiperglikemi pada kelinci non diabetik yang diberi beban glukosa 2mg/kgbb dan diberi minum ekstrak sambiloto 10mg/kgbb tidak terlihat, dan juga tidak terlihat pada kelinci yang diberi adrenalin (Borhanuddin M., 1994). Penelitian pada usus tikus juga terdapat pencegahan hiperglikemi (Kashikar V.S., *et al.*, 2011). Sambiloto menghambat alfa glukosidase dan menurunkan konsentrasi glukosa plasma. (Yu B.C., *et al.*, 2003, Husen., *et al.*, 2004).

2.2.11.4. Insulin sensitizer.

Sambiloto dapat memperbaiki resistensi insulin, terutama pada sel otot, lemak dan juga di hati, seperti yang dimiliki tiazolidindion. Penelitian Zhang., (2000) penghambatan peningkatan dalam darah pada glukosa toleransi tes diberikan intravena 1,5mg/kgbb sambiloto pada siklus normal. Sambiloto meningkatkan ambilan glukosa dan sintesis glikogen dalam hati, otot dan jaringan adiposa serta memperbaiki toleransi glukosa (Yu B.C., Hung C.R., Chen W.C., Cheng J.T., 2003). Mengamati tikus diabetes diberi STZ, terjadi hiperglikemia. Sambiloto berperan sebagai antioksidan dan stres oksidatif, mekanisme ini akibat efek insulinmimetik dari daun sambiloto (Dandu A.M., *et al.*, 2009). Penelitian lain memperbaiki resistensi insulin melalui mekanisme enzim glukosa 6 fosfat dehidrogenase (Subramanian R., *et al.*, 2008).

Pada penelitian lain, rebusan daun sambiloto 40% b/v, 20 ml/kgbb mampu menurunkan kadar glukosa darah *tikus jantan*. Ekstrak etanol infus sambiloto dosis 0,28; 0,56; dan 1,12 gram/kg BB dapat menurunkan kadar glukosa secara bertahap. Dari hasil analisis diperoleh nilai dosis efektif (ED50) adalah $1,39 \pm 0,95$ mg/kgbb. Hasil uji kualitatif kandungan kimia menunjukkan bahwa dalam ekstrak etanol infus sambiloto terdapat senyawa diterpen lakton (Munawwara., 2004.) Penelitian lain, pemberian ekstrak sambiloto peroral dosis 20 mg/kgbb pada tikus yang diinduksi aloksan menunjukkan hasil penurunan kadar glukosa darah sebesar 40%. Pada uji toksisitas selama 6 minggu pemberian,

terhadap ginjal dan hati dilakukan pemeriksaan Serum Glutamik Oksaloasetik Transferase (SGOT), Serum Glutamik Piruvik Transaminase (SGPT), kreatinin serta profil lemak dan histopatologi ginjal maupun hati, tidak diperoleh tanda-tanda nefrotoksik dan hepatotoksik baik berdasarkan laboratorium kimia darah maupun pemeriksaan histopatologis (Widyawati T., 2007) .

2.2.12. Perkiraan kesetaraan dosis interspesies

Perkiraan kesetaraan dosis antara berbagai sepsies berdasarkan luas permukaan tubuh dari nilai konversi Laurance D R dan Bacharach. Kesetaraan dosis tikus jika dikonversikan pada manusia 56 kali (Akhila J.S., *et al.*, 2007).

2.2.13. Pemakaian Kapsul Sambiloto dalam Penelitian

Kapsul sambiloto yang dipakai dalam penelitian ini, sudah dipakai oleh masyarakat Indonesia, dibeli di pasaran dan terdaftar di Badan POM RI. Kapsul sambiloto (550mg) yang dipakai di dalam penelitian ini ekstrak sambiloto sebesar 385 mg dan kandungan andrografolid minimal 8% dengan asumsi sebesar 30,8 gram. Dosis yang dipakai pada penelitian adalah dosis telah dipakai di masyarakat secara empirik yaitu 2 kali 2 kapsul dalam sehari sebesar, 1540 gram. Mengandung pengisi, kurang lebih 30% laktosa (diluent/pengikat), magnesium stearat (lubricant/pelincir) dan aerosil setara dengan 165 mg.

BAB 3 METODE PENELITIAN

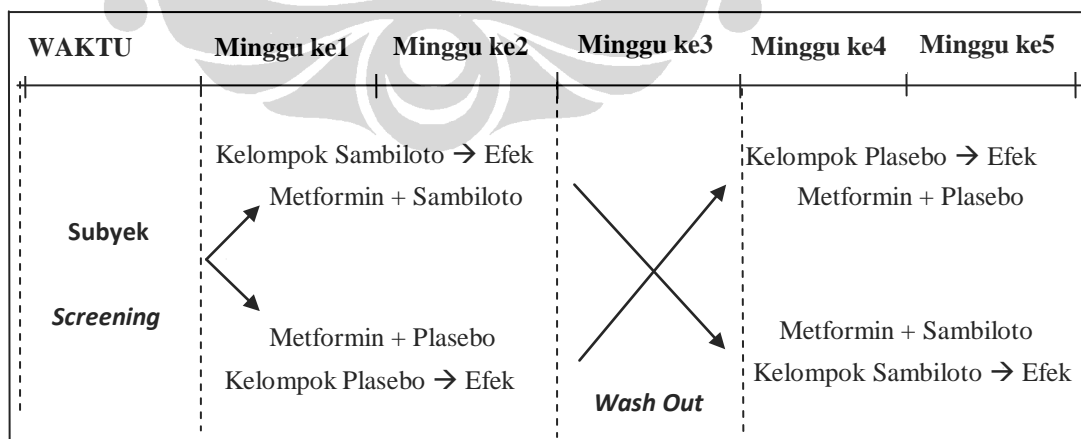
3.1.Desain dan Jenis Penelitian

3.1.1.Desain Penelitian

Menggunakan desain *cross over, double blind controlled trial*. Subyek dibedakan dalam dua kelompok yaitu kelompok placebo dan kelompok sambiloto, yang dilakukan alokasi subyek secara acak. Desain penelitian ini *cross over* atau menyilang sangat sesuai untuk penelitian kasus kronik yang relatif stabil seperti diabetes. Syarat kadar glukosa darah harus cepat memberi respon dengan terapi dan harus cepat kembali lagi seperti keadaan semula setelah terapi dihentikan. Disain ini dipilih oleh peneliti karena jumlah subyek berkurang separuhnya yaitu sebesar 50% dan subyek yang ikut dalam penelitian akan menjadi kontrol bagi dirinya sendiri (Sastroasmoro S., 2011)

3.1.2. Jenis Penelitian

Eksperimental, untuk mengetahui efek hipoglikemik kapsul sambiloto sebagai terapi tambahan pada penyandang DM tipe 2 yang mendapat terapi standar metformin, seperti pada Gambar 3.1 berikut ini :



Gambar 3.1: *Double Blind Randomized Controlled Trial, Cross over design*

Keterangan : OHO : Anti Hipoglikemia Oral (metformin)

Diet DM : Diet diabetes melitus dengan acuan gizi klinik

Kelompok Sambiloto: Kapsul sambiloto, Kelompok Plasebo: kapsul plasebo

Wash Out: Minggu ketiga selama satu minggu

Screening: sebelum penelitian: Selama dua minggu

Waktu wash out, subyek tidak mendapat kapsul obat penelitian selama 1 minggu.

3.2.Tempat dan waktu penelitian

3.2.1 Tempat Penelitian

Tempat penelitian " Efek hipoglikemik kapsul sambiloto sebagai terapi tambahan pada penderita DM tipe 2" dilaksanakan di Bagian Penyakit Dalam Rumah Sakit Pusat Angkatan Darat Ditkesad (RSPAD).

3.2.2.Waktu Penelitian

Penelitian di Jakarta, mulai bulan Desember 2011 sampai Mei 2012 dilaksanakan setelah memperoleh keterangan lolos kaji etik dari FKUI-RSCM, dengan lama penelitian masing-masing subyek adalah 35 hari.

3.3.Populasi dan Sampel

3.3.1. Populasi target dari penelitian ini adalah penderita DM tipe 2 rawat jalan di Bagian Penyakit Dalam RSPAD Gatot Soebroto Ditkesad.

Populasi terjangkau berdasarkan keluhan klasik dan pemeriksaan laboratorium kadar glukosa darah puasa dan 2 jam setelah makan. Populasi Subyek terpilih memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yang benar akan diteliti (Sastroasmoro S, 2011).

Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah:

- a. Pasien DM tipe 2 berusia 25 sampai 65 tahun yang datang ke bagian penyakit dalam RSPAD Gatot Soebroto Ditkesad.
- b. Penderita DM Tipe 2 yang diseleksi dari *medical record* di diagnosa DM oleh dokter spesialis penyakit dalam, menggunakan 1 jenis obat golongan biguanid:

metformin. Kadar glukosa darah subyek puasa $\geq 126\text{mg/dL}$ -200 mg/dL dan glukosa darah 2 jam setelah makan $\geq 200\text{mg/dL}$ -300 mg/dL.

- c. Bersedia menandatangani formulir persetujuan *informed consent*.

Kriteria Eksklusi :

- Subyek hamil dinyatakan positif dengan tes kehamilan
- Subyek menyusui.
- Hasil pemeriksaan laboratorium terdapat gangguan fungsi ginjal: pemeriksaan kreatinin lebih dari 1,5mg/dL.
- Hasil pemeriksaan laboratorium terdapat gangguan fungsi hati: nilai enzim SGOT=serum glutamat oksaloasetat transaminase (40U/L) dan SGPT=serum glutamat piruvat transaminase (35U/L) lebih 2 kali nilai normal.

Kriteria Drop Out:

- Selama mengikuti penelitian subyek tidak patuh menjalani pemeriksaan laboratorium yang telah ditetapkan saat awal penelitian.
- Selama penelitian subyek mengubah jenis obat yang telah ditetapkan saat awal penelitian .
- Subyek mengalami efek samping dari kapsul sambiloto yang sangat mengganggu.
- Selama penelitian, subyek menolak melanjutkan penelitian.

3.3.2.Jumlah Sampel, Cara Pemilihan dan Penarikan Sampel

Untuk memperkirakan besar sampel dari 2 kelompok independen, skala numerik berpasangan dihitung berdasarkan rumus: (Dahlan S., 2006, Sastroasmoro S., 2011).

$$n = 2 \left[\frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta}) S_d}{(d)} \right]^2$$

Keterangan:

n= besar sampel

Z α = kesalahan tipe 1, tingkat kemaknaan $\alpha = 0,05$ sebesar 1,960 (ditetapkan peneliti) deviat baku alfa (2 sisi).

Z_{β} = Kesalahan tipe 2, tingkat kepercayaan $\beta = 80\% = 0,842$ (ditetapkan peneliti) deviat baku beta (1 sisi).

S_d = Perkiraan simpang baku gabungan dari selisih rerata konsentrasi glukosa darah puasa berdasarkan pustaka menurut Eckel (1992) sebesar 14,4 mg/dL.

d = Selisih rerata minimal dari kedua kelompok yang bermakna, berdasarkan *clinical judgment* ditetapkan 10 mg/dL ditetapkan peneliti.

Besar sampel penelitian ini adalah:

$$n = 2 \left[\frac{(1,96 + 0,842) \cdot 14,4}{10} \right]^2$$

$$n = 2 \times 16,28 \approx 32$$

Jumlah sampel yang dibutuhkan $n = 32$. Jika ditambah dengan perkiraan *drop out* 20% (0,25), maka besar sampel minimal penelitian adalah: $1,25 \times 32 = 40$, dengan masing-masing kelompok berjumlah 20 subyek. Besar sampel sudah memenuhi syarat penelitian melebihi 30 (Petrie A., Sabin C., 2005).

Cara pengambilan dan alokasi sampel

Teknik pengambilan sampel dalam penelitian ini secara random untuk menetapkan alokasi subyek (Dahlan S., 2009, Sastroasmoro S., 2011).

3.4. Variabel Penelitian

Variabel penelitian ini terdiri dari variabel independen dan variabel dependen. Variabel independen penelitian adalah terapi kapsul sambiloto dan kapsul plasebo. Variabel dependen penelitian adalah kadar glukosa darah puasa dan 2 jam setelah makan pada penderita diabetes mellitus (DM) tipe 2.

3.4.1. Kapsul Sambiloto dan Plasebo

Kapsul sambiloto dengan pengisi $\pm 30\%$. laktose, magnesium stearat dan aerosil. Kapsul sambiloto nomor 0 adalah 550mg, mengandung 70% ekstrak kering sambiloto sebesar 365 mg. Dosis pemakaian untuk 1 hari adalah 2×2 kapsul sebesar 1540 mg dan dosis lethal 50 (LD 50) sebesar ≥ 16 g/kg berat

badan (bb) (Sundari E, 2003), sambiloto tidak toksik pada pemakaian lama. Dosis Lethal 50 sambiloto pada manusia dengan bb 50 kg = $1/100 \times 16000 \text{ mg} \times 50 = 8 \text{ gram}$. Menurut Badan POM RI (2008), dosis pada manusia sebesar 6 g/hari/50kg berat badan, konversi dosis pada manusia interspesies *Laurance and Bacharach* 1964 dosis pada tikus dibagi 56,0. Sehingga didapat dosis pada manusia $1/56 \times 6000 \times 50 = 5357 \text{ gram}$. Penelitian ini memakai dosis terapi sama dengan di masyarakat yaitu 2 kali 2 kapsul dalam 1 hari, sebesar 1540 gram. Kapsul plasebo nomor 0 adalah 550mg, berisi laktose $\pm 30\%$ (165 mg), magnesium stearat dan aerosil. Kedua kapsul penelitian dimasukkan kedalam plastik biru diberi *sticker* cara pemakaian: $\frac{1}{2}$ jam sebelum makan siang dan $\frac{1}{2}$ jam sebelum makan malam dan disimpan dalam amplop coklat sesuai dengan nomor random. Pemberian kapsul dilakukan oleh petugas kesehatan yang sebelumnya dilatih oleh peneliti.

3.4.2. Kadar glukosa darah

Sehari sebelum pemeriksaan subyek diminta puasa lebih kurang 10 jam. dilakukan pemeriksaan kadar glukosa darah puasa dan 2 jam setelah makan. Dilakukan juga pemeriksaan Serum Glutamat Oksaloasetat Transaminase, Serum Glutamat Pyruvat Transminase, kreatinin untuk mengetahui fungsi hati dan fungsi ginjal.

3.5 Instrumen dan Cara Pengumpulan Data

3.5.1. Instrumen meliputi

3.5.1.1 Case Report Form (CRF)

CRF disajikan dalam map transparan berwarna kuning berisi: Penjelasan penelitian kepada subyek, *informed consent*, persetujuan subyek ikut penelitian, data demografi meliputi: umur, jenis kelamin, berat badan dan tinggi badan, diet, olah raga, data diagnosa diabetes mellitus dilakukan pemeriksaan darah, sebelumnya puasa kurang lebih 10 jam sebagai *baseline* untuk menentukan kadar glukosa darah, lemak darah, fungsi hati dan fungsi ginjal.

Prosedur yang sama dilakukan untuk menentukan kadar glukosa darah pasca terapi 14 hari. Pemeriksaan fisik dilakukan setiap minggu dan juga dinulai kepatuhan minum obat dan menjalankan program 3J meliputi jadwal, jenis, jumlah minum obat, asupan makanan yang dikonsumsi selama 2 hari (meliputi 1 hari kerja dan 1 hari libur) dan latihan jasmani/olah raga. Pada minggu ketiga, pemberian kapsul uji dihentikan selama 1 minggu, dapat dilihat pada bagan prosedur penelitian.

3.5.1.2. Pengambilan Darah

Pemeriksaan laboratorium dilakukan oleh Laboratorium RSPAD Ditkesad, Jakarta Pusat. Laboratorium ini sudah ada sejak tanggal 26 Juli 1950 dan telah mendapat sertifikasi dari Departemen Kesehatan RI untuk 16 pelayanan rumah sakit tahap II pada tanggal 14 Mei 2009. Pengambilan darah pada penyandang DM tipe 2 diambil melalui vena pada daerah lipat lengan (fossa cubiti) sebanyak 5 ml untuk pemeriksaan kadar glukosa puasa dan 2 jam setelah makan, ditambah pemeriksaan Serum Glutamat Oksaloasetat Transaminase, Serum Glutamat Piruvat Transaminase, serta kreatinin dengan menggunakan *disposable vacutainer* 5 ml, ukuran jarum 21G x 1 ½" , untuk pemeriksaan penyaring (*screening*) dan pasca terapi 14 hari penelitian. Prosedur pemeriksaan yang sama untuk pemeriksaan kadar glukosa darah puasa dan 2 jam setelah makan. Pengambilan darah membutuhkan alat dan bahan sebagai berikut: 300 buah kapas alkohol, 300 buah spuit 5 ml, 300 buah *vacutainer* tempat darah, 300 buah plester.

Pemeriksaan konsentrasi glukosa darah dilakukan secara fotometrik enzimatis dengan reagen Dialab, suatu reagen diagnostik untuk menentukan kadar glukosa serum atau plasma (kuantitatif) invitro melalui system fotometrik. Alat terdiri dari: Dialab BT 3500 Autolyser, Sentrifus Kubota KN 70 dan Kubota 4000 ,untuk pemutar darah beku menjadi serum, alat ini berisi eritrosit dan serum sebanyak 32 tabung.

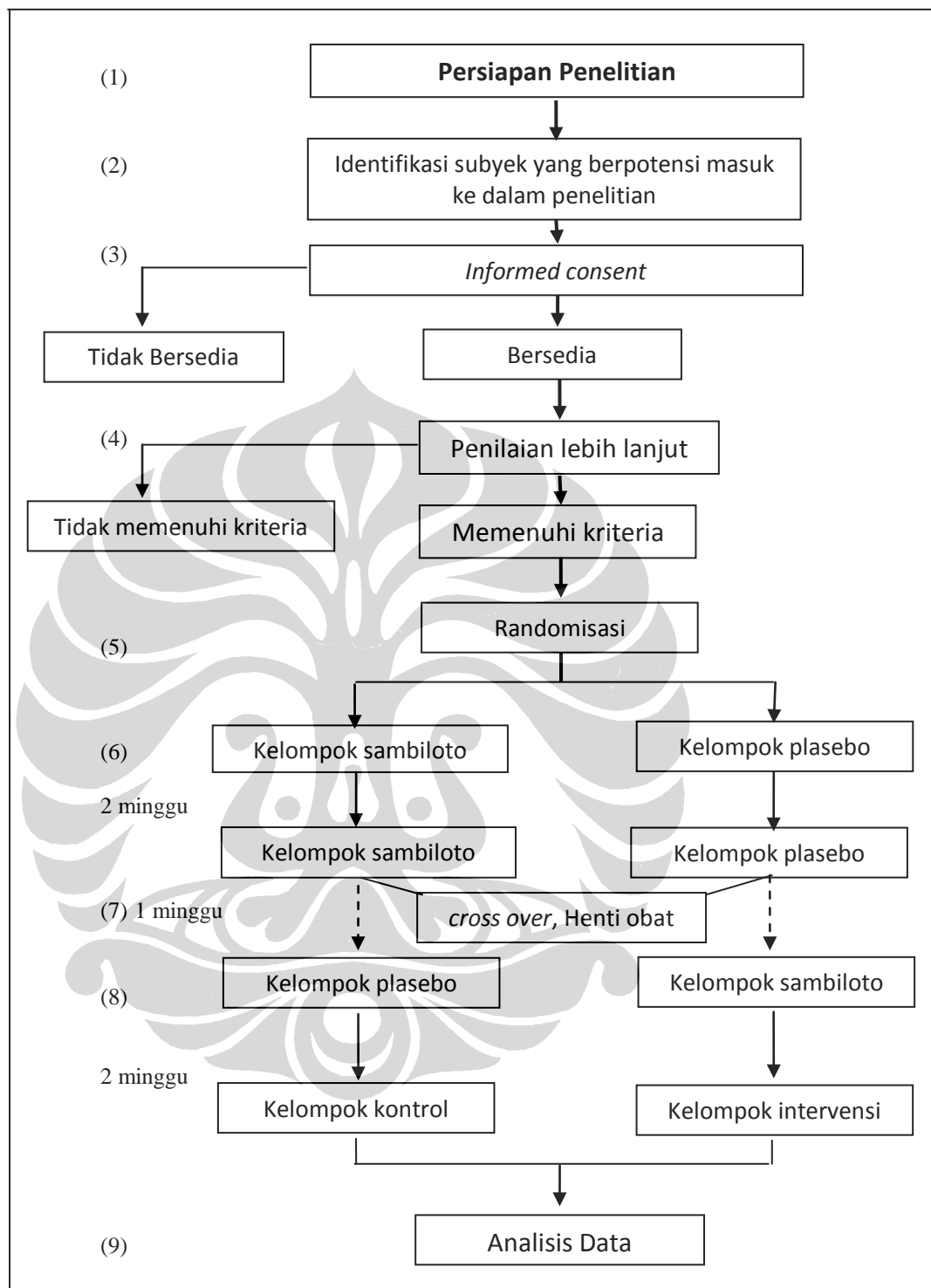
3.6. Prosedur Penelitian:

Jika calon subyek sudah setuju untuk ikut, yang dinyatakan dengan menandatangani formulir persetujuan, akan disertakan dalam penelitian ini. Selama penelitian subyek tetap memakai metformin sebagai terapi standar dan menjalankan diet DM sesuai *Standart Operational Procedure* (SOP) gizi klinik. Subyek dianjurkan kontrol diet melalui cara makan, minum, tidak mengonsumsi penganan dan buah-buahan yang manis. Subyek masih diperbolehkan melakukan aktivitas fisik yang biasa dilakukan sehari-hari akan tetapi tidak diperkenankan mengonsumsi obat lain (misalnya steroid, suntikan, jamu lainnya) yang dapat mempengaruhi kadar glukosa darah.

3.7. Alur Penelitian

Alur penelitian memberikan gambaran keseluruhan mengenai prosedur penelitian, masing-masing komponen dalam skema diberikan nomor untuk memudahkan penulisan cara kerjanya.

Persiapan penelitian: mengumpulkan data identifikasi subyek dan diijinkan menjadi oleh dokter spesialis penyakit dalam. Setelah diidentifikasi, peneliti mengundang subyek untuk penjelasan efek hipoglikemik kapsul sambiloto. Subyek diberikan kesempatan selama 2 minggu untuk menentukan sikap. Jika subyek bersedia ikut di dalam penelitian di minta untuk menandatangani *informed concent*, dan penilaian lebih lanjut apakah subyek memenuhi kriteria inklusi. Sebelum penelitian, peneliti melatih 2 orang petugas kesehatan untuk randomisasi dan membagikan kapsul obat. Randomisasi subyek dilakukan sesuai tabel random (Sastroasmoro A., 2011). Pembagian kapsul obat sambiloto dan plasebo secara random, dimasukkan kedalam plastik berwarna biru diberi etiket. Pemberian obat dibagi 2 tahap sebelum dan sesudah *wash out*, baik peneliti dan subyek tidak mengetahui obat yang diterima selama penelitian. Akhir penelitian, dibuka hasil pemeriksaan kadar glukosa darah disaksikan oleh dokter dan petugas kesehatan, dan sisa bahan penelitian dimasukan kedalam incinerator. Setelah data penelitian terkumpul, melalui beberapa tahapan; *editing*, *coding*, *entry* dan *cleaning* dan data dianalisis uni variat dan bi variat. Gambar 3.2 :



Gambar 3.2.: Alur Penelitian

3.8. Cara kerja penelitian

3.8.1. Tahap Persiapan penelitian

Tahap persiapan penelitian terdiri dari:

3.8.1.1. Pelatihan tim peneliti

Pelatihan dilakukan pada semua anggota tim peneliti yang terdiri dari dokter, perawat, petugas laboratorium, koordinator penelitian data, data *manager*. Kelayakan tim penelitian untuk ikut serta ditentukan dengan melakukan simulasi jalannya penelitian ini.

3.8.1.2. Penjajakan lokasi penelitian

RSPAD Gatot Soebroto Ditkesad, didirikan sejak tanggal 26 juli 1950 merupakan rumah sakit Tentara Nasional Indonesia Angkatan Darat (TNI-AD) pada tanggal 26 Juli 1950 dan telah mendapat sertifikasi dari Departemen Kesehatan RI untuk 16 pelayanan rumah sakit tahap II pada tanggal 14 Mei 2009. Pemeriksaan glukosa darah, dilakukan di laboratorium RSPAD GS menggunakan metode *chemiluminescence*.

3.8.2. Tahap Pelaksanaan

3.8.2.1. Menegakkan diagnosis

Penelitian diawali dengan menegakkan diagnosis hiperglikemia oleh dokter spesialis penyakit dalam di bagian penyakit dalam

3.8.2.2. Seleksi subyek

Seleksi subyek memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, kemudian diwawancara oleh peneliti, disaksikan oleh perawat. Bilamana subyek bersedia ikut maka diberikan penjelasan tentang prosedur penelitian, efek samping yang mungkin timbul serta hak dan kerawajibannya. Peneliti juga menjelaskan lama penelitian 5 minggu terbagi menjadi 3 tahap yaitu: tahap pertama pemberian kapsul obat selama 2 minggu, tahap kedua: henti obat selama 1 minggu, tahap ketiga pemberian kapsul obat kembali selama 2 minggu. Apabila subyek masih

kurang jelas diperkenankan bertanya kepada peneliti. Formulir persetujuan (*informed consent*) diisi secara jelas dan lengkap dan ditandatangani subyek serta satu orang saksi dari pihak keluarga. Peneliti maupun subyek tidak mengetahui yang mana dari kapsul obat yang diberikan oleh perawat dapat menurunkan kadar glukosa darah.

3.9. Bahan penelitian

Bahan penelitian, kapsul ekstrak sambiloto yang digunakan diperoleh dari sediaan yang sudah beredar di masyarakat dan telah memiliki ijin dari Badan POM RI. Cangkang kapsul ekstrak sambiloto maupun plasebo berwarna hijau dan memperoleh sertifikasi halal oleh Majelis Ulama Indonesia (MUI).

3.10. Manajemen dan analisis data

Pengumpulan data dilakukan oleh peneliti kemudian analisis:

3.10.1. Pengolahan data telah dilakukan beberapa tahapan yaitu:

3.10.1.1. *Editing*:

Melihat kelengkapan data yang telah dikumpulkan selama penelitian.

3.10.1.2. *Coding*:

Mengklasifikasikan data berdasarkan pengkodean kategori subyek agar memudahkan proses pemasukan data kedalam komputer. Dilakukan oleh pembimbing statistik bersama peneliti.

3.10.1.3. *Entry*:

Memasukan data ke program analisis SPSS

3.10.1.4. *Cleaning*:

Memeriksa kembali data yang telah di *entry* dan pastikan tidak ada kesalahan dan data layak untuk dianalisis.

3.10.2. Analisis dan interpretasi data

Data pemeriksaan glukosa darah puasa dan 2 jam setelah makan pada kelompok sambiloto dan kelompok plasebo. akan dilakukan analisis dalam 2 tahap analisis yaitu:

3.10.2.1. Analisis univariat

Analisis ini bertujuan mengestimasi parameter populasi dan mengetahui apakah distribusi data normal atau tidak. Apabila distribusi data normal, hasil analisis data numerik (usia, kadar glukosa darah puasa dan 2 jam setelah makan) disajikan dalam mean (\bar{X}), standar deviasi (Sd). Bila data tidak normal akan disajikan dalam median, nilai minimal dan maksimal.

3.10.2.2. Analisis bivariat

Analisis bivariat bertujuan mengetahui pengaruh variabel independen (Kapsul sambiloto atau plasebo) terhadap variabel dependen (kadar glukosa darah puasa dan 2 jam setelah makan) yang akan dianalisis dengan *paired t test*.

Interpretasi: Kadar glukosa darah puasa dan 2 jam setelah makan adalah data numerik, prosedur pemberian kapsul sambiloto dan kapsul plasebo: pada kelompok sambiloto dan kelompok plasebo secara bergantian

- a. Bila memenuhi kriteria distribusi normal, digunakan uji statistik parametrik uji t berpasangan.
- b. Bila distribusi data tidak normal, maka akan dilakukan transformasi logaritmik. data dan digunakan uji statistik non parametrik Wilcoxon signed ranks test.

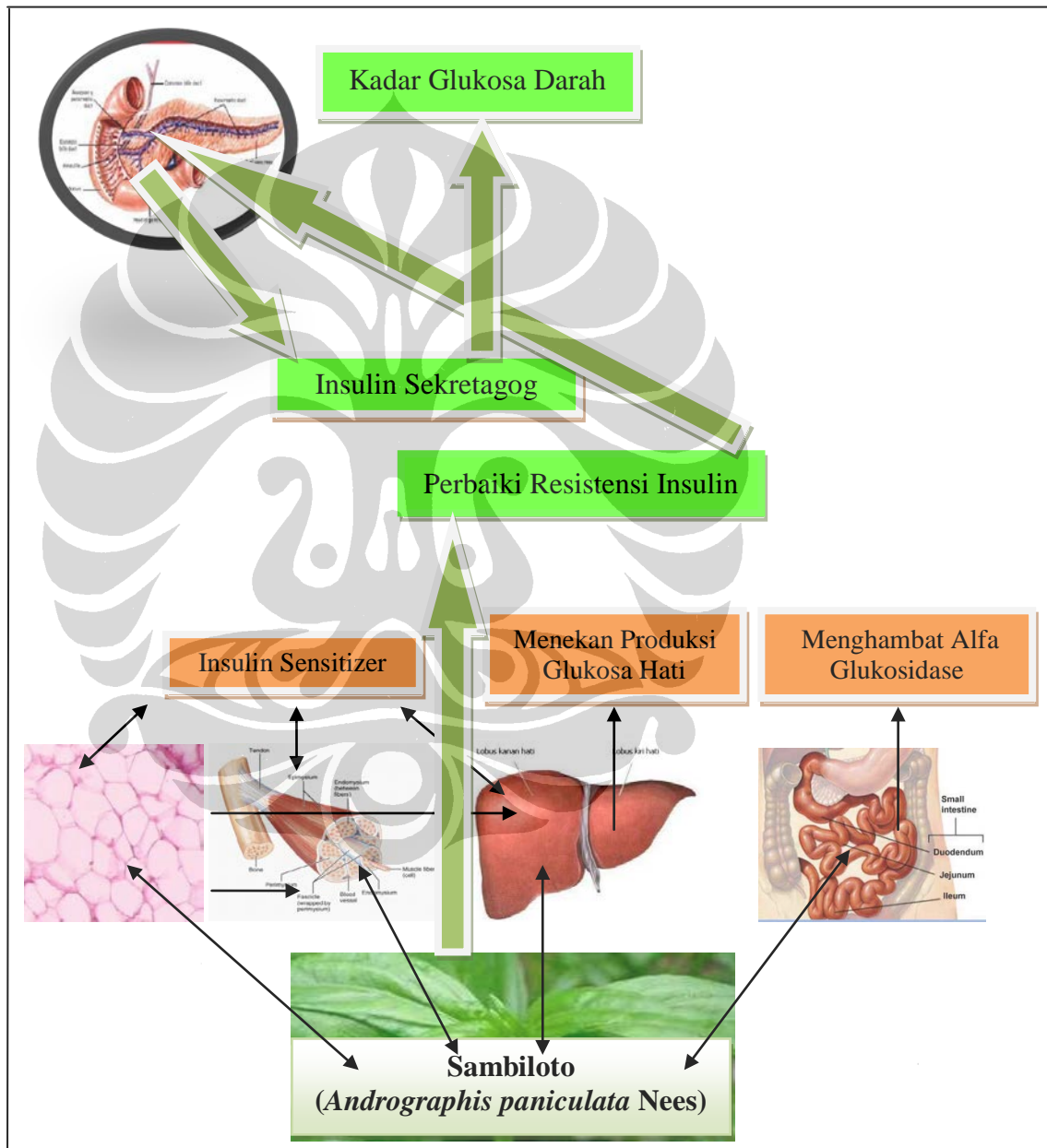
Batas kemaknaan : Semua analisis data menggunakan tingkat kemaknaan $p < 0,05$.

3.11. Penyajian data

Data disajikan dalam bentuk textular, tabel maupun grafik.

3.12. Kerangka Teori Penelitian

Sambiloto mengandung zat aktif andrografolid yang dapat menurunkan kadar glukosa darah. Dari uraian ini dinyatakan ada mekanisme kerja sebagai anti diabetes, dilihat pada Gambar 3.3. berikut ini:

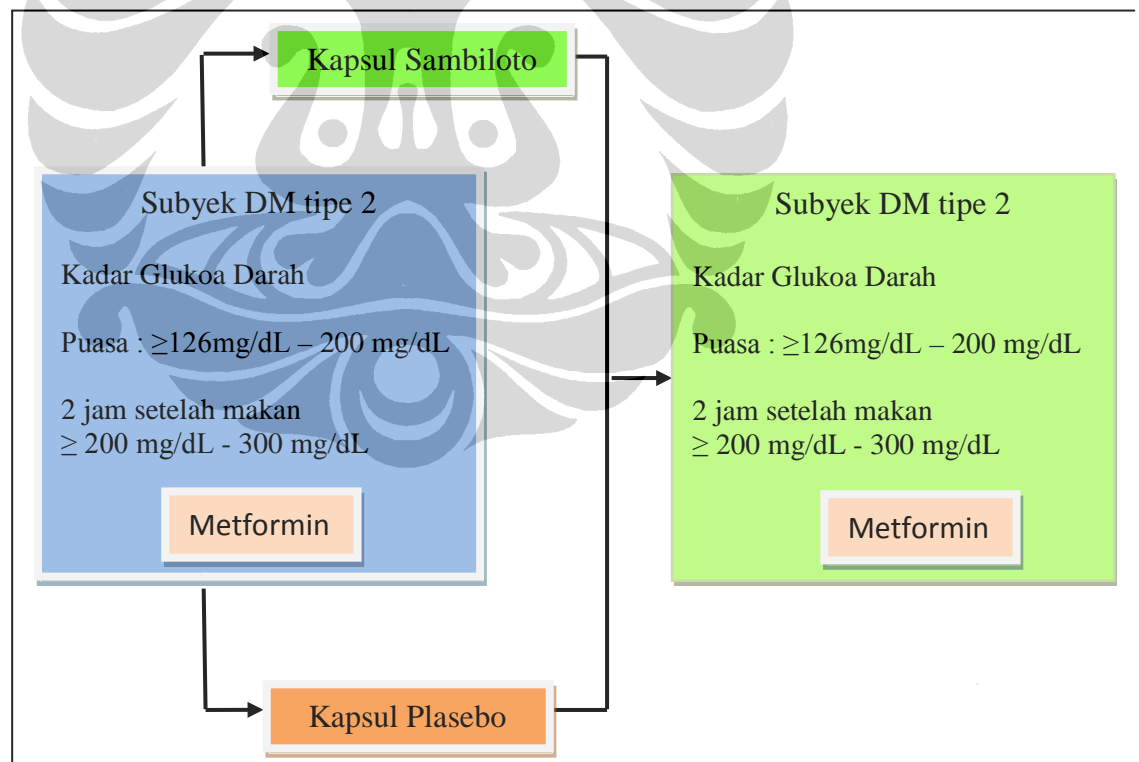


Gambar 3.3 : Kerangka Teori Penelitian

Ada beberapa dugaan mekanisme kerja sambiloto sebagai anti diabetes melalui insulin sekretagog (Wibudi A., 2006), menghambat glukoneogenesis (Zhang X..F., *et al.*, 2000, Yulinah E., *et al.*, 2001, Zhang Z., *et al.*, 2009), menghambat alfa glukosidase di usus (Borhanuddin M, 1994, Yu B.C. *et al.*, 2003, Husen *et al.*, 2004, Kashikar V.S, Tedjaswita K., 2011) dan memperbaiki resistensi insulin perifer (Yu B.C., Hung C.R, Chen W.C., Cheng J.T., 2003, (Subramanian R., *et al.*, 2008). Dalam penelitian ini peneliti ingin membuktikan efek hipoglikemi kapsul sambiloto sebagai terapi tambahan metformin melalui mekanisme insulin sekretagog (Wibudi A., 2006)

3.13. Kerangka Konsep Penelitian

Berdasarkan kerangka teori, maka kerangka konsep penelitian ini pada Gambar 3.4.dibawah ini:



Gambar 3.4.: Kerangka Konsep Penelitian

Variabel penelitian ini terdiri dari variabel independen dan variabel dependen. Variabel independen disebut pula dengan variabel bebas yaitu kapsul sambiloto dan kapsul plasebo, bila mana ia berubah akan mengakibatkan perubahan variabel lainnya (Sastroasmoro S., 2011). Variabel dependen disebut variabel tergantung yaitu kadar glukosa darah puasa dan 2 jam setelah makan dan bisa berubah akibat pengaruh maupun perubahan dari variabel independen dan melihat karakteristik subyek penelitian.

3.13.1. Kapsul Sambiloto/ Plasebo

Kedua kelompok menggunakan metformin sebagai terapi standar. Dosis pemakaian kapsul sambiloto/plasebo sebesar 2 kali 2 kapsul sehari, diberikan ½ jam sebelum makan siang dan ½ jam sebelum makan malam. Melihat toksisitas akut ekstrak etanol sambiloto, uji LD50 pada mencit ≥ 16 g/kgbb, praktis tidak toksik (Sundari E., 2003) dan toksisitas subkronik selama 6 bulan sebesar 6g/hari/50kgbb (Sithisomwongse., 1989, Badan POM RI., 2006). Pemberian sambiloto jangka panjang di asumsikan tidak toksik.

3.13.2. Periode *Wash out*

Pemakaian secara oral, dicapai kadar plasma tertinggi setelah 1,5-2 jam dan bertahan dalam plasma selama 6,6-10 jam (Ulbricht C., 2010). Andrografolid memiliki bioavailabilitas tinggi pada manusia, setelah 72 jam, hampir 90% andrografolid dieksresikan melalui urin, sebagian lainnya melalui saluran cerna. (Pannosian A., 2000). Jika 5 sampai 7 kali waktu paruh, dan melihat bioavailabilitas tinggi maka sambiloto sudah tereliminasi dari plasma darah dalam waktu 3 hari (Katzung BG., 2001). Ditetapkan periode *Wash out* selama 1 minggu,

3.13.3. Obat Hipoglikemia Oral (OHO)

Obat hipoglikemis oral, metformin tetap diberikan selama penelitian sesuai dosis pemberian saat berobat di bagian penyakit dalam. Sampai saat ini pemakaian metformin paling aman dan dapat dikombinasikan dengan golongan OHO lainnya (Waspadji S., 2011).

3.13.4. Diet DM

Kebutuhan kalori total masing-masing subyek dihitung berdasarkan *standard operational procedure* (SOP) bagian gizi klinik, dengan komposisi protein 10-20%, lemak 20-25%, mono dan *poly unsaturated fatty acid* \pm 10%, total energi karbohidrat 45-65% serta sukrosa kurang dari 5%. Jumlah kalori disesuaikan dengan pertumbuhan, status gizi, umur, stress akut dan kegiatan jasmani untuk mencapai dan mempertahankan berat badan ideal. Jumlah kalori yang diperlukan dihitung dari berat badan ideal dikali kebutuhan kalori basal (30 Kkal/kgbb untuk laki-laki dan 25 Kkal/kgbb untuk perempuan). Kebutuhan kalori untuk aktifitas, koreksi status gizi, dan menghadapi stres akut sesuai dengan kebutuhan. Kebutuhan kalori diabetes tidak berbeda dengan non diabetes harus memenuhi kebutuhan aktifitas baik fisik maupun psikis dan mempertahankan berat badan mendekati ideal (Hardjodisastro D., *et al.*, 2006).

3.13.5. Karakteristik Demografi

Karakteristik demografi meliputi umur, jenis kelamin, indeks massa tubuh dan lama menyandang DM tipe 2. (Hardjodisastro D., *et al.*, 2006, Waspadji S., 2007) data dicatat oleh peneliti.

3.13.6. Mengukur Tinggi Badan dan Berat Badan

Pengukuran berat badan dan tinggi badan untuk menetapkan indeks massa tubuh (IMT) berdasarkan kriteria orang Indonesia dilakukan oleh petugas kesehatan bagian gizi klinik dan dicatat oleh peneliti (Sastroprawiro A., 2011).

3.13.7. Pemeriksaan darah

Pemeriksaan kadar glukosa darah puasa dan 2 jam setelah makan pada awal penelitian ditetapkan sebagai *baseline*. Hal yang serupa dilakukan pada pasca terapi 14 hari, yaitu pemeriksaan glukosa darah puasa dan 2 jam setelah makan. Pengambilan darah subyek penelitian dilakukan oleh analis laboratorium terlatih berdasarkan *standart operational procedure* (SOP) laboratorium. Darah diberi label LIT DINI untuk menjaga keamanan sampel dan keabsahan hasil pemeriksaan selama penelitian. Interpretasi hasil pemeriksaan darah disajikan

melalui komputer dalam bentuk lembaran hasil secara otomatis. Hasil disimpan petugas laboratorium dan dibuka pada akhir penelitian.

3.13.8. Kepatuhan

Kepatuhan menjalankan program 3J, dilihat dari catatan subyek terhadap jadwal, jumlah dan jenis makanan-minuman serta olah raga yang dilakukan selama 30 menit. Pencatatan program 3J dilakukan subyek, 1 hari pada hari kerja dan 1 hari pada hari libur.

3.14. Definisi operasional

Definisi operasional penelitian, kedua Variabel diuraikan definisi, cara pengukuran, alat ukur, skala pengukuran dan katagori variabel.

Tabel 3.1. Variabel penelitian dan definisi operasional

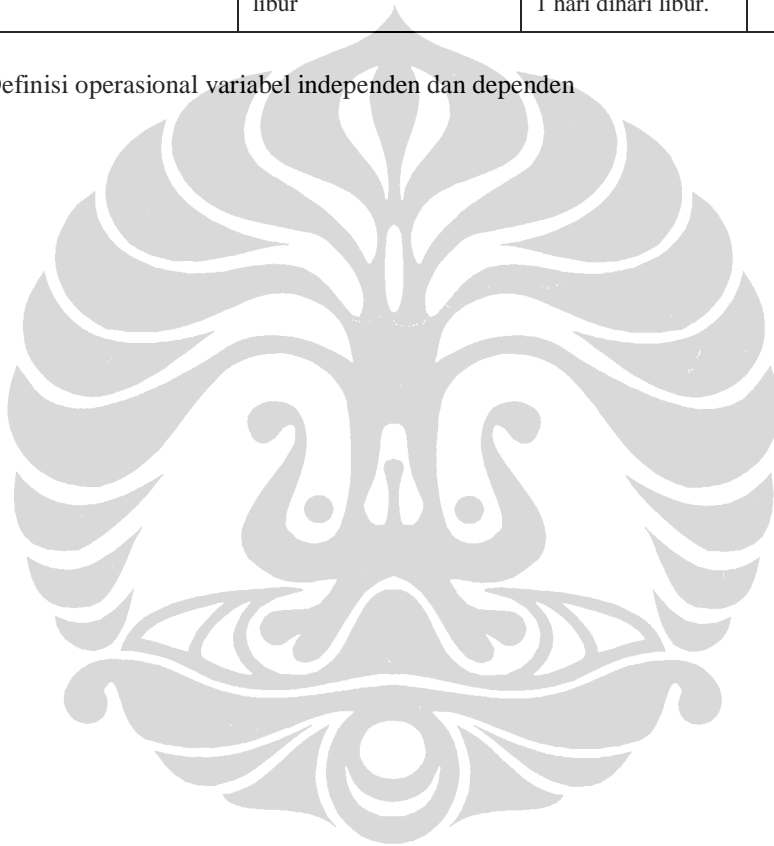
Variabel	Defenisi variabel	Cara pengukuran	Alat ukur	Skala pengukuran	Kategori
Variabel Independen					
Kapsul sambiloto	Pemberian ekstrak sambiloto dalam sediaan kapsul untuk menurunkan kadar glukosa darah	Pemberian kapsul ekstrak sambiloto selama 14 hari dengan dosis 2 kali 2 kapsul sehari, ½ jam sebelum makan siang pukul 11.30 dan ½ jam sebelum makan malam pukul 18.30	Kepatuhan subyek dalam mengkonsumsi obat yang diberikan dan jumlah kapsul diberikan untuk pemakaian 14 hari	nominal	1= Sambiloto 0 = Plasebo
Kapsul plasebo	Pemberian kapsul plasebo mengandung laktosa (pengikat), magnesium stearat (pelincir), aerosol (antilekat) dalam sediaan kapsul tidak berkhasiat	Pemberian kapsul plasebo selama 14 hari sengan dosis 2 kali 2 kapsul sehari ½ jam sebelum makan siang pukul 11.30 dan ½ jam sebelum makan malam pukul 18.30	Kepatuhan subyek dalam mengkonsumsi obat yang diberikan dan jumlah kapsul diberikan untuk pemakaian 14 hari	nominal	1= Sambiloto 0 = Plasebo

Variabel	Defenisi variabel	Cara pengukuran	Alat ukur	Skala pengukuran	Kategori
Variabel Dependen					
Kadar glukosa darah puasa	Banyaknya jumlah kadar glukosa darah puasa dalam serum darah subyek	Kadar glukosa darah puasa di dapat dari pemeriksaan darah	Hasil pemeriksaan kadar glukosa darah puasa dengan mesin analisis komputerisasi	interval	mg/dL
Kadar glukosa darah 2 jam setelah makan	Banyaknya jumlah kadar glukosa darah 2 jam setelah makan dalam serum darah subyek	Kadar glukosa darah 2 jam setelah di dapat dari pemeriksaan darah	Hasil pemeriksaan kadar glukosa darah 2 jam setelah makan dengan mesin analisis komputerisasi	interval	mg/dL

Variabel	Defenisi variabel	Cara pengukuran	Alat ukur	Skala pengukuran	Kategori
Variabel Subyek					
Jenis Kelamin	Klasifikasi Jenis kelamin ditetapkan berdasarkan keterangan dokter/bidan saat dilahirkan	Jenis kelamin didapat dari keterangan jenis kelamin didalam Kartu Tanda Penduduk	Hasil pemeriksaan jenis kelamin menggunakan Kartu Tanda Penduduk Republik Indonesia	nominal	Perempuan = 1 Laki-laki = 0
Umur	Banyaknya jumlah tahun ditetapkan berdasarkan keterangan Kartu Tanda Penduduk pada ulang tahun yang terakhir	Jumlah umur didapat dari keterangan di dalam Kartu Tanda Penduduk	Hasil pemeriksaan jumlah umur menggunakan Kartu Tanda Penduduk dengan mesin komputerisasi	interval	40-49 tahun = 2 50-59 tahun = 1 60-65 tahun = 0
Indeks Massa Tubuh	Banyaknya hasil perhitungan berdasarkan perbandingan berat badan dengan tinggi badan kuadrat	Jumlah indeks massa tubuh didapat dari berat badan dalam kilogram dibagi dengan tinggi badan dalam meter kuadrat	Hasil perhitungan pengukuran berat badan dibagi pengukuran tinggi badan kuadrat	interval	18,5-22,9 normal = 3 23-24,9 over weight = 2 25-29,9 obesitas tipe 1 = 1 ≥30 obesitas tipe 2 = 0
Lama menyandang Diabetes	Banyaknya jumlah tahun ditetapkan berdasarkan keterangan subyek dan catatan	Jumlah tahun didapat dari keterangan di dalam <i>Medical Record</i> dan anamnesa saat berobat	Hasil pencatatan <i>Medical Record</i> dan anamnesa dengan wawancara	interval	0-4 tahun = 3 5-9 tahun = 2 10-14 tahun = 1 15-20 tahun = 0

Variabel	Defenisi variabel	Cara pengukuran	Alat ukur	Skala pengukuran	Kategori
Variabel Subyek					
Menjalankan Program 3 J	Banyaknya asupan makanan , minuman serta latihan jasmani/olah raga	Jumlah, Jenis serta Jadwal makanan, minuman dan latihan jasmani/olah raga di tulis pada lembar Program 3J 1 hari dihari kerja dan 1 hari dihari libur	Hasil pencatatan berdasarkan Jumlah, Jenis , Jadwal makanan-minuman, olah raga dalam 1 hari dihari kerja dan 1 hari dihari libur.	nominal	Patuh = 1 Tidak patuh= 0

Keterangan : Definisi operasional variabel independen dan dependen



BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil

4.1.1. Sampel Penelitian

Terapi tambahan kapsul sambiloto terhadap kadar glukosa darah penyandang diabetes melitus (DM) tipe 2 merupakan uji klinik eksperimental menggunakan desain *cross over* dengan metode *double blind*. Subyek dibedakan dalam kelompok sambiloto (mendapat terapi metformin dan kapsul sambiloto) dan kelompok plasebo (mendapat terapi metformin dan kapsul plasebo) berdasarkan alokasi random. Periode penelitian dibagi menjadi 3 tahap yaitu: tahap pertama selama 2 minggu subyek diberi kapsul sambiloto atau plasebo; tahap kedua (*wash out*) hanya pemberian metformin selama 1 minggu. Pada tahap ketiga selama 2 minggu dilakukan penyilangan yang sebelumnya mendapat kapsul plasebo kemudian mendapat kapsul sambiloto dan sebelumnya mendapat kapsul sambiloto sekarang mendapat kapsul plasebo.

Data dikumpulkan dari 40 subyek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Didalam penelitian ini, dari 40 subyek yang diteliti, terdapat 6 orang dinyatakan berhenti (*drop out*) karena:

1. Subyek laki-laki (4 orang) masing-masing dengan alasan:
 - a. Terjadi kekeliruan minum obat antidiabetes 2 kali pada awal penelitian.
 - b. Mendapat surat perintah untuk menjadi instruktur karate.
 - c. Melihat istri sakit subyek merasa berdebar-debar setiap minum kapsul obat penelitian kemudian tidak ikut penelitian.
 - d. Terjadi ketidak teraturan minum obat karena menjaga ibu yang sakit.
2. Subyek perempuan (2 orang) masing-masing dengan alasan:
 - a. Timbul tanda-tanda hipoglikemia setelah minum obat antidiabetes, pada awal penelitian.
 - b. Mendapat perawatan akibat krisis hipertensi sesaat setelah *wash out*.

4.1.2. Karakteristik Demografi

Karakteristik demografi pada penelitian ini menggambarkan umur, jenis kelamin, indeks massa tubuh, lama menderita diabetes mellitus (DM), kepatuhan minum obat dan program 3J melihat kepatuhan subyek ikut dalam penelitian, seperti dalam Tabel 4.1 di bawah ini:

Tabel 4.1 Karakteristik Demografi Subyek Penelitian

	Karakteristik	Frekuensi (n= 34)	Persen (%)
1	Umur		
	40- 49 tahun	7	20.6
	50-59 tahun	22	64.7
	60-65 tahun	5	14.7
2	Jenis Kelamin		
	Laki-laki	12	35.3
	Perempuan	22	64.7
3	Indek Massa Tubuh		
	Normal	3	8.8
	<i>Over Weight</i>	9	26.5
	Obesitas tipe 1	15	44.1
	Obesitas tipe 2	7	20.6
4	Lama menyandang DM		
	0-4 tahun	5	14.7
	5-9 tahun	3	8.8
	10-14 tahun	12	35.3
	15-19 tahun	14	41.2

Keterangan : Distribusi subyek menurut umur, jenis kelamin, indeks massa tubuh, lama menyandang diabetes

Umur subyek yang ikut di dalam penelitian berkisar antara 41-64 tahun, rerata umur adalah 54,26 tahun dengan simpang baku (sd) = 0.89. Sebanyak 64,7% subyek berumur antara 50-59 tahun. Bila dilihat dari indeks massa Tubuh (IMT) didapatkan hanya 8,8% subyek penelitian mempunyai IMT kriteria normal, sebagian subyek obesitas tipe 1 (44,10%). Sebanyak 76,5% telah menderita diabetes melitus antara 10-19 tahun, dan rerata lama menderita diabetes melitus adalah 6,7 tahun.

4.1.3. Kepatuhan Subyek

Kepatuhan subyek ditentukan berdasarkan penilaian kepatuhan menjalankan program 3J, meliputi jadwal, jumlah serta jenis diet makanan dan minuman, maupun latihan jasmani/olah raga.

Pada Tabel 4.2. kepatuhan menjalankan program 3J pada kelompok plasebo sama dengan kelompok sambiloto (29,4%) dan ketidakpatuhan menjalankan program 3J pada kedua kelompok sama besar (70,6%) . Ketidak patuhan dalam menjalankan diet makanan –minuman lebih menonjol pada kelompok plasebo sebesar (58,83%) dan kelompok sambiloto (55,89%).

Tabel 4.2 Distribusi Kepatuhan Menjalankan Program 3J Kelompok Plasebo dan Kelompok Sambiloto

Kepatuhan Program 3 J	Plasebo	Sambiloto
Patuh (Total)	10 (29.4%)	10 (29.4%)
Diet	8 (23,52%)	8 (23,52%)
Olah Raga	2 (5,88%)	2 (5,88%)
Tidak Patuh (Total)	24 (70.6%)	24 (70.6%)
Diet	20 (58,83%)	19 (55,89%)
Olah Raga	4 (11,77%)	5 (14,71%)

Keterangan : Patuh dan Tidak Patuh menjalankan diet dan olah raga

Kepatuhan subyek menjalankan program 3J dapat dipakai sebagai dasar penilaian kualitas hidup seseorang untuk tetap sehat dan dapat memenuhi kebutuhan dirinya sendiri (Badan POM RI., 2010)

4.1.4 Kadar Glukosa Darah

Kriteria subyek yang ikut dalam penelitian ini memiliki kadar glukosa darah puasa ≥ 126 -200 mg/dL dan 2 jam setelah makan ≥ 200 -300 mg/dL.

4.1.4.1. *Baseline*

Baseline adalah kadar glukosa darah awal, saat merekrut subyek waktu screening. Pada awal penelitian ini, tidak lagi dilakukan pemeriksaan kadar glukosa darah karena subyek belum mendapat terapi tambahan kapsul sambiloto maupun plasebo.

Rerata kadar glukosa darah puasa kelompok plasebo $186,3 \pm 56,50$ mg/dL dan sambiloto $179,71 \pm 58,79$ mg/dL. Rerata kadar glukosa darah 2 jam setelah makan kelompok plasebo $242,12 \pm 60,47$ dan kelompok sambiloto $248,12 \pm 41,00$ mg/dL. Nilai median kadar glukosa darah puasa kelompok plasebo 181,50 dengan nilai minimum dan maksimum 103 – 341 mg/dL serta kelompok sambiloto 166,00 mg/dL dengan nilai minimum dan maksimum 102- 422 mg/dL.

Coefficient of variance baseline kelompok plasebo dan kelompok sambiloto pada glukosa darah puasa 0,30 dan 0,35. Pada kelompok plasebo dan kelompok sambiloto glukosa darah 2 jam setelah makan 0,25 dan 0,30. *Coefficient of variance* diatas 20% pada penelitian ini menggambarkan distribusi tidak normal (Dahlan S., 2004).

Tabel 4.3 Kadar Glukosa Darah *Baseline* Kelompok Plasebo dan Kelompok Sambiloto

Baseline	Kelompok Plasebo		Kelompok Sambiloto	
	Puasa	2 jam PP	Puasa	2 jam PP
Mean	186,35mg/dL	242,12mg/dL	179,71mg/dL	248,12mg/dL
Standart deviasi	56,50	60,47	58,79	41,00
Median	181,50mg/dL	248,00mg/dL	166,00mg/dL	247,50mg/dL
Minimum	103	150	102	187
Maksimum	341	413	422	369
Coefficient of variance	0,30	0,25	0,35	0,30

Keterangan : 2 jam PP, adalah kadar glukosa darah 2 jam setelah makan, Distribusi Kelompok Plasebo dan Kelompok Sambiloto tidak normal

4.1.4.2. Pasca terapi 14 hari:

Rerata kadar glukosa darah puasa pada kelompok plasebo $193,97 \pm 67,36$ mg/dL dan kelompok sambiloto $166,24 \pm 55,82$ mg/dL. Kadar glukosa darah 2 jam setelah makan pasca terapi 14 hari pada kelompok plasebo $234,12 \pm 71,53$ mg/dL dan kelompok sambiloto memiliki rerata kadar glukosa darah 2 jam setelah makan $213,21 \pm 71,53$ mg/dL. Nilai median pemeriksaan kadar glukosa darah puasa kelompok plasebo 179,00 mg/dL dengan nilai minimum dan maksimum 89 – 340 mg/dL serta kelompok sambiloto 154,50 mg/dL dengan nilai minimum dan maksimum 69 – 323 mg/dL. Median 2 jam setelah makan untuk kelompok plasebo 224,50 mg/dL dengan nilai minimum dan maksimum 118 – 382 mg/dL serta kelompok sambiloto sebesar 198,50 mg/dL dengan nilai minimum dan maksimum 143–469 mg/dL.

Tabel 4.4 Kadar Glukosa Darah Pasca Terapi 14 hari Kelompok Plasebo dan Kelompok Sambiloto

	Kelompok Plasebo		Kelompok Sambiloto	
	Puasa	2 jam PP	Puasa	2 jam PP
Mean	193,97 mg/dL	234,12 mg/dL	166,24 mg/dL	213,21 mg/dL
Standart deviasi	67,36	71,53	55,82	62,61
Median	179,00 mg/dL	224,50 mg/dL	154,50 mg/dL	198,50 mg/dL
Minimum	89	118	69	143
Maksimum	340	382	323	469
Coefficient of variance	0,35	0,17	0,34	0,29

Keterangan : 2 jam PP, adalah kadar glukosa darah 2 jam setelah makan, Distribusi Kelompok Plasebo dan Kelompok Sambiloto tidak normal

Coefficient of variance pasca terapi 14 hari: kelompok plasebo dan kelompok sambiloto glukosa darah puasa 0,35 dan 0,34 dan glukosa darah 2 jam setelah makan pada kelompok plasebo dan kelompok sambiloto 0,17 dan 0,29. *Coefficient of variance* kedua kelompok juga menggambarkan distribusi tidak normal.

4.1.4.3. Keberhasilan Penelitian:

Keberhasilan penelitian ini penambahan pada subyek yang mendapat terapi kapsul sambiloto dibandingkan kapsul plasebo, dianalisis dari penurunan kadar glukosa darah pasca terapi selama 14 hari.

a. Kadar Glukosa Darah *Baseline*

Kadar glukosa darah puasa *baseline*, kelompok plasebo dan kelompok sambiloto terlihat perbedaan sebesar 6,67 mg/dL (186,38 – 179,71) dan kadar glukosa darah 2 jam setelah makan adalah - 6 mg/dL (242,12 – 248,12). Secara klinik tidak ada

perbedaan bermakna kadar glukosa darah puasa ($p = 0,544$) dan kadar glukosa 2 jam setelah makan ($p = 0,954$) pada Tabel 4.5.

Tabel 4.5 Hasil Uji Statistik *Baseline* Kelompok Plasebo dan Kelompok Sambiloto

Kadar Glukosa Darah	Perbedaan Kelompok Plasebo-Sambiloto <i>Baseline</i>	Uji Statistik
Puasa	6,67 mg/dL	0,544
2 jam setelah makan	- 6 mg/dL	0,954

Keterangan: Hasil uji statistik Kelompok Plasebo dan kelompok Sambiloto *Baseline* tidak bermakna

b. Perubahan kadar glukosa darah *baseline* dan pasca terapi 14 hari

Kadar glukosa darah kelompok plasebo dan kelompok sambiloto antara *baseline* dan pasca terapi 14 hari masing masing kelompok dapat dilihat di Tabel 4.6.

Tabel 4.6 Kadar Glukosa Darah *Baseline* dan Pasca Terapi 14 hari pada Kelompok Plasebo dan Kelompok Sambiloto.

Laboratorium	Plasebo (mg/dL)		Sambiloto (mg/dL)	
Kadar Glukosa Darah	<i>Baseline</i>	14 hari	<i>Baseline</i>	14 hari
Puasa	186,38	193,97	179,71	166,24
2 jam setelah makan	242,12	234,12	248,12	213,21

Keterangan: Hasil pemeriksaan laboratorium, Kadar glukosa darah puasa dan 2 jam setelah makan pada Kelompok Plasebo dan kelompok Sambiloto *Baseline* maupun pasca terapi 14 hari.

Kadar glukosa darah puasa pada kelompok plasebo: pasca terapi 14 hari di dapat peningkatan sebesar 8 mg/dL (186,38–193,97). Kadar glukosa darah 2 jam setelah makan didapatkan penurunan 8 mg/dL (242,12 - 234,12) namun tidak bermakna.

Tabel 4.7 Perubahan kadar Glukosa Darah Pasca Terapi 14 hari Kelompok Plasebo

Kadar Glukosa Darah	Kelompok Plasebo Pasca Terapi 14 Hari	Uji Statistik
Puasa	-8mg/dL	0,721
2 jam setelah makan	8mg/dL	0,339

Keterangan: Perubahan kadar glukosa darah kelompok plasebo dan hasil uji statistik, tidak bermakna

Pada kelompok sambiloto, perubahan kadar glukosa darah puasa pasca terapi 14 hari, terdapat penurunan sebesar 13,47 mg/dL (179,71-166,24) namun tidak bermakna. Kadar glukosa 2 jam setelah makan juga terjadi penurunan sebanyak 34,91 mg/dL (248,12 - 213,21) dan bermakna secara statistik.

Tabel 4.8 Perubahan kadar Glukosa Darah *Baseline* dan Pasca Terapi 14 hari Kelompok Sambiloto

Kadar Glukosa Darah	Kelompok Sambiloto Pasca Terapi 14 Hari	Uji Statistik
Puasa	13,47mg/dL	0,163
2 jam setelah makan	34,91mg/dL	0,001*

Keterangan: Perubahan kadar glukosa darah kelompok sambiloto dan hasil uji statistik, kadar glukosa darah 2 jam setelah makan bermakna*

4.2. Pembahasan

4.2.1. Keterbatasan Penelitian

Jumlah sampel yang direncanakan adalah 40 orang, akan tetapi dalam penelitian ini terdapat 6 orang yang *drop out*. Sebenarnya subyek penelitian bisa didapatkan 40 orang, bila waktu pengumpulan data lebih panjang. Subyek yang diteliti perempuan lebih banyak daripada laki laki, merupakan gambaran distribusi penyandang diabetes di masyarakat menurut *World Health Organization* (2006).

Biaya penelitian berasal dari dana pribadi peneliti sehingga dibutuhkan perencanaan anggaran yang baik supaya penelitian berjalan sesuai rencana.

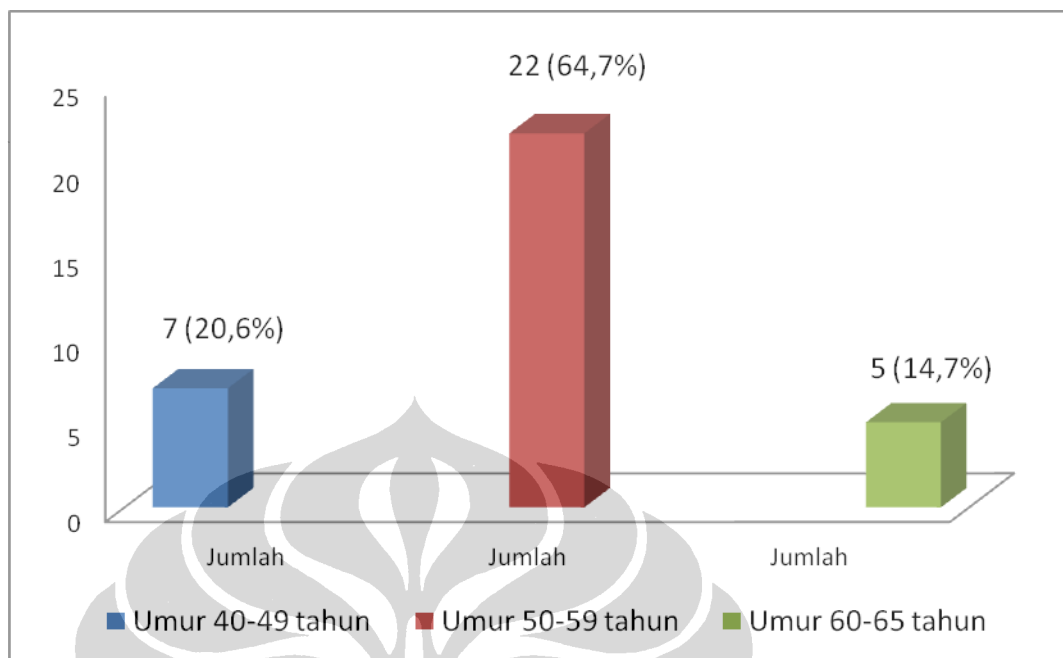
4.2.2. Karakteristik Subyek

4.2.2.1. Distribusi subyek menurut umur

Penelitian pada manusia menurut umur belum ada data klinisnya. Peneliti mengambil acuan dari penelitian diabetes melitus pada umumnya. Di China, penelitian oleh Yang W (2010), umur penyandang diabetes 35-74 tahun.

Umur subyek yang ikut di dalam penelitian berkisar antara 41-64 tahun, rerata umur adalah 54,26 tahun dengan $sd = 0.89$. Subyek dengan penggolongan umur antara 50-59 tahun ternyata merupakan penyandang diabetes melitus tipe 2 paling banyak yaitu 64,7 %.

Hasil ini sesuai dengan estimasi *American Diabetes Association* (2006) bahwa penyandang diabetes melitus tipe 2 berusia 45-64 tahun. Diabetes melitus tipe 2 umumnya muncul pada umur 45 tahun keatas dan terbanyak diatas 50 tahun (Suyono S., 2006). Hal ini disebabkan karena sudah banyak perubahan pada organ tubuh terutama pankreas yang memproduksi insulin dalam darah. Insulin sangat berperan dalam proses pemecahan glukosa dalam metabolisme tubuh (Suyono S & Soegondo S., 2006).



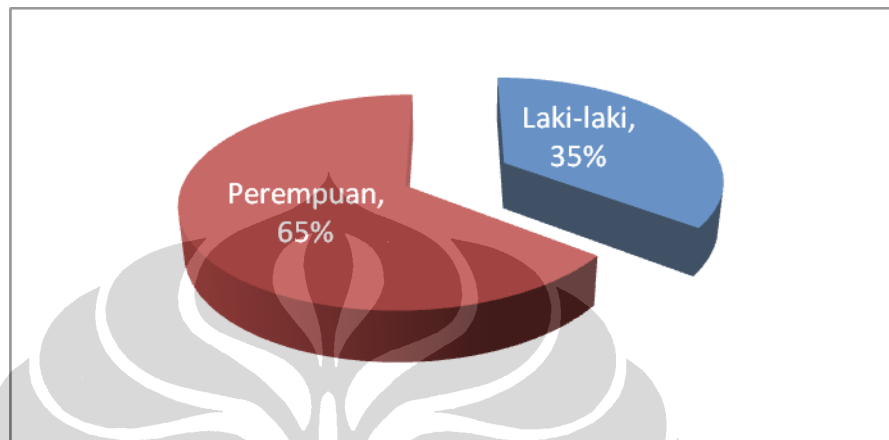
Gambar 4.1. Distribusi subyek menurut umur

Penelitian yang dilakukan oleh Rusli M. (2011) di Surabaya menggunakan kombinasi terapi metformin dengan glibenklamid mempunyai rerata umur $52,91 \pm 13,04$ tahun, hampir serupa dengan penelitian ini. Penelitian Suhartono dan kawan-kawan (2005) penyandang diabetes melitus tipe 2 yang berkunjung ke poliklinik lebih dari 50% berusia 50 tahun. Menurut hasil penelitian Soewondo P. dan kawan-kawan (2006), di daerah Depok umur penyandang diabetes melitus tipe 2 antara 25–64 tahun, sedikit berbeda dengan penelitian ini.

4.2.2.2. Distribusi subyek menurut jenis kelamin

Subyek yang ikut di dalam penelitian sebagian besar perempuan (64,71%). Menurut *American Diabetes Association* (2008), angka kejadian DM tipe 2 pada perempuan lebih tinggi dibandingkan dengan laki-laki. Keadaan ini sesuai dengan hasil penelitian, sebagian besar subyek adalah perempuan. Penelitian Soewondo, P dan

Soegondo S (2006) di Depok perempuan lebih kecil (59,7 %). dapat dilihat pada Gambar 4.2.



Gambar 4.2. Distribusi subyek menurut jenis kelamin

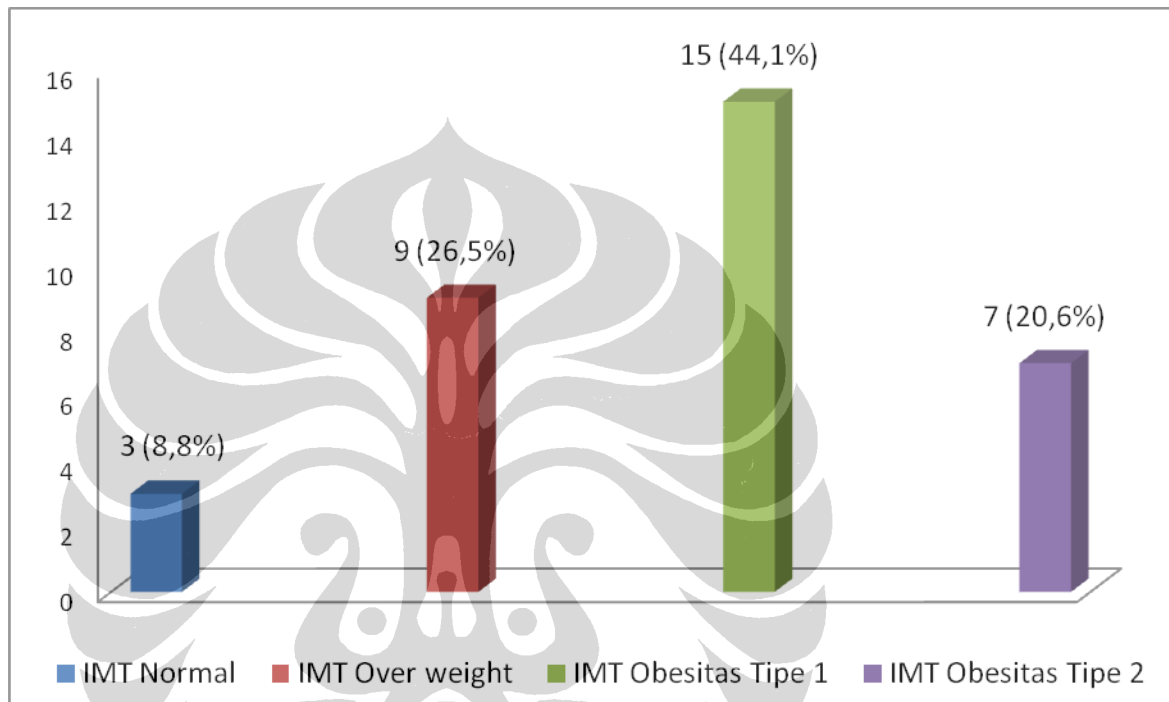
4.2.2.3. Distribusi subyek menurut Indeks Massa Tubuh

Indeks massa tubuh subyek dalam penelitian ini, kebanyakan memiliki IMT dengan kriteria obesitas tipe 1 adalah 44,1%. Hasil penelitian Budiman M. (2011) menyatakan bahwa penyandang diabetes melitus tipe 2, kebanyakan memiliki IMT dengan kriteria obesitas tipe 2 yaitu sebanyak $31,9 \pm 3,71$. Dengan kata lain subyek dalam penelitian ini memiliki IMT lebih kecil, sehingga dapat dikatakan bahwa IMT tidak selalu sebanding dengan penyandang diabetes melitus.

Pengelompokkan IMT subyek pada penelitian ini berdasarkan kriteria orang Indonesia (Tjokroprawiro A., 2011). Menurut Riyadi (2007), kelebihan berat badan atau obesitas kebanyakan disebabkan karena pola hidup yang kurang sehat serta kurangnya olah raga.

Dalam penelitian Suyono S. (2007) dikatakan bahwa obesitas disebabkan pergeseran pola makan dari makan tradisional yang tinggi serat dan karbohidrat beralih

ke makanan siap saji yang terlalu banyak mengandung protein, lemak, garam serta hanya sedikit serat. Indonesia adalah salah satu negara dengan pertumbuhan ekonomi sangat tinggi di Asia Tenggara.



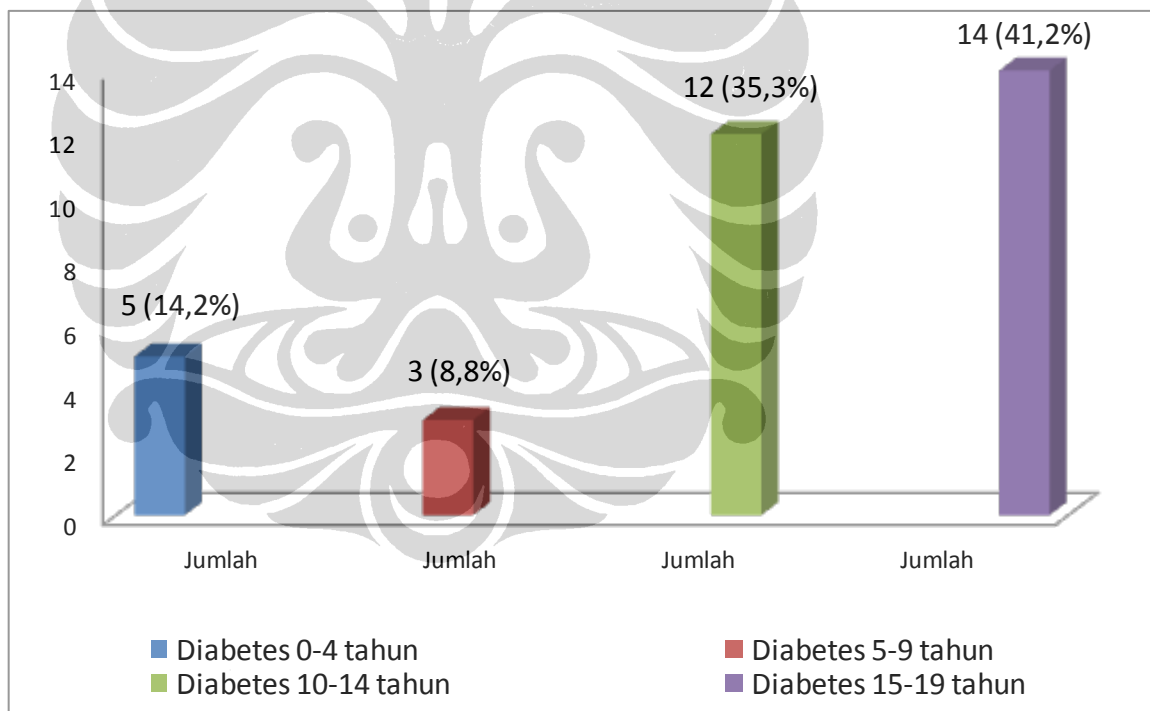
Gambar 4.3. Distribusi subyek menurut indeks massa tubuh

Disatu sisi pertumbuhan ekonomi semakin baik dan di sisi lain semakin meningkat penyakit di masyarakat antara lain adalah obesitas, dislipidemia, tekanan darah tinggi dan diabetes melitus. Obesitas yang dikenal sebagai metabolik sindrom selalu dikaitkan dengan kejadian diabetes melitus dan sakit jantung. Prevalen metabolik sindrom pada beberapa tempat di Indonesia (Depok, Surabaya, Bali, Bandung, Semarang, Sumatera Utara dan Makassar) dilaporkan di Semarang dan Surabaya pada tahun 2005 masing-masing sebesar 16,6%, dan 34,0%. Menurut Budiarta (2004), di

Bali perbedaan antara prevalen metabolik sindrom di kota (24,8%) dan pedesaan (7,8%). Keadaan yang serupa di Depok pada tahun 2002 adalah 25,3%.

4.2.2.4. Distribusi menurut lama menyandang diabetes melitus tipe 2.

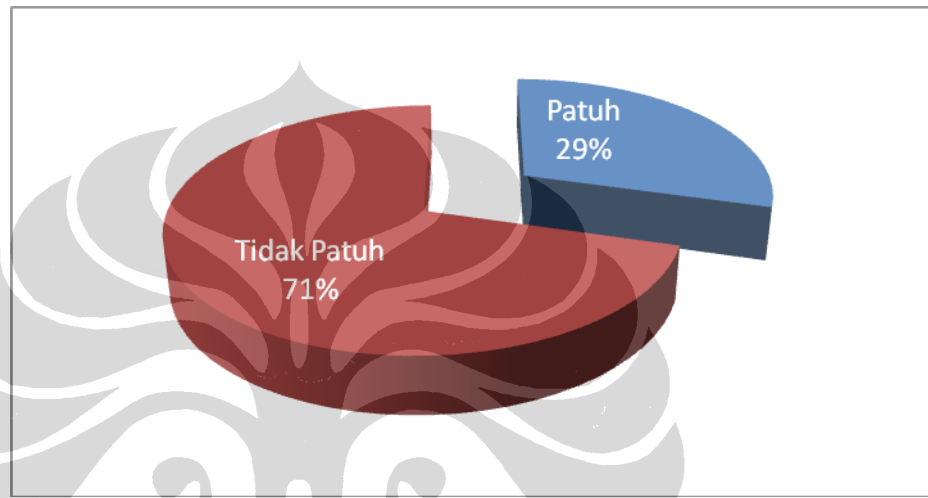
Pada penelitian yang dilakukan *United Kingdom Prospective Diabetes Study* ketika di diagnosis diabetes mellitus (DM) tipe 2, sel beta pankreas yang berfungsi tinggal 50% (Del Prato, S., Marchetti P., 2004). Lama menyandang DM tipe 2 penting diketahui untuk melihat kemampuan sel beta dalam mempertahankan kadar glukosa darah tetap normal (Pandelaki K., 2010). Lama menderita DM pada penelitian ini tertinggi 15-19 tahun (41,2%), dan terendah 5-9 tahun (8,8%).



Gambar 4.4. Distribusi menurut lama menyandang diabetes melitus tipe 2

4.2.3. Menilai Kepatuhan Subyek

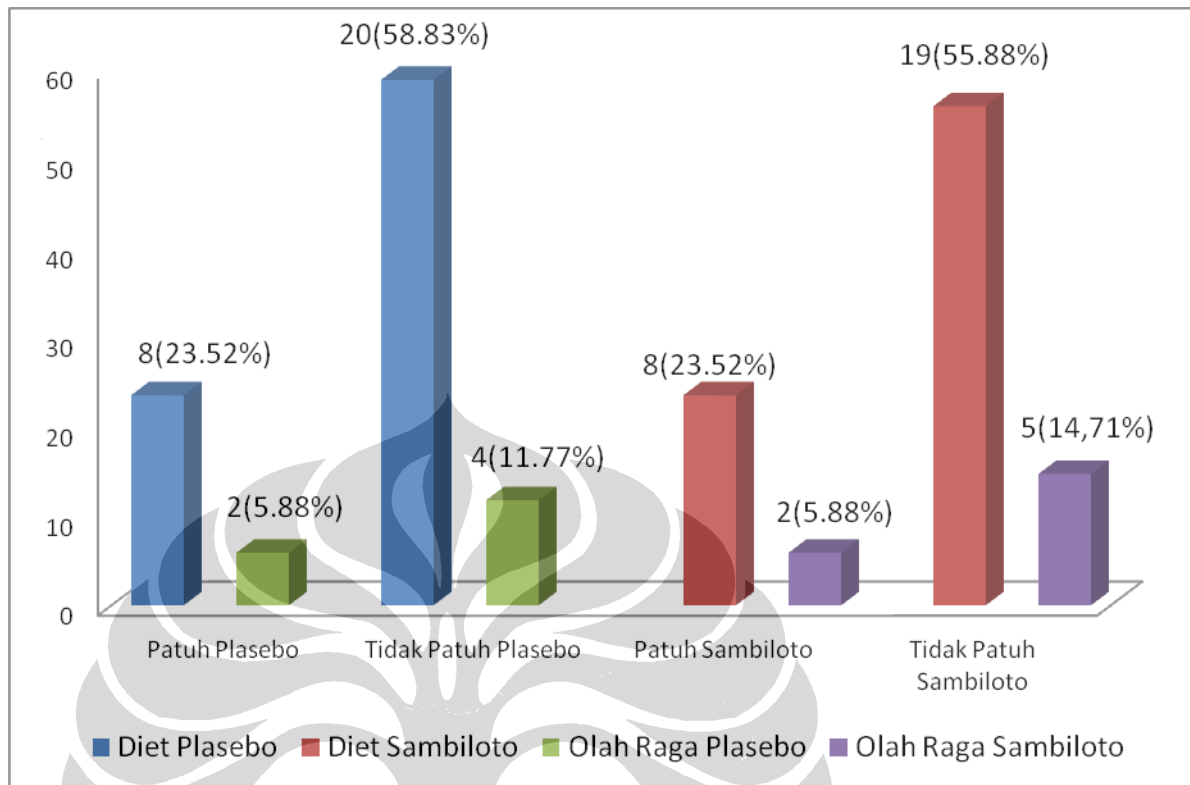
Penilaian kepatuhan menjalankan program 3J berdasarkan hasil jawaban subyek yang dilakukan 1 hari pada hari kerja dan 1 hari pada hari libur. Kepatuhan diet dan olah raga kedua kelompok adalah sama, sebesar 29,4% dan ketidak patuhan juga sama sebesar 70,6%.



Gambar 4.5 Kepatuhan diet- olah raga menjalankan program 3 J kelompok plasebo dan kelompok sambiloto

Ketidakpatuhan subyek adalah dalam menjalankan diet makanan-minuman, pada kelompok plasebo (58.83%) lebih tinggi sedikit dibandingkan dengan kelompok sambiloto (55,88%).

Hasil pencatatan ini memperlihatkan bahwa subyek tidak sungguh-sungguh menjalankan program jumlah, jenis dan jadwal makanan- minuman sesuai anjuran diet dari gizi klinik. Gambar 4.6.



Gambar 4.6 Patuh-Tidak patuh diet dan olah raga pada kelompok plasebo dan kelompok sambiloto

Perubahan gaya hidup, menyebabkan ketidak seimbangan asupan makanan pada penderita diabetes melitus (DM) tipe 2. Diet makan rendah indeks glikemik dari karbohidrat, buah-buahan, sayur, dan rendah lemak merupakan anjuran bagi penyandang DM. Penyandang DM harus lebih awal melakukan program manajemen diri dalam meningkatkan kontrol glukosa darah dan kualitas hidupnya (Naquib., 2002) program multidimensi memungkinkan para peserta untuk mengelola dan mengatasi penyakitnya di dalam kehidupan sehari-hari.

Program ini cenderung memberi hasil lebih baik, lebih tahan lama. Pendekatan diabetes yang hanya bertujuan menyampaikan informasi khusus harus dapat menumbuhkan tingkat kepercayaan secara keseluruhan. Dilihat lebih spesifik, diantara

ketidak patuhan 3J yang paling besar adalah ketidakpatuhan diet makanan dan minuman. Ketidakpatuhan diet makanan dan minuman pada kelompok plasebo (58,83%) lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok sambiloto (55,88%).

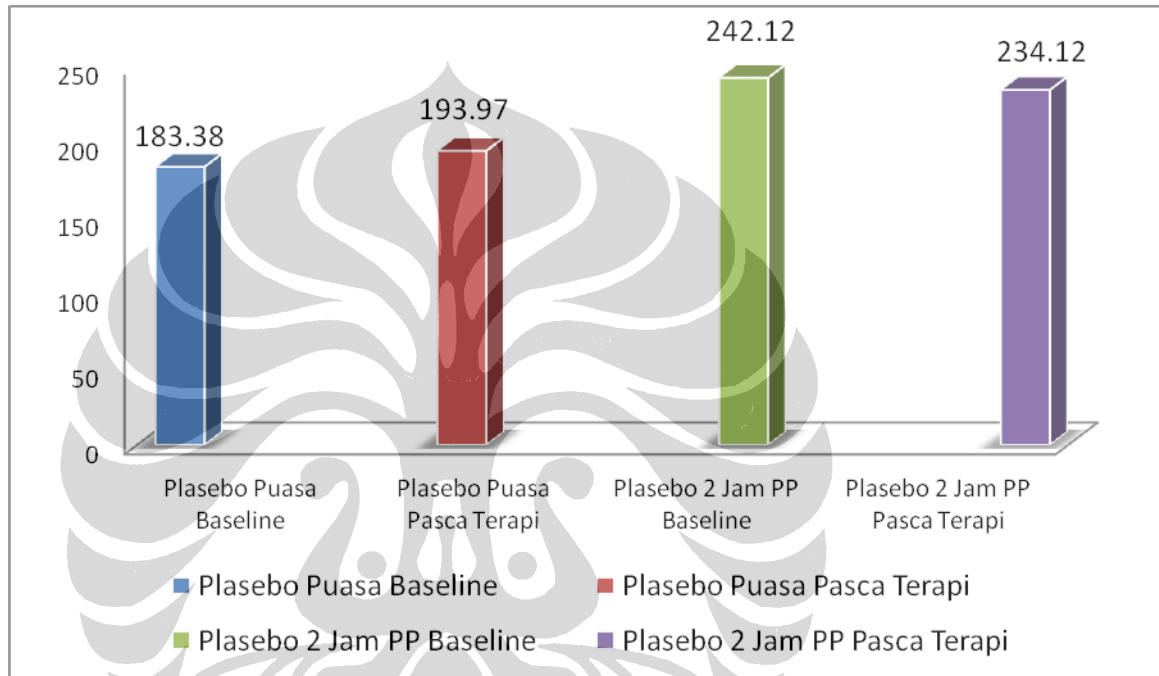
Menurut Naquib dan sumber lain, manajemen diri yang paling efektif adalah program kepatuhan menjalankan diet rendah indeks glikemik. Disertakan strategi perubahan perilaku, pemahaman diri dan pentingnya pengalaman pribadi selama hidup dengan DM. Menggunakan aspek sosial, emosional, budaya dan psikologi patut diperhitungkan untuk pencapaian kepatuhan menurunkan kadar glukosa darah. Ketrampilan dan efektifitas diri serta bekerja sama dengan petugas kesehatan sangat membantu menurunkan kadar glukosa darah (Kingas., 1999). Berbagai faktor dalam menunjang kepatuhan diet antara lain dukungan dari keluarga, melawan komplikasi merupakan suatu kekuatan yang luar biasa, motivasi, pengalaman menyandang DM serta perasaan nyaman dapat menunjang kepatuhan secara langsung.

Penilaian kepatuhan subyek minum obat dan pencatatan program 3J dapat dikaitkan dengan beberapa konsep dasar melalui pendekatan kosmologi, keseimbangan seseorang dengan alam merupakan keseimbangan harmonis yang utuh, dan pendekatan holistik apabila seseorang sakit disebabkan ketidak seimbangan antara fisik, emosional, spiritual, sosial dan lingkungan. Pendekatan lain melalui pendekatan kultural, menanamkan perilaku sehat pada seseorang meliputi nilai-nilai dan keyakinan dan pendekatan sibernetika, dikatakan seseorang sehat bila terpenuhi *basic need* meliputi komunikasi, kendali biologis dan mekanistik. Ke-empat pendekatan tersebut akan tercipta vitalitas yang dapat menopang kekokohan kualitas hidup seseorang (Badan LitBangKes KemKes., 2011). Ketidak patuhan subyek menjalankan program 3J paling rendah adalah diet makanan dan minuman dapat diketahui sebelum subyek ikut penelitian melalui penilaian kualitas hidup. Peneliti tidak mengkaitkan kepatuhan subyek dengan penilaian kualitas hidup sehingga tingkat kepatuhan subyek diketahui setelah penelitian.

4.2.4. Kadar Glukosa Darah

4.2.4.1. Kelompok Plasebo

Kendali indeks glikemik yang baik berhubungan dengan menurunnya komplikasi diabetes melitus.

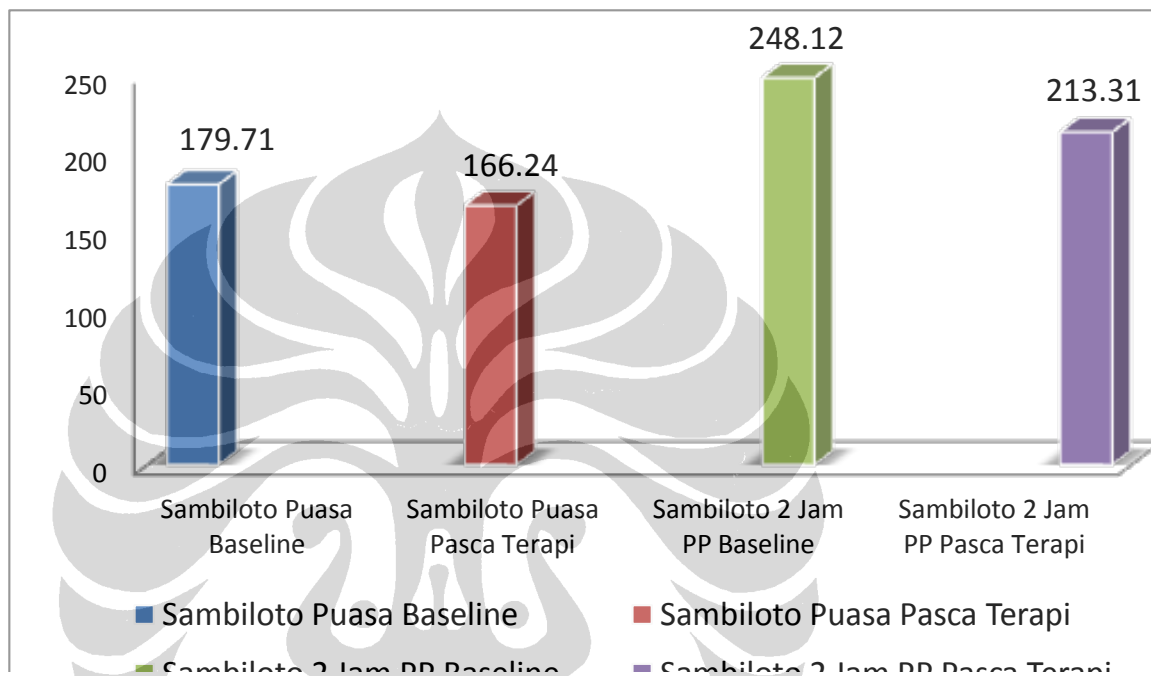


Gambar 4.7. Kadar glukosa darah Puasa dan 2 Jam setelah makan dalam mg/dL *baseline* dibandingkan pasca terapi Kelompok Plasebo

Pada penelitian ini yang dapat dilihat adalah kadar glukosa darahnya dalam keadaan puasa maupun 2 jam setelah makan. Hasil *Diabetes Control and Complication Trial* (DCCT) pengendalian diabetes dapat mengurangi komplikasi kronik antara 20-30% (Konsensus Perkeni, 2006). Hasil *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (1998) setiap penurunan 1% dari Hb a 1 c (misalnya dari 9 ke 8%) akan menurunkan risiko komplikasi 37%. Kadar glukosa darah puasa *baseline* dibandingkan pasca terapi

14 hari, tampak lebih tinggi mungkin subyek tidak menjalankan diet sesuai anjuran gizi klinik dan telah lama menyandang diabetes melitus (DM) tipe 2.

4.2.4.2 Kelompok Sambiloto



Gambar 4.8 Kadar glukosa darah Puasa dan 2 Jam setelah makan dalam mg/dL *baseline* dibandingkan pasca terapi 14 hari kelompok Sambiloto

Berbagai studi menyatakan bila penyandang diabetes melitus (DM) tipe 2 dapat menjaga kadar glukosa plasma rerata tetap rendah agar dapat menekan komplikasi mikroangiopati berupa retinopati, neurupati dan nefropati dan makroangiopati yaitu stroke serta penyakit jantung maupun komplikasi. Penyandang diabetes direkomendasikan untuk mencapai dan menjaga glukosa darah serendah mungkin mendekati normal untuk menurunkan komplikasi tersebut. Kenaikan kadar glukosa darah dapat diberikan obat hiperglikemi oral (OHO) yaitu metformin dan dianggap saat

ini paling aman dalam menurunkan kadar glukosa darah (Waspadji S., 2006). DM memerlukan pengobatan jangka panjang perlu pertimbangan untuk dicarikan alternatif penggunaan tanaman obat yang efektif untuk menurunkan kadar glukosa darah, aman dan relatif lebih murah dan bahan bakunya mudah didapat.

Penelitian ini *addition on therapy* metformin, dipakai kapsul sambiloto untuk menurunkan kadar glukosa darah 2 jam setelah makan (Post Prandial/PP) pasca terapi 14 hari terbukti bermakna ($p = 0,001^*$). Pada kelompok sambiloto penurunan kadar glukosa darah puasa tidak bermakna mungkin disebabkan :

- a. Waktu penelitian terlalu singkat, sehingga belum mencapai hasil terapi optimal.
- b. Dosis yang dipilih tidak berdasarkan perhitungan ekstrapolasi dosis yang diketahui tetapi menggunakan dosis preparat/sediaan yang ada di pasaran.

Di dalam protokol, sudah ditetapkan oleh peneliti bahwa selisih rerata minimal dari kedua kelompok yang bermakna, berdasarkan *clinical judgment* sebesar 10 mg/dL. Hasil penelitian ini, didapatkan selisih rerata kadar glukosa darah pasca terapi 14 hari pada kelompok sambiloto penurunan sebesar 13,47 mg/dL untuk glukosa puasa dan 2 jam setelah makan penurunan sebanyak 34,91 mg/dL. Penurunan kadar glukosa darah ini cukup besar dari yang ditetapkan oleh peneliti (10mg/dL), namun hanya dengan pemberian sambiloto berhasil turun lebih dari yang ditetapkan. Kelompok plasebo penurunan kadar glukosa darah 2 jam setelah makan sebesar (8mg/dL), namun lebih kecil dari yang ditetapkan peneliti (10mg/dL).

4.2.5. Uji Statistik

Uji statistik pada penelitian ini, kadar glukosa darah puasa kelompok sambiloto terlihat menurun (13,47 mg/dL) namun tidak bermakna. Pada kelompok plasebo malah sebaliknya terlihat peningkatan kadar glukosa darah puasa. Kadar glukosa darah 2 jam setelah makan pada kelompok sambiloto pasca terapi 14 hari, terlihat penurunan bermakna (34,91mg/dL), $p=0,001^*$

Kesimpulan: hipotesis ditolak sebagian.

BAB 5

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

Kesimpulan uji klinik efek hipoglikemik kapsul sambiloto sebagai terapi tambahan pada penyandang diabetes melitus tipe 2 sebagai berikut:

Studi ini dapat membuktikan kelompok sambiloto adanya perbedaan bermakna pada kadar gula darah 2 jam setelah makan pasca terapi sambiloto selama 14 hari ($p=0,001^*$). Sedangkan pada kelompok plasebo penurunan yang tidak bermakna.

5.2. Saran

Saran penelitian efek hipoglikemik kapsul sambiloto sebagai terapi tambahan pada penyandang diabetes mellitus tipe 2 adalah:

5.2.1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan waktu penelitian lebih lama yaitu 12 minggu, agar dapat dievaluasi nilai Hb a 1c.

5.2.2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mendapatkan efektivitas obat yang lebih baik dengan berbagai dosis terapi (*dose ranging study*).

DAFTAR ACUAN

- Adhiarta, IGN. (2010). Rational for earlier and more aggressive treatment approaches in treating type 2 diabetes, *Simposium Endokrinologi Klinik VIII* : 73-92.
- Agarwal, R., Sulaiman, S.A., Mohamed, M. (2005). Open label clinical trial to study adverse effect and tolerance to dry powder of the aerial part of *Andrographis paniculata* in patients type 2 with diabetes mellitus, *Malaysian Journal of Medical Science*, 12(1), 13-19.
- Akbar, S. (2011). *Andrographis paniculata* : A review of pharmacological activities and clinical effects. *Journal of Alternative Medicine Review*, 16(1), 66-77.
- Akhlia, J.S., *et al.* (2007) Acute toxicity studies and determination of median lethal dose , *Current Science*, 93 (7), 917-920.
- Almatsier, S. (2010). *Penuntun Diet Edisi Baru*, Instalasi Gizi Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta: Gramedia, 137-143.
- Ameh, S.J. *et al.* (2010). Quality control tests on *Andrographis paniculata* Nees (Family: Acanthaceae) – an Indian wonder' plant grown in Nigeria, *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 9(4), 387-394.
- Badan Pengawas Obat dan Makanan RI. (2004). *Monografi Ekstrak Tumbuhan Obat Indonesia*. (Vo.1). Jakarta: 83-85.
- Badan Pengawas Obat dan Makanan RI. (2005). *Penyiapan Simplisia Untuk Sediaan Herbal*, Jakarta: Badan Pengawas Obat dan Makanan RI
- Badan Pengawas Obat dan Makanan RI. (2006). *Serial Tanaman Obat Sambiloto*,. Jakarta: Badan Pengawas Obat dan Makanan RI.
- Badan Pengawas Obat dan Makanan RI. (2010), *Acuan Sediaan Herbal*. vol v, (Ed 1). Jakarta: 112-117.
- Borhanuddin, M., Shamsuzzoh, M., Hussain, A.H. (1994), Hypoglycaemic effects of *Andrographis paniculata* Nees on non-diabetic rabbits, *Bangladesh Medical Research Council Bulletin*, 20 (1), 24-26.
- Budihartanti, P. (2007). *Pengaruh Virgin Coconut Oil Terhadap Fungsi Sel β Pankreas pada Diabetes Melitus Tipe 2*, Jakarta: Program Studi Ilmu Gizi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Carter, S., & Taylor, D. (2003). A question of choice – compliance in medicine taking: compliance with treatment for diabetes, *University of London School of Pharmacy*, 49-53.

- Chao, W.W., & Lin, B.F. (2010). Isolation and identification of bioactive compounds in *Andrographis paniculata* (Chuanxinlian), *Chinese Medicine*, 5(17), 1186-1217.
- Cooper, T., & Ainsberg, A. (2010). *Breakthrough ; Elizabeth Hughes, The Discovery of Insulin, and the Making of a Medical Miracle*, New York: St Martin's Press.
- Dahlan, S., (2010). *Langkah-langkah Membuat Proposal Penelitian Bidang Kedokteran dan Kesehatan, Seri evidence based medicine 3 (Ed2)*, Jakarta: Sagung Seto; 35-54, 80-90.
- Dahlan, S. (2004). *Statistika Untuk Kedokteran dan Kesehatan. Uji Hipotesis Dengan Menggunakan SPSS, Program 12 jam*, Jakarta: PT. Arkas, 31-37.
- Dahlan, S. (2010). *Besar Sampel dan Cara Pengambilan Sampel dalam Penelitian Kedokteran dan Kesehatan, Seri evidence based medicine 3 (Ed 2)*, Jakarta: Salemba Medika; 72-75.
- Dandu, A.M., & Inamdar. NM, (2009). Evaluation effects of antioxidant properties of aqueous leaf extract of *Andrographis paniculata* in STZ- induced diabetes, *Pakistan Journal Pharmacology Science*; 22(1), 49-52.
- Del Prato, S. (20045). Improving glucose management: Ten steps to get more patients with type 2 diabetes to glycaemic goal, *Clinical Practice*, 59(11), 1345–1355.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (2008). *Farmakope Herbal Indonesia (Ed.I)*, Jakarta: Departemen Kesehatan Indonesia, 122-124.
- Dewoto, H.R. (2007). Pengembangan Obat Tradisional Indonesia Menjadi Fitofarmaka, Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, *Majalah Kedokteran Indonesia*, 57(7), 205-210.
- Donga, J.J., *et al.* (2011). A systematic review on natural medicine used for therapy of diabetes mellitus of some Indian medicinal plants, pharmaceutical science monitor, an International, *Journal of Pharmaceutical Science*, 36-73.
- Dumrongsak, P. (2008). *Evaluation de Possible Interactiond amedicamenteuses : Effect d' extraits de Andrographis paniculata sur les du metabolisme hépatique chez le rat et chez l' Homme*, These, Université de Franche Comté UFR Mèdecine-Pharmacie, Besaçon, 21-22.
- Emmyzar, R. *at al.* (1996). Pengaruh dosis pupuk NPK dan umur panen terhadap pertumbuhan dan produksi terna tanaman sambiloto, *Bulletin. Balitro.*, 3(1), 31-32.

- Evacuasiyany, E., & Soebiantoro W.F. (2000). Pemanfaatan ekstrak *Andrographis paniculata* Nees. dan *Aloe verae* L. sebagai anti inflamasi, Kongres Nasional X Ikatan Farmakologi Indonesia, Malang, 15-18.
- Gupta, R., Bajpal, K.G., Johri, S., Saxena, A.M. (2008). An overview of Indian novel traditional medicinal plants with anti-diabetic potentials, *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 1-17.
- Harjodisastro, D., Syam, A.F., Sukrisman, L. (2006). *Dukungan Nutrisi pada Kasus Penyakit Dalam: Terapi Nutrisi pada Pengelolaan Diabetes Melitus*, Departemen Penyakit Dalam: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 115-124.
- Harmita & Radji, M. (2005). *Buku Ajar Analisis Hayati: Uji Toksisitas, (Ed2)*, Depok: Departemen Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia, 47-88, .
- Haryono, D & Orbayinah, S. (2009). Pengaruh pemberian sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees.) terhadap kadar gula darah pada tikus putih diabetik terinduksi alloxan, *Mutiara Medika* Edisi Khusus 9(1), 61-66.
- Herry, M., M Iskandar., Joko, P. (1996). Studi perbanyakan vegetatif pada tanaman sambiloto, *Warta Tumbuhan Indonesia*, 3(1), 35-37.
- Hirsch, I.B., & Brownlee, M. (2005). Should minimal blood sugar variability become the gold standart of glycemic control ?, *Journal of diabetes and its complications*, 19, 178-181.
- Hossain, A, Rot, B.K., Ahmed, K, Chowdhury, S. (2007). Antidiabetic activity of *Andrographis paniculata*, Dhaka University, *Journal Pharmacology Science*. 6(1), 15-20.
- Hu, C.Q., & Zhou, B.N. (1982). Isolation and structure of two new diterpenoid glucosides from *Andrographis paniculata* Nees, *Journal of Yao Xue Xue Bao*, 17(6), 435-440.
- Husen, R., Pihie, A.H., Nallapen, M. (2004). Screening for antihyperglycemic activity in several local herbas of Malaysia 2005-2008, *Journal of Ethnopharmacology*, 95-98.
- Ibrahim, M.N, Chong, G.H. (2008). Stability of adrographolide in *Andrographis paniculata* under selected storage condotions, *Inernational Journal Engineer Technology*, 1(5), 69-73.
- Jarukamjorn, K., & Nemoto N. (2008). Pharmacological aspects of *Andrographis paniculata* on health and its major diterpenoid constituent andrographolide, *Journal Health Science*, 54(4), 370-381.

- Kardono, L.B.S., Artanti., Dewiyanti, I.D., Basuki, T., Padmawinata, K. (2003). *Selected Indonesian Medicinal Plants, Monographs and Descriptions*, (1), Jakarta: Grasindo, 113-162.
- Karznicki, J., Glowacka, A., Drzewoski, J. (2007), *Type 2 diabetic patients compliance with drug therapy and glycaemic control*, Clinic of internal with the diabetology and Clinical Pharmacology Unit Medical University of Łódź, Poland, 199-203.
- Katzung, B.G., Nicholas, H.G., Holford, M.B., Ch.B., Fracp. (2001). *Farmakologi Dasar dan Klinik, Basic & Clinical Pharmacology: Farmakokinetik dan Farmakodinamik : dosis yang rasional dan kerja obat seiring waktu*, Jakarta: Salemba Medika, 61-87 .
- Kumar, P.K.M. & Dharmalingam, A. (2002). Evaluation of clinical efficacy with reference to insulin-levels in diabetic petients. *Medicine update*, (7), 67-70.
- Kumar, P, K.M. (2000). Hypolipidemic effect of fenugreek: A clinical study, *Indian Journal of Pharmacology*; 32, 34-36.
- Lumbuun, N. (2006). *Efek Jamu Diabet® Terhadap Kadar Gula Darah Sukarelawan Sehat*, Program pendidikan dokter spesialis, Farmakologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Mihardja, L. (2009). Faktor yang berhubungan dengan pengendalian gula darah pada penderita diabetes melitus di perkotaan Indonesia, *Majalah kedokteran Indonesia*, 9(59), 418-424.
- Mun'im, A., Hanani, E. (2011). *Fitoterapi Dasar, Anti Diabetes Melitus*, Jakarta: Dian Rakyat, 167-194.
- Naiola, B.P. *et al.* (1996). Pengaruh stres air terhadap kualitas dan kuantitas komponen aktif pada sambiloto. *Warta Tumbuhan Obat Indonesia*, 3(1), 15-17.
- Nugroho, A.E., *et al*, (2011). Antidiabetic and antihyperlipidemia effects of *Andrographis paniculata* (Burn. f) Nees and andrographolide in high-fructose-fat rats, Departemen Farmakologi Universitas Gajah Mada.
- National Institute for health and clinical science,. (2008). *National Evidence Based Guidelines for Management of Type 2 Diabetes Mellitus part 3* , Australian Government, National Health and Medical Research Council, 9-18.
- Obomsawin, R. (2008). The efficacy & safety of traditional planta medicines, *National Aboriginal Health Organization*, 1-33.

- Pandelaki, K. (2011). Alpha-and beta cells: its cross-talk balance in patients with type 2 diabetes, *Proceeding Joint Simposium*, Surabaya, 75-79.
- Panossian, A. *et al.* (2000) Pharmacokinetic and oral bioavailability of andrographolide from AP fixed combination Kan Jang in rats and human, *Journal of Phytomedicine*, 7(5), 351-364.
- Pekumpulan Endokrinologi Indonesia, (2009). *Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia*, Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Petersdorf, R.G. (2005) Harrison's principles of internal medicine,. (17th ed), New York McGraw-Hill International Book Company., februari 6, 2012, http://www.harrisonspractice.com/practice/ub/view/Harrison/Practice/141330/0.0/type_2_diabetes_mellitus.
- Prapanza, E., & Marianto, L.M. (2003). *Khasiat & Manfaat Sambiloto: Raja Pahit Penakluk Aneka Penyakit*. Jakarta: Agro Media Pustaka, 3-9.
- Proceeding. (2011). Metabolic syndrome update-7-metabolic cardiovascular disease Surabaya update-7-Surabaya obesity update-2.
- Rammohan, S., Asmawi, M.Z., Sadikun, A., (2008). In vitro α -glucosidase and α -amylase enzyme inhibitory effect of *Andrographis paniculata* extract and andrographolide, *Acta Biochimica Polonica*, Vol 55(2), 391-398.
- Reyes, B.A., *et al.* (2006). An-diabetic potential of *Mommordica charantia* and *Andrograhis paniculata* and their effecacy on estrous cyclicity of alloxan-induced diabetic rats, *Journal Ethnopharmacology*, 105(1-2), 196-200.
- Sastroasmoro, S., & Ismael, S. (2010). *Mengurai dan Merajut Disertasi dan Tesis, Bidang Kedokteran dan Kesehatan*. Jakarta: Ikatan Dokter Anak Indonesia.
- Sastroasmoro, S., & Ismael, S. (2011). *Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis, (Ed 4)*, Jakarta: Sagung Seto.
- Sembiring, B. (2009). Pengaruh konsentrasi bahan Pengisi dan cara Pengeringan terhadap mutu ekstrak kering sambiloto, *Bulletin Balitro.*, 20, (2), 173-181.
- Setyawati, I. (2009) Morfologi fetus mencit (*Mus musculus*) setelah pemberian ekstrak daun sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees), *Jurnal Biologi XIII* (2), 41-44.
- Shojaii, A., *et al.* (2011) *Antidiabetic plants of Iran*, Nopember 10, 2011. <http://journals.tums.ac.ir>.
- Siripong, P., *et al.* (2010), *Andrographis paniculata*, Nopember 10,2 2010. <http://www.vitamin-herbuniversity.com>.

- Soegondo, S., Soewondo, P., Subekti, I. (2009). *Penatalaksanaan Diabetes Melitus Terpadu*, Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Soegondo, S., Soewondo, P., Subekti, P. (2009), *Penatalaksanaan Diabetes Melitus, (Ed 2)*, Jakarta: Pusat diabetes dan lipid, Rumah Sakit Cipto Mangun Kusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Soetarno, S., Sukandar, E.Y., Sukrasno, Yuwono, A. (1999). Aktivitas hipoglicemik ekstrak herbal sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees, Acanthaceae), *Journal Medicine of Science*, 2(4), 62-69.
- Subramanian R. (2009). Effect of Ethanolic Extract of *Andrographis paniculata* on Type 2 Diabetes Mellitus and Insulin Resistant Rats, *Thesis submitted in fulfillment of the requirements for degree of doctor of philosophy*, Universiti Sains Malaysia.
- Subramanian, R., Asmawi M.Z., Sadikun, A. (2008) In vitro alpha-glucosidase and alpha- amylase enzyme inhibitory effects of *Andrographis paniculata* extract and andrographolide. *Acta Biochemistry Policy*, 55(2), 391-398.
- Sundari, E. (2003). *Uji toksisitas akut ekstrak etanol sambiloto (Andrographis paniculata Nees) terhadap mencit*. Research Report from JKPKBPPK, Badan Litbang Kesehatan.
- Tewari, S.K., Nirajan., A, Lehri A. (2010). Biological activities of kalmegh (*Andrographis*) and its active principles-a review, *Indian Journal of Product and Resources*. Vol. 1(2), 125-135.
- Tim Komisi Saintifikasi Jamu. (2011). *Body of Knowledge Sistem Pengobatan Tradisional Indonesia*, 5-10, Jakarta
- Trivedi, N.P., & Rawal, U.M. (2008). Hepatoprotective and Antioxidant Property of *Andrographis* in Rats and Guinea pigs, *Planta Medica*, 58 (2), 288 -293.
- Ulbricht C., & Seamon, E. (2010). *Natural Standard Herbal Pharmacotherapy a Evidence-based Approach*, Mosby Elsevier: 488-89.
- Wahana Komputer. (2012). *Panduan praktis SPSS 20*,. Jogyakarta.
- Wang B, Pang Z, Wang C. (1995). Study on pharmacokinetic parameters of andrographolide in rabbit plasma, *Chemical luminescence*, 12(1), 5-9.
- Waspadji, S. (2007). *Pertanyaan Pasien & Jawabannya Tentang Diabetes*: Pusat diabetes dan lipid divisi metabolik endokrin, Departemen ilmu penyakit dalam Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia.

- Waspadji, S. (2009). *Sehat dengan diabetes: Mekanisme Dasar dan Pengelolaannya yang Rasional*, Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 31-45.
- WHO. (1997). Medicinal plants in China; A selection of 150 commonly used species, *Regional Office for the Western Pacific Manila*, 29-30.
- Wibudi, A, Kiranadi B, Manalu W, Winarto A, Suyono S. (2006). *The traditional plant, Andrograpis paniculata (sambiloto) exhibits insulin-releasing actions in vitro*. Jakarta: Departemen of Internal Medicine, Gatot Soebroto Hospital, 63-68.
- Widyawati, T. (2007). Aspek Farmakologi Sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees), *Majalah Kedokteran*, Vol 40.
- Wriming, C. (2003). Xiaotion L, Deoxyandrographolide 19 β D-glucoside from the leaves of *A. paniculata*. *Planta Medica.*, 15, 245-246.
- Yin, J, Guo L. (1993). *Contemporary Traditional Chinese Medicine*, Beijing Xie Yuan.
- Yu, B.C., Hung, C.R., Chen, W.C., Cheng, J.T. (2003). Antihiperglycaemic effects of andrographolide in streptozotocin-induced diabetic rats, *Planta Medica* , 69(12), 1075-1079
- Yulinah, E, Sukrasno, Fitri M.A. (2001). Aktivitas antidiabetika Ekstrak Etanol Herba Sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees. (Acanthaceae), *JMS*, 6 (1), 13-20.
- Yusron, M. (2006). Dukungan teknologi budidaya untuk pengembangan sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees). 20 Nopember 2011, Litbang Balitro, vol 20(2) <http://www.balitro.litbang.deptan.go.id>.
- Zhang, X.F., & Tan, B.K. (2000). Antihyperglycaemia and anti-oxidant of *Andrographis paniculata* in normal and diabetic rats, *Clinical Experimental Pharmacology Physiology*, 27(5-6), 358-363.
- Zhang, X.F., & Tan, B.K. (2000). Anti-diabetic property of ethanolic extract *Andrographis paniculata* in streptozotocin-diabetic rats, *Acta Pharmacology Singapore*, 21(12), 1157-1164.



Lampiran 1 Keterangan Lolos Kaji Etik FKUI-RSCM



UNIVERSITAS INDONESIA
FAKULTAS KEDOKTERAN

Jalan Salemba Raya No. 6, Jakarta Pusat

Pos Box 1358 Jakarta 10430

Kampus Salemba Telp. 31930371, 31930373, 3922977, 3927360, 3912477, 3153236, Fax. : 31930372, 3157288, e-mail : office@fk.ui.ac.id

Nomor : 128 /PT02.FK/ETIK/2012

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK

ETHICAL APPROVAL

Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia dalam upaya melindungi hak asasi dan kesejahteraan subyek penelitian kedokteran, telah mengkaji dengan teliti protokol berjudul:

The Ethics Committee of the Faculty of Medicine, University of Indonesia, with regards of the Protection of human rights and welfare in medical research, has carefully reviewed the research protocol entitled:

"Pengaruh Pemberian Kapsul Sambiloto Terhadap Kadar Glukosa Darah Penderita Diabetes Melitus Tipe-2 di Rumah Sakit RSPAD Gatot Subroto (Diskesad, Jakarta)".

Peneliti Utama : dr. Nizmawardini Yaman, MKes
Principal Investigator

Nama Institusi : FMIPA Universitas Indonesia
Name of the Institution

dan telah menyetujui protokol tersebut di atas.
And approved the above-mentioned protocol.

Jakarta, 3 APR. 2012
Ketua
Chairman

Prof. Dr. dr. Bianto Setiabudy, SpFK

*Ethical approval berlaku satu tahun dari tanggal persetujuan

**Peneliti berkewajiban

1. Menjaga kerahasiaan identitas subyek penelitian
2. Memberitahukan status penelitian apabila
 - a. Setelah masa berlakunya Keterangan lolos kaji etik, penelitian masih belum selesai, dalam hal ini *ethical clearance* harus diperpanjang
 - b. Penelitian berhenti di tengah jalan
3. Melaporkan kejadian serius yang tidak diinginkan (*serious adverse events*)
4. Peneliti tidak boleh melakukan tindakan apapun pada subyek sebelum penelitian lolos kaji etik dan *informed consent*

Lampiran 2 Keterangan Ijin Penelitian di RSPAD Gatot Soebroto Ditkesad

DIREKTORAT KESEHATAN ANGKATAN DARAT
RSPAD GATOT SOEBROTO

Jakarta, 25-10-2011

Nomor : B/231/X/2011
Klasifikasi : Biasa
Lampiran : -
Perihal : Pemberian Izin Penelitian
di RSPAD Gatot Soebroto Ditkesad

Kepada

Yth. Ketua Program S2
Herbal F MIPA UI

di

Jakarta

1. Berdasarkan Surat Ketua FMIPA UI Nomor 156/H2.F3.12/PDP.04.02.Tesis/2011 tanggal 6 Oktober 2011 tentang Permohonan Izin Penelitian a.n. Nizmawardini Yaman NPM 1006787243.
2. Sehubungan dengan dasar tersebut, diizinkan kepada Nizmawardini Yaman NPM 1006787243 untuk melaksanakan penelitian di RSPAD Gatot Soebroto Ditkesad tentang " Pengaruh Kapsul Sambiloto Terhadap Gula Darah DM Tipe II di RSPAD Gatot Soebroto Ditkesad ".
3. Untuk pelaksanaannya agar Peneliti mengikuti ketentuan sebagai berikut :
 - a. Menyerahkan fotokopi hasil penelitian kepada Ketua Komite Riset dan Dirbinbang RSPAD Gatot Soebroto Ditkesad.
 - b. Menyelesaikan biaya administrasi kepada Dirbinbang u.p Kabag Litbang & Pustaka Sdirbinbang RSPAD Gatot Soebroto Ditkesad.
 - c. Pembimbing/ Penanggung jawab lapangan Kolonel Ckm dr Junaidi Ruray, Sp. PD NRP 31939 Dokter Ahli Departemen Penyakit Dalam RSPAD Gatot Soebroto Ditkesad.
4. Demikian untuk dimaklumi.

A.n Kepala RSPAD Gatot Soebroto Ditkesad



dr. S.T.M Lengkong
Kolonel Ckm NRP 33068

Tembusan :

1. Ka RSPAD Gatot Soebroto Ditkesad
2. Ketua Komite Medik RSPAD Gatot Soebroto Ditkesad
3. Ketua Komite Riset RSPAD Gatot Soebroto Ditkesad
4. Dirbinyanmed, Bang RSPAD Gatot Soebroto Ditkesad
5. Kadep Peny. Dalam RSPAD Gatot Soebroto Ditkesad
6. Kabaglitbang & Pustaka Sdirbinbang RSPAD Gatot Soebroto Ditkesad
7. Pembimbing lapangan
8. Peneliti

Lampiran 3

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Kategori umur * Responden	34	100.0%	0	.0%	34	100.0%
Kategori IMT * Responden	34	100.0%	0	.0%	34	100.0%
Kategori Lama DM * Responden	34	100.0%	0	.0%	34	100.0%

Kategori umur

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid 60 - 65	5	14.7	14.7	14.7
50 - 59	22	64.7	64.7	79.4
40 - 49	7	20.6	20.6	100.0
Total	34	100.0	100.0	

Kategori IMT

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid obese tipe 2	7	20.6	20.6	20.6
Obese tipe 1	15	44.1	44.1	64.7
Overweight	9	26.5	26.5	91.2
Normal	3	8.8	8.8	100.0
Total	34	100.0	100.0	

Kategori Lama DM

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid 0 - 4	5	14.7	14.7	14.7
5 - 9	3	8.8	8.8	23.5
10 - 14	12	35.3	35.3	58.8
15-19	14	41.2	41.2	100.0
Total	34	100.0	100.0	

Efek Hipoglikemik Kapsul Sambiloto

Test Statistics (a)

	Gula Puasa M1 Sambiloto - Gula Puasa M1 Plasebo	Gula 2 PP M1 Sambiloto - Gula 2 PP M1 Plasebo	Gula Puasa M2 Sambiloto - Gula Puasa M2 Plasebo	Gula 2PP M2 Sambiloto - Gula 2 PP M2 Plasebo
Z	-.607 ^a	-.068 ^b	-1.858 ^a	-1.770 ^a
Asymp. Sig. (2-tailed)	.544	.945	.063	.077

a. Based on positive ranks.

b. Based on negative ranks.

c. Wilcoxon Signed Ranks Test

Efek Hipoglikemik Kapsul Sambiloto

Test Statistics

	Gula Puasa M1 Sambiloto - Gula Puasa M1 Plasebo	Gula 2 PP M1 Sambiloto - Gula 2 PP M1 Plasebo	Gula Puasa M2 Sambiloto - Gula Puasa M2 Plasebo	Gula 2PP M2 Sambiloto - Gula 2 PP M2 Plasebo
Z	-.607 ^a	-.068 ^b	-1.858 ^a	-1.770 ^a
Asymp. Sig. (2-tailed)	.544	.945	.063	.077

a. Based on positive ranks.

b. Based on negative ranks.

c. Wilcoxon Signed Ranks Test

Efek Hipoglikemik Kapsul Sambiloto

Test Statistics (b)

	Delta puasa Sambiloto - Delta Puasa Plasebo	Delta 2 PP Sambiloto - Delta 2PP Plasebo
Z	-1.710(a)	-.248(a)
Asymp. Sig. (2-tailed)	.087	.804

a Based on negative ranks.

b Wilcoxon Signed Ranks Test

Efek Hipoglikemik Kapsul Sambiloto

Test Statistics (c)

	Gula Puasa M2 Sambiloto - Gula Puasa M2 Plasebo	Gula 2 PP M2 Sambiloto - Gula 2 PP M2 Plasebo	Gula Puasa M2 Plasebo - Gula Puasa M1 Plasebo	Gula 2 PP M2 Plasebo - Gula 2 PP M1 Plasebo	Gula Puasa M2 Sambiloto - Gula Puasa M1 Sambiloto	Gula 2 PP M2 Sambiloto - Gula 2 PP M1 Sambiloto
Z	-1.858(a)	-1.770(a)	-.357(b)	-.956(a)	-1.394(a)	-3.360(a)
Asymp. Sig. (2-tailed)	.063	.077	.721	.339	.163	.001

a Based on positive ranks.

b Based on negative ranks.

c Wilcoxon Signed Ranks Test

Efek Hipoglikemik Kapsul Sambiloto

Statistics

a Multiple modes exist. The smallest value is shown

Statistics

		Delta Puasa Plasebo	Delta puasa Sambiloto	Delta 2PP Plasebo	Delta 2 PP Sambiloto
N	Valid	34	34	34	34
	Missing	0	0	0	0
Mean		-7.62	13.47	8.00	13.47
Std. Error of Mean		8.904	9.478	10.342	9.478
Median		.50	11.00	4.50	11.00
Mode		18	-49(a)	-75(a)	-49(a)
Std. Deviation		51.920	55.263	60.303	55.263
Variance		2695.698	3054.014	3636.424	3054.014
Skewness		-.532	.872	-.297	.872
Std. Error of Skewness		.403	.403	.403	.403
Kurtosis		1.275	2.786	-.514	2.786
Std. Error of Kurtosis		.788	.788	.788	.788
Range		261	282	243	282
Minimum		-140	-85	-133	-85
Maximum		121	197	110	197

Efek Hipoglikemik Kapsul Sambiloto

Statistics

	Gula Puasa M1 Plasebo	Gula Puasa M1 Sambiloto	Gula 2 PP M1 Plasebo	Gula 2 PP M1 Sambiloto	Gula Puasa M2 Plasebo	Gula Puasa M2 Sambiloto	Gula 2 PP M2 Plasebo	Gula 2PP M2 Sambiloto
	A	E	C	G	B	F	D	H
N Valid	34	34	34	34	34	34	34	34
Missing	0	0	0	0	0	0	0	0
Mean	186.35	179.71	242.12	248.12	193.97	166.24	234.12	213.21
Std. Error of Mean	9.690	10.083	10.371	7.033	11.552	9.573	12.267	10.738
Median	181.50	166.00	248.00	247.50	179.00	154.50	224.50	198.50
Mode	160(a)	126(a)	260	240(a)	124(a)	120(a)	229	163
Std. Deviation	56.500	58.791	60.471	41.007	67.359	55.821	71.528	62.611
Variance	3192.296	3456.396	3656.774	1681.561	4537.302	3116.004	5116.289	3920.168
Skewness	1.119	2.309	.556	.839	.591	.867	.596	2.146
Std. Error of Skewness	.403	.403	.403	.403	.403	.403	.403	.403
Range	238	320	263	182	251	254	264	326
Minimum	103	102	150	187	89	69	118	143
Maximum	341	422	413	369	340	323	382	469

a Multiple modes exist. The smallest value is shown

Efek Hipoglikemik Kapsul Sambiloto

	A	B	C	D	E	F	G	H
Coefficient of variance	0.30	0.35	0.25	0.30	0.33	0.34	0.17	0.29

Test Statistics(c)

	Gula Puasa M2 Sambiloto - Gula Puasa M2 Plasebo	Gula 2PP M2 Sambiloto - Gula 2 PP M2 Plasebo	Gula Puasa M2 Plasebo - Gula Puasa M1 Plasebo	Gula 2 PP M2 Plasebo - Gula 2 PP M1 Plasebo	Gula Puasa M2 Sambiloto - Gula Puasa M1 Sambiloto	Gula 2PP M2 Sambiloto - Gula 2 PP M1 Sambiloto
Z	-1.858(a)	-1.635(a)	-.357(b)	-.956(a)	-1.394(a)	-3.350(a)
Asymp. Sig. (2-tailed)	.063	.102	.721	.339	.163	.001

a Based on positive ranks.

b Based on negative ranks.

c Wilcoxon Signed Ranks Test

Efek Hipoglikemik Kapsul Sambiloto

Statistics

		Delta _2PPM2_PLASA	Delta 2PPM1 PIASA	Delta Puasa M2 PLASA	Delta Puasa M1 PlaSA
N	Valid	34	34	34	34
	Missing	0	0	0	0
Mean		-.7941	-5.47	13.50	-38.21
Std. Error of Mean		10.84264	11.631	10.406	10.816
Median		5.0000	-1.50	9.50	-15.50
Mode		-5.00(a)	-177(a)	2	-57(a)
Std. Deviation		63.22292	67.823	60.677	63.067
Variance		3997.138	4599.893	3681.712	3977.502
Skewness		-.096	-.493	.374	-1.208
Std. Error of Skewness		.403	.403	.403	.403
Range		253.00	279	354	291
Minimum		-120.00	-177	-154	-240
Maximum		133.00	102	200	51

a. Multiple modes exist. The smallest value is shown

Efek Hipoglikemik Kapsul Sambiloto

Test Statistics

	Gula Puasa M1 Sambiloto - Gula Puasa M1 Plasebo	Gula 2 PP M1 Sambiloto - Gula 2 PP M1 Plasebo	Gula Puasa M2 Sambiloto - Gula Puasa M2 Plasebo	Gula 2PP M2 Sambiloto - Gula 2 PP M2 Plasebo
Z	-.607 ^a	-.068 ^b	-1.858 ^a	-1.770 ^a
Asymp. Sig. (2-tailed)	.544	.945	.063	.077

a. Based on positive ranks.

b. Based on negative ranks.

c. Wilcoxon Signed Ranks Test



Lampiran 4.

Naskah Penjelasan tentang Penelitian

Kode Subyek

--	--	--

Judul Penelitian

**Efek Hipoglikemik Kapsul Sambiloto Sebagai Terapi Tambahan Pada
Penyandang Diabetes Melitus (DM) Tipe 2 Di RSPAD Gatot Soebroto
Periode Maret 2010–Juni 2012**

Tim peneliti di Bagian Penyakit Dalam RSPAD Gatot Soebroto Ditkesad, Jakarta, bekerja sama dengan dr Nizmawardini Yaman MKes sedang melakukan penelitian untuk menganalisa pengaruh kapsul sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees) dalam menurunkan kadar gula darah puasa dan 2 jam setelah makan pada Bapak/Ibu yang menderita kencing manis.

Kapsul sambiloto yang diberikan dalam bentuk ekstrak telah dikenal dapat menurunkan kadar gula darah dan sudah dikonsumsi masyarakat. Namun data klinis tentang sambiloto masih sangat terbatas, terutama di Indonesia. Untuk membuktikan manfaat kapsul sambiloto ini, akan dipilih secara acak sebanyak 40 (empat puluh) orang berusia 25-65 tahun, menderita kencing manis dan yang mengkonsumsi metformin.

Bapak/Ibu adalah salah satu yang diharapkan kesediaannya untuk ikut dalam penelitian ini. Jika Bapak/Ibu telah **menandatangani Surat Persetujuan** dan memenuhi persyaratan sebagai penderita kencing manis kami undang untuk ikut dalam penelitian ini selama 6 minggu. Selama penelitian, petugas laboratorium akan mengambil darah Bapak/Ibu sebanyak 4 kali yaitu pada minggu ke-I, akhir minggu ke V sebanyak 1 sendok teh dan minggu ke II, serta ke- IV sebanyak ½ sendok teh.

Berikut adalah penjelasan proses penelitian:

Tahap pertama, dalam penelitian ini Bapak/Ibu akan dimasukkan kedalam kelompok satu atau dua secara acak oleh petugas kami. Sebagian dari Bapak/Ibu

sesuai dengan keperluan penelitian akan diberikan kapsul sambiloto dan kapsul yang tidak memiliki khasiat menurunkan kadar gula darah selama 2 minggu.

Kapsul diberikan 2 kali 2 kapsul sehari sebanyak 28 kapsul dan diminum $\frac{1}{2}$ jam sebelum makan siang (pukul 11.30) dan $\frac{1}{2}$ jam sebelum makan malam (pukul 18.30). Sebelum pemberian obat Bapak/Ibu akan menjalani pemeriksaan kesehatan dan Bapak/Ibu diminta mengikuti pola makan yang sudah ditentukan untuk penderita kencing manis makanan rendah gula.

Bapak/Ibu dianjurkan secara teratur melakukan aktivitas latihan jasmani, 3-4 kali seminggu selama kurang lebih 30 menit atau disesuaikan dengan kemampuan Bapak/Ibu. Saat berlangsungnya penelitian, Bapak/Ibu tidak diperkenankan mengkonsumsi obat atau herbal lainnya yang dapat mempengaruhi kadar gula darah

Tahap kedua: Bapak/Ibu tidak mendapat kapsul selama 1 minggu.

Tahap ketiga: Bapak/Ibu akan mendapat lagi kapsul yang berbeda dengan sebelumnya. Yang sebelumnya mendapat kapsul sambiloto akan mendapat kapsul yang tidak berkhasiat menurunkan gula darah. Dan Bapak/Ibu yang sebelumnya mendapat kapsul yang tidak berkhasiat, sekarang mendapat kapsul sambiloto. Seperti dalam tahap pertama, peneliti maupun Bapak/Ibu tidak ada yang mengetahui siapa yang akan mendapat sambiloto atau kapsul yang tidak berkhasiat.

Pelaksanaan penelitian sebagai berikut:

a) Tahap awal/Screening sebelum penelitian

Hari Senin tanggal 2 April 2012, Bapak/Ibu diminta datang **pukul 7.15** ke poliklinik penyakit dalam. Perawat kami akan mengukur tekanan darah, berat badan, frekuensi nadi, berat serta tinggi badan dan peneliti akan melakukan pemeriksaan kesehatan. .

b) Minggu Ke-I, Hari Selasa Tanggal 10 April 2012

Bapak/Ibu diminta datang **pukul 7.15** ke Laboratorium RSPAD Gatot Soebroto Ditkesad untuk pengambilan darah. Sehari sebelum pengambilan darah

Bapak/Ibu diminta puasa selama 10 jam sejak pukul 22.00, namun masih diperbolehkan minum air putih yang tidak mengandung gula.

Prosedur pengambilan darah: Pukul 8.00, Pengambilan darah sama seperti yang pernah Bapak/Ibu lakukan sebelumnya.

Pemeriksaan darah ini untuk mengetahui kadar gula darah puasa dan 2 jam setelah makan, lemak darah, fungsi hati dan fungsi ginjal. Setelah selesai pemeriksaan Bapak/Ibu diperkenankan makan. Setelah makan Bapak/Ibu diminta melihat jam sebagai pedoman untuk kembali lagi ke Laboratorium 2 jam kemudian. Setelah 2 jam dilakukan pengambilan darah kedua untuk mengetahui kadar gula darah 2 jam setelah makan. Kadang-kadang, di daerah bekas tusukan jarum berwarna kebiruan akan tetapi dapat hilang dengan sendirinya setelah 5 sampai 7 hari.

Bapak/Ibu akan menerima 28 kapsul obat untuk 1 minggu, dimasukkan dalam plastik biru, cara pemakaiannya 2 kali 2 kapsul dalam sehari, waktu minum obat adalah $\frac{1}{2}$ jam sebelum makan siang (pukul 11.30) dan $\frac{1}{2}$ jam sebelum makan malam (pukul 18.30), dengan air putih hangat, diminum secara teratur. Bapak/Ibu ada yang mendapat kapsul sambiloto dan ada yang mendapat kapsul tidak berkhasiat menurunkan gula darah ini selama 2 minggu.

Selama minum obat Bapak/Ibu juga mulai dianjurkan untuk mengatur pola makan rendah gula serta tidak mengonsumsi makanan yang lebih banyak dari biasanya. Bapak/Ibu dianjurkan secara teratur melakukan aktivitas latihan jasmani, 3-4 kali seminggu selama kurang lebih 30 menit atau disesuaikan dengan kemampuan Bapak/Ibu. Saat berlangsungnya penelitian, Bapak/Ibu tidak diperkenankan mengonsumsi obat atau herbal lainnya yang dapat mempengaruhi kadar gula darah.

c) Minggu ke-II , Hari Selasa Tanggal 17 April 2012,

Bapak/Ibu diminta datang pukul 7.15 pagi, ke Laboratorium RSPAD Gatot Soebroto Ditkesad untuk pengambilan darah. Sehari sebelum pemeriksaan darah Bapak/Ibu diminta puasa selama 10 jam sejak pukul 22.00 (senin malam), namun masih diperbolehkan minum air putih yang tidak mengandung gula.

Pukul 8.00, Kemudian dilakukan pengambilan darah sebanyak $\frac{1}{2}$ sendok teh (2.5ml) untuk mengetahui kadar gula puasa. Selesai pemeriksaan darah Bapak/Ibu

diperkenankan makan. Kemudian Bapak/Ibu diminta melihat jam sebagai pedoman untuk kembali lagi ke Laboratorium 2 jam kemudian karena dilakukan pengambilan darah kedua untuk mengetahui kadar gula darah 2 jam setelah makan.

Setelah pengambilan darah, perawat kami akan mengukur tekanan darah, frekuensi nadi dan peneliti melakukan pemeriksaan kesehatan. Bapak/Ibu akan menerima sejumlah 28 kapsul obat yang sama cara pemakaiannya dan waktu minum kapsul obat seperti minggu ke-I. Bapak/Ibu dianjurkan secara teratur melakukan aktivitas yang sama seperti minggu ke-I. Bapak/Ibu juga diminta melakukan pencatatan jenis dan jumlah makan obat, makanan, dan latihan jasmani selama 2 hari yaitu 1 kali pada hari kerja dan 1 kali pada hari libur. Di isi di rumah dan diserahkan saat kunjungan awal minggu berikutnya.

d) Minggu ke-III, Hari Selasa Tanggal 24 April 2012

Hari Selasa pagi Pukul 7.15 Bapak/Ibu diminta datang ke Bagian Penyakit Dalam, perawat kami akan mengukur tekanan darah, frekuensi nadi, berat badan dan peneliti melakukan pemeriksaan kesehatan, serta menanyakan apakah ada keluhan seperti rasa lapar, gemetar, sakit kepala, keringat dingin, lemas maupun pandangan berkunang-kunang. Apabila dijumpai keluhan tersebut akan dilakukan pemeriksaan darah. Bapak/Ibu **selama 1 minggu ini tidak mendapat kapsul obat.**

d) Minggu ke-IV, Hari Selasa Tanggal 1 Mei 2012

Hari Selasa pagi pukul 7.15, Bapak/Ibu diminta datang ke laboratorium RSPAD GS untuk pengambilan darah. Prosedur dan tehnik pengambilan darah, pemeriksaan kesehatan, serta pemberian maupun pemakaian kapsul obat sama seperti minggu ke II.

Yang berbeda adalah sebelumnya mendapat kapsul sambiloto akan mendapat kapsul yang tidak berkhasiat menurunkan gula darah. Kemudian Bapak/Ibu yang sebelumnya mendapat kapsul yang tidak berkhasiat, sekarang mendapat kapsul sambiloto. Peneliti maupun Bapak/Ibu tidak ada yang mengetahui siapa yang akan mendapat kapsul sambiloto atau obat yang tidak berkhasiat menurunkan gula darah. Bapak/Ibu dianjurkan secara teratur melakukan aktivitas latihan jasmani yang sama

seperti minggu ke-I. Bapak/Ibu juga diminta melakukan pencatatan jenis dan jumlah makan obat, makanan, dan latihan jasmani yang sama seperti minggu ke-II.

e) Minggu ke-V, Hari Selasa Tanggal 8 Mei 2012

Hari Selasa pagi pukul 7.15, Bapak/Ibu diminta datang ke Bagian Penyakit Dalam RSPAD GS, untuk dilakukan pemeriksaan kesehatan dan mendapat kapsul obat yang sama seperti pada minggu ke-IV.

Pada akhir minggu ke-V Hari Selasa pagi Tanggal 15 Mei 2012, pukul 7.15. Bapak/Ibu diminta datang ke laboratorium RSPAD GS untuk pemeriksaan darah. Sehari sebelum pengambilan darah Bapak/Ibu diminta puasa selama 10 jam sejak pukul 22.00, namun masih diperbolehkan minum air putih yang tidak mengandung gula. Prosedur dan tehnik pengambilan darah sama seperti minggu ke-I.

Melindungi kerahasiaan Identitas

Semua data kesehatan sebelum dan sesudah penelitian yang Bapak/Ibu berikan atau yang diperoleh dalam pemeriksaan saat penelitian ini akan sangat dijaga kerahasiaannya dan disimpan di tempat aman, terkunci dengan akses terbatas hanya untuk penelitian.

Tidak ada informasi yang dapat mengidentifikasi data Bapak/Ibu.. Semua informasi yang dikumpulkan selama penelitian, akan dijaga kerahasiaannya dan digunakan hanya untuk penelitian ini dan tidak akan disebarluaskan ke lembaga lain.

Bapak/Ibu **berhak untuk menolak ikut dalam penelitian** ini dan juga bebas untuk mengundurkan diri kapanpun Bapak/Ibu inginkan. Tanpa menyebabkan perubahan kualitas pelayanan dari dokter Bapak/Ibu

Jika hasil jawaban Bapak/Ibu di **formulir data tidak sesuai** dengan syarat-syarat uji kapsul sambiloto kemungkinan Bapak/Ibu tidak dapat diikutsertakan di dalam penelitian ini. Bila Bapak/Ibu sudah tidak ikut di dalam penelitian, di ijin untuk mengikuti pengobatan secara rutin yaitu konsultasi berkala, pemeriksaan laboratorium, serta mendapat obat kencing manis.

Pemakaian kapsul sambiloto, dapat menurunkan kadar gula darah dan sudah dipakai di masyarakat namun penelitian tentang kapsul sambiloto ini masih sangat terbatas, terutama di Indonesia. Untuk membuktikan manfaat kapsul sambiloto

ini tidak menutup kemungkinan efek negatif saat mengkonsumsi kapsul obat ini. Kapsul sambiloto belum pernah dilaporkan menimbulkan efek samping yang serius seperti sakit kepala, mual, lemah, keringat dingin, yang sifatnya terus menerus dan mengganggu. Jika timbul efek samping akibat kapsul sambiloto ini, maka peneliti akan menghentikan pemberian obat tersebut dan Bapak/Ibu mendapatkan pertolongan segera serta dibebaskan dari biaya yang diperlukan untuk hal tersebut

Apabila terjadi perubahan prosedur, maka penelitian akan dihentikan sementara untuk menunggu persetujuan amandemen dari komisi etik dan perubahan prosedur tersebut akan diberitahukan secara lisan kepada Bapak/Ibu.

Sangat diharapkan kepatuhan Bapak/Ibu untuk segala sesuatu yang telah diinstruksikan kepada Bapak/Ibu dalam penelitian ini, jika tidak maka Bapak/Ibu dapat dikeluarkan dari penelitian.

Selama Bapak/Ibu ikut dalam penelitian ini, Bapak/Ibu dianjurkan untuk sementara tidak mengkonsumsi obat-obatan maupun suplemen yang dapat menurunkan kadar gula darah puasa maupun 2 jam setelah makan. Setiap informasi baru yang mempengaruhi pertimbangan Bapak/Ibu untuk melanjutkan atau berhenti dari penelitian ini agar segera disampaikan kepada peneliti.

Selama Bapak/Ibu ikut dalam penelitian ini, menyatakan tidak keberatan bila mana peneliti akan selalu mengingatkan Bapak/Ibu berupa pengiriman SMS (*short message service*) melalui ponsel Bapak/Ibu, untuk selalu mengingatkan mengkonsumsi obat yang diberikan tepat pada waktunya.

Sebagai wujud penghargaan peneliti terhadap maksud baik Bapak/Ibu untuk turut serta di dalam penelitian ini, maka Bapak/Ibu berhak untuk memperoleh kenang-kenangan berupa 1 helai handuk mandi dan 1 helai kain sarung setelah Bapak/Ibu menyelesaikan prosedur penelitian.

Bila sewaktu-waktu, Bapak/Ibu membutuhkan penjelasan atau terjadi efek yang tidak diinginkan, Bapak/Ibu dapat menghubungi dr Nizmawardini Yaman MKes selama 24 jam di nomor telepon 7695764 dan HP 08161487513.

JADWAL PENELITIAN KAPSUL SAMBILOTO

Kegiatan	Pengukuran	Pemeriksaan Kesehatan	Menjalankan Program 3 J	Pemberian Obat	Laboratorium
Tahap Awal	Tensi-----mm/Hg Nadi-----x/mt Tinggi badan-----m Barat badan-----kg	Oleh Peneliti			
Minggu I	Tensi-----mmHg Nadi-----x/mt	Oleh Peneliti		Dapat	Sehari sebelumnya Puasa 10 jam (pukul 22.00) Keesokan harinya Pukul 7.15. Pengambilan darah puasa dan 2 jam setelah makan
Minggu-II	Tensi-----mmHg Nadi-----x/mt	Oleh Peneliti	1 kali hari kerja 1 kali hari libur	Dapat	Prosedur yang sama
Minggu III	Tensi-----mmHg Nadi-----x/mt Barat badan-----kg	Oleh Peneliti		Tidak dapat obat	
Minggu IV	Tensi-----mmHg Nadi-----x/mt	Oleh Peneliti	1 kali hari kerja 1 kali hari libur	Dapat	Prosedur yang sama
Minggu V	Tensi-----mmHg Nadi-----x/mt Barat badan-----kg	Oleh Peneliti		Dapat	Akhir minggu ke-V, Prosedur yang sama

Lampiran 5. Formulir Persetujuan/ *Informed Consent*

Kode Subyek

--	--	--

FORMULIR PERSETUJUAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama :

Alamat Rumah lengkap :

Nomor Telpon Rumah/ HP :

Semua penjelasan mengenai penelitian diatas telah disampaikan kepada saya dan saya telah memahami penjelasan tersebut dengan baik. Semua pertanyaan mengenai penelitian juga sudah saya peroleh jawabannya dari peneliti secara jelas dan dapat saya pahami.

Dengan menandatangani formulir ini, saya menyatakan setuju untuk ikut serta sebagai bagian dari penelitian ini dan bersedia mengikuti semua anjuran Tim peneliti. Saya mengerti bahwa bila ada pertanyaan yang masih memerlukan penjelasan lebih lanjut , saya diberi kesempatan bertanya mengenai semua hal yang belum saya pahami kepada peneliti

Jakarta, 2012

(
Membuat Pernyataan

(dr Nizmawardini Yaman MKes)
Peneliti

Saksi (Keluarga):

()

Lampiran 6

Kode Subyek

--	--	--

FORMULIR SELEKSI

KRITERIA DITERIMA	YA	TIDAK
PRIA/WANITA		
Usia : 25-65 tahun		
Penyandang DM Tipe 2 sedang berobat Jalan.		
Tetap diberikan obat standar Metformin		
Bersedia menandatangani formulir <i>informed consent</i>		
KRITERIA DITOLAK		
Hamil setelah dilakukan tes kehamilan dan menyusui		
Gangguan Fungsi Ginjal: nilai kreatinin > 1,5mg/dL		
Gangguan Fungsi Hati: enzim SGOT (40U/L), SGPT (35U/L) lebih 2 kali nilai normal		
Mendapat obat dan herbal lainnya yang dapat mempengaruhi kadar glukosa darah		

Kesimpulan :

Diterima/ Ditolak sebagai Subyek Penelitian.

Lampiran 7

Kode Subyek

--	--	--

KARAKTERISTIK DEMOGRAFI SUBYEK

I. Identitas Subyek Penelitian

1. Nama :
2. Tempat, Tanggal dan Tahun Lahir:
3. Jenis Kelamin (1) Pria (2) Wanita:
4. Alamat : Jl. Rt / Rw, Kelurahan
- Telpon Rumah : HP :
5. Pernah Ikut Penelitian : Pernah x / Tidak
6. Terakhir kali ikut Penelitian : Bulan / Tahun [] []
7. Tinggi Badan : cm Berat Badan : kg
- Indeks Massa Tubuh :
8. Lama menyandang diabetes :

II. Status Kesehatan

8. Konsumsi Obat Diabetes dalam 1 bulan terakhir ?

Nama Obat	Dosis Obat
a.....
b.....
c.....
d.....
e.....
f.....

Lampiran 8.

Kode Subyek

--	--	--

**PROGRAM 3 J JADWAL-JENIS-JUMLAH
OBAT, MAKANAN DAN OLAH RAGA**

Nama Subyek :

Alamat : Jl.

Rt / Rw,

Kelurahan

Telpon Rumah :

HP :

Hari / Tanggal dan Tahun :

Jadwal	Jenis – Jumlah			Olah Raga
	Makan Obat	Makanan/Minuman	Herbal	
Makan Pagi				
Jam 9.30				
Makan Siang				
Jam 15.00				
Makan Malam				
Paraf				

Lampiran 9

Prosedur Penelitian untuk Subyek

Kode Subyek

--	--	--

Judul Penelitian

**Efek Hipoglikemik Kapsul Sambiloto Sebagai Terapi Tambahan
Pada Penyandang Diabetes Melitus (DM) Tipe 2 Di RSPAD Gatot Soebroto
Periode Maret 2010–Mei 2012**

Kami, Tim peneliti dari bagian Penyakit Dalam RSPAD Gatot Soebroto Ditkesad (RSPAD GS), bekerja sama dengan dr Nizmawardini Yaman MKes sedang melakukan penelitian untuk menganalisa pengaruh kapsul sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees) dalam menurunkan kadar gula darah puasa dan 2 jam setelah makan. Jika Bapak/Ibu telah **menandatangani formulir persetujuan** dan memenuhi persyaratan sebagai penderita kencing manis, berusia 25-65 tahun, kami undang agar ikut dalam penelitian ini selama 6 minggu.

Prosedur untuk Bapak/Ibu sebagai berikut:

- 1) **Tahap Tapisan** atau *screening* Tanggal 2 April 2012 (selama 2 minggu)
Hari senin pagi pukul 7.15 Bapak/Ibu diminta datang ke Bagian Penyakit Dalam. Perawat kami akan mengukur tekanan darah, frekuensi nadi, berat badan, tinggi badan dan peneliti melakukan pemeriksaan kesehatan. Bapak/Ibu tetap makan obat metformin sesuai ketentuan pengobatan standar yang berlaku.
- 2) **Minggu ke-1**, Hari Senin Tanggal 16 April 2012
Hari senin pagi pukul 7.15. Bapak/Ibu diminta datang ke laboratorium RSPAD GS untuk pemeriksaan darah. Sehari sebelum pengambilan darah Bapak/Ibu diminta puasa selama 10 jam sejak pukul 22.00 malam, namun masih diperbolehkan minum air putih yang tidak mengandung gula.

Prosedur Pengambilan Darah

Pengambilan darah sama seperti yang pernah Bapak/Ibu lakukan sebelumnya. Petugas analis akan mengambil darah Bapak/Ibu, menggunakan jarum suntik di lengan kanan/kiri sebanyak 1 sendok teh (5 ml). sebelum dan sesudah penusukan akan selalu dilakukan tindakan suci hama (aseptik) dengan alkohol 70%. Penusukan jarum pada daerah lipat lengan Bapak/Ibu akan sedikit terasa nyeri,, kadang-kadang diderah bekas tusukan jarum berwarna biru, namun keadaan ini tidak membahayakan (Bapak/Ibu) dan biasanya akan menghilang sendiri setelah 5 sampai 7 hari. Setelah selesai pemeriksaan darah Bapak/Ibu diperkenankan makan. Setelah selesai makan, Bapak/Ibu diminta melihat jam untuk mengetahui kapan harus kembali lagi ke Laboratorium 2 jam kemudian. Setelah 2 jam dilakukan pengambilan darah kedua untuk mengetahui kadar gula darah 2 jam setelah makan.

Pemberian obat

Selain obat metformin, Bapak/Ibu akan menerima 28 kapsul obat dalam kapsul hijau untuk 1 minggu Kapsul dimakan 2 kali 2 kapsul dalam sehari, waktu minum obat adalah $\frac{1}{2}$ jam sebelum makan siang (pukul 11.30) dan $\frac{1}{2}$ jam sebelum makan malam (pukul 18.30), dengan air putih hangat. Obat harus diminum secara teratur. Dalam penelitian ini Bapak/Ibu akan dimasukkan kedalam kelompok satu atau dua secara acak oleh petugas kami. Selama 2 minggu Bapak/Ibu ada yang mendapat kapsul sambiloto dan ada yang mendapat kapsul tidak berkhasiat menurunkan gula darah.

Selama minum obat Bapak/Ibu juga diminta untuk mengatur pola makan rendah gula serta tidak mengkonsumsi makanan yang lebih banyak dari biasanya. Bapak/Ibu dianjurkan secara teratur melakukan olahraga, 3-4 kali seminggu selama kurang lebih 30 menit atau disesuaikan dengan kemampuan Bapak/Ibu. Saat berlangsungnya penelitian, Bapak/Ibu tidak diperkenankan makan obat atau herbal lainnya yang dapat mempengaruhi kadar gula darah.

3) **Minggu ke-2**, Hari Senin Tanggal 23 April 2012

Hari senin pagi, pukul 7.15, Bapak/Ibu diminta datang ke laboratorium RSPAD GS untuk pemeriksaan darah. Sehari sebelum pemeriksaan darah Bapak/Ibu diminta puasa sejak pukul 22.00 selama 10 jam, akan tetapi masih diperbolehkan minum air putih yang tidak mengandung gula.

Kemudian dilakukan pengambilan darah sebanyak $\frac{1}{2}$ sendok teh (2.5ml) untuk mengetahui kadar gula puasa. Setelah selesai pemeriksaan darah Bapak/Ibu boleh makan. Kemudian Bapak/Ibu diminta melihat jam untuk menentukan kapan kembali lagi ke Laboratorium 2 jam kemudian. Setelah 2 jam dilakukan pengambilan darah kedua untuk mengetahui kadar gula darah 2 jam setelah makan.

Setelah pengambilan darah, perawat akan mengukur tekanan darah, frekuensi nadi serta menimbang berat badan dan peneliti melakukan pemeriksaan kesehatan. Bapak/Ibu akan menerima 28 kapsul obat yang sama cara pemakaiannya dan waktu minum kapsul obat seperti minggu ke-I. Bapak/Ibu diminta secara teratur melakukan olah raga seperti minggu ke-I. Bapak/Ibu juga diminta mengisi lembar kegiatan dan menuliskan jadwal dan jenis makan kapsul obat, makanan yang dikonsumsi serta jadwal latihan jasmani sebanyak 2 kali selama seminggu yaitu 1 kali pada hari kerja dan 1 kali pada hari libur. Lembar kegiatan itu yang sudah diisi diserahkan saat kunjungan awal minggu berikutnya.

4) **Minggu ke-3**, Hari Senin Tanggal 30 April 2012

Hari senin pagi Pukul 7.15 Bapak/Ibu diminta datang ke Bagian Penyakit Dalam, perawat akan mengukur tekanan darah, frekuensi nadi, berat badan dan peneliti melakukan pemeriksaan kesehatan, serta menanyakan apakah ada keluhan seperti rasa lapar, gemetar, sakit kepala, keringat dingin, lemas maupun pandangan berkunang-kunang. Apabila dijumpai keluhan tersebut akan dilakukan pemeriksaan darah sewaktu. Bapak/Ibu **selama 1 minggu ini tidak mendapat kapsul obat.**

Efek Hipoglikemik Kapsul Sambiloto**5) Minggu ke-4, Hari Senin Tanggal 7 Mei 2012**

Hari senin pagi pukul 7.15, Bapak/Ibu diminta datang ke laboratorium RSPAD GS untuk pengambilan darah. Prosedur pengambilan darah, dan pemeriksaan kesehatan sama seperti minggu ke II.

Bapak/Ibu akan menerima 28 kapsul obat diminum 2 kali 2 kapsul sehari untuk 1 minggu, dimasukkan dalam plastik biru yang diberi tanggal, cara pemakaian serta waktu kapsul dikonsumsi yang sama seperti minggu ke-3. Bapak/Ibu yang sebelumnya mendapat kapsul sambiloto, sekarang akan mendapat kapsul yang tidak berkhasiat menurunkan gula darah. Dan Bapak/Ibu yang sebelumnya mendapat kapsul yang tidak berkhasiat, sekarang mendapat kapsul sambiloto. Seperti dalam tahap tapisan, peneliti maupun Bapak/Ibu tidak ada yang mengetahui siapa yang akan mendapat kapsul sambiloto atau obat yang tidak berkhasiat menurunkan gula darah.

Bapak/Ibu dianjurkan secara teratur melakukan aktivitas yang sama seperti minggu ke-I. Bapak/Ibu juga disarankan untuk mengisi lembar kegiatan yang mencantumkan jadwal makan kapsul obat, makanan yang dikonsumsi serta jadwal latihan jasmani sebanyak 2 kali selama seminggu yaitu 1 kali pada hari kerja dan 1 kali pada hari libur. Di isi di rumah dan diserahkan saat kunjungan awal minggu berikutnya

6) Minggu ke-5, Hari Senin Tanggal 14 Mei 2012

Hari senin pagi pukul 7.15, Bapak/ibu diminta datang ke Bagian Penyakit Dalam RSPAD GS, untuk dilakukan pemeriksaan kesehatan yang sama serta mendapat kapsul obat yang sama seperti pada minggu ke-IV.

Pada akhir minggu ke-V Hari senin pagi Tanggal 21 Mei 2012, pukul 7.15. Bapak/Ibu diminta datang ke laboratorium RSPAD GS untuk pemeriksaan darah. Sehari sebelum pengambilan darah Bapak/Ibu diminta puasa selama 10 jam sejak pukul 22.00 malam, namun masih diperbolehkan minum air putih yang tidak mengandung gula.

Prosedur dan tehnik pengambilan darah sama seperti minggu ke-I.

Melindungi kerahasiaan Identitas

Semua data kesehatan Bapak/Ibu dalam penelitian yang Bapak/Ibu berikan atau yang diperoleh dalam pemeriksaan saat penelitian ini akan dirahasiakan. Tidak ada informasi yang dapat mengidentifikasi data Bapak/Ibu.. Semua informasi yang dikumpulkan selama penelitian akan dijaga kerahasiaannya dan disimpan di tempat aman, terkunci dengan akses terbatas hanya untuk penelitian.

Informasi yang terekam dalam bentuk dokumen elektronik akan dilindungi dan disimpan dalam tempat aman terkunci. Informasi yang diperoleh akan digunakan hanya untuk penelitian ini dan tidak akan disebarluaskan ke lembaga lain.

Bapak/Ibu **berhak untuk menolak ikut dalam penelitian** ini dan juga bebas untuk mengundurkan diri kapanpun Bapak/Ibu inginkan. Tanpa menyebabkan perubahan kualitas pelayanan dari dokter Bapak/Ibu

Jika hasil jawaban Bapak/Ibu di **formulir data tidak sesuai** dengan syarat-syarat uji kapsul sambiloto kemungkinan Bapak/Ibu tidak dapat diikutsertakan di dalam penelitian ini. Bila Bapak/Ibu sudah tidak ikut di dalam penelitian, di ijin untuk mengikuti pengobatan secara rutin yaitu konsultasi berkala, pemeriksaan laboratorium, serta mendapat obat kencing manis.

Pemakaian kapsul sambiloto, dapat menurunkan kadar gula darah tetapi belum banyak dikonsumsi masyarakat karena penelitian tentang sambiloto ini masih sangat terbatas, terutama di Indonesia. Dan untuk membuktikan manfaat kapsul sambiloto ini tidak menutup kemungkinan efek negatif saat mengkonsumsi kapsul obat ini. Kapsul sambiloto belum pernah dilaporkan menimbulkan efek samping yang serius seperti sakit kepala, mual, lemah, keringat dingin, tangan gemetar, perut terasa tidak nyaman yang sifatnya terus menerus dan mengganggu. Namun bila timbul efek samping akibat kapsul sambiloto ini, maka peneliti akan menghentikan pemberian obat tersebut dan Bapak/Ibu mendapatkan pertolongan segera serta dibebaskan dari biaya yang diperlukan untuk hal tersebut

Efek Hipoglikemik Kapsul Sambiloto

Apabila terjadi perubahan prosedur, maka penelitian akan dihentikan sementara untuk menunggu persetujuan amandemen dari komisi etik dan perubahan prosedur tersebut akan diberitahukan secara lisan kepada Bapak/Ibu.

Sangat diharapkan kepatuhan Bapak/Ibu untuk segala sesuatu yang telah diinstruksikan kepada Bapak/Ibu dalam penelitian ini, jika tidak maka Bapak/Ibu dapat dikeluarkan dari penelitian.

Selama Bapak/Ibu ikut dalam penelitian ini, Bapak/Ibu dianjurkan untuk sementara tidak mengonsumsi obat-obatan maupun suplemen yang dapat menurunkan kadar gula darah puasa maupun 2 jam setelah makan.

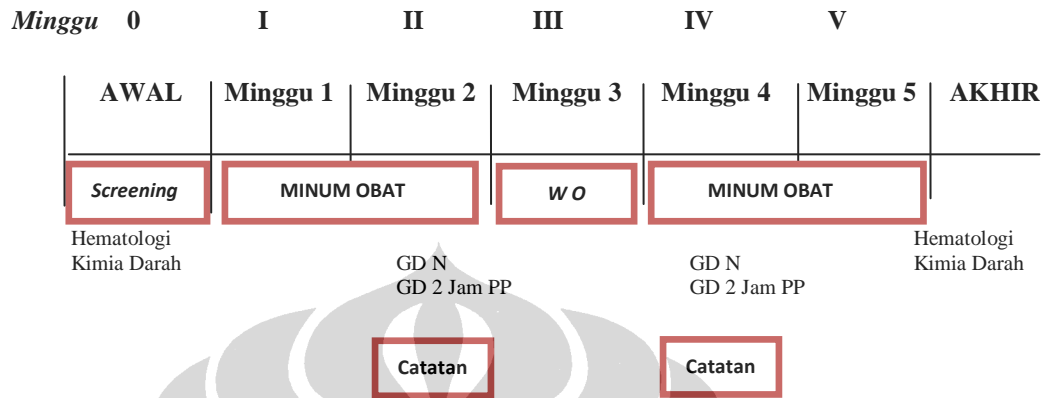
Setiap informasi baru yang mempengaruhi pertimbangan Bapak/Ibu untuk melanjutkan atau berhenti dari penelitian ini agar segera disampaikan kepada peneliti.

Selama Bapak/Ibu ikut dalam penelitian ini, diminta untuk menyatakan tidak keberatan bila mana peneliti akan selalu mengingatkan Bapak/Ibu berupa pengiriman SMS (*short message service*) melalui ponsel Bapak/Ibu selalu mengonsumsi obat yang diberikan tepat pada waktunya.

Sebagai wujud penghargaan peneliti terhadap maksud baik Bapak/Ibu untuk turut serta di dalam penelitian ini, maka Bapak/Ibu berhak untuk memperoleh kenang-kenangan berupa 1 helai handuk mandi dan 1 helai kain sarung setelah Bapak/Ibu menyelesaikan prosedur penelitian.

Bila sewaktu-waktu, Bapak/Ibu membutuhkan penjelasan atau terjadi efek yang tidak diinginkan, Bapak/Ibu dapat menghubungi dr Nizmawardini Yaman MKes selama 24 jam di nomor telepon 7695764 dan HP 08161487513.

Efek Hipoglikemik Kapsul Sambiloto

Bagan Penelitian**Keterangan:**

- Screening : Sebelum penelitian, pemeriksaan lab. fisik
- WO : Wash Out, stop kapsul sambiloto 1 minggu.
- GD N : Kadar glukosa darah puasa,
- GD2 jam PP : Kadar glukosa darah 2 jam setelah makan
- Catatan : Catatan jadwal-jumlah-jenis, obat, makanan, latihan jasmani