

## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **A. Metode Penelitian Dengan Kajian Artikel**

##### **1. Deskripsi Metode Penelitian Dengan Kajian Artikel**

Penelitian ini dilakukan dengan metode non-eksperimental dengan studi literatur yang menggunakan pendekatan metode sintesis. Metode sintesis atau *systematic review* merupakan metode penelitian untuk melakukan identifikasi, evaluasi dan interpretasi terhadap hasil penelitian yang sejenis untuk menjawab pertanyaan penelitian. Langkah-langkah yang dilakukan dalam studi literatur, yaitu:

- a) Merumuskan tema, tujuan penelitian dan mencari artikel penelitian yang diterbitkan selama 10 tahun terakhir terkait tema yang akan digunakan dalam review artikel.
- b) Melakukan perbandingan masing-masing artikel penelitian tanpa analisis statistik
- c) Menyimpulkan hasil perbandingan artikel dengan tujuan penelitian yang sudah ditetapkan.

##### **2. Informasi Jumlah dan Jenis Artikel**

Riview artikel ini merupakan kajian artikel terhadap tanaman mahkota dewa dengan pencarian kata kunci “mahkota dewa”, “mahkota dewa sebagai antidiabetes”, “mahkota dewa terhadap glukosa darah”, “Antidiabetes *phaleria macrocarpa*”, dan “Antidiabetic of *phaleria macrocarpa*”. Jurnal

yang digunakan dalam review artikel adalah jurnal terakreditasi nasional dan terakreditasi internasional, serta diterbitkan selama 10 tahun terakhir.

Jurnal yang digunakan terindeks SINTA dan Scimago. Jumlah artikel yang digunakan sebanyak 5 artikel, artikel yang dimuat berhubungan dengan aktivitas farmakologi tanaman mahkota dewa sebagai penurun kadar glukosa darah. Berikut artikel-artikel yang digunakan dalam review artikel yaitu Aktivitas Ekstrak Kulit Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*) sebagai Terapeutik Diabetes Mellitus terhadap Glukosa Darah, Leukosit dan Hemoglobin pada Tikus yang Diinduksi Aloksan; Efek Antidiabetik Ekstrak Etanol Daun Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*) pada Tikus Diabetes yang Diinduksi Streptozotosin; Ekstrak Daging Buah Mahkota Dewa Meregenerasi Sel Pulau Langerhans pada Tikus Putih Diabetes yang merupakan jurnal nasional terakreditasi yang terbit di SINTA, Bioassay-Guided Antidiabetic Study of *Phaleria macrocarpa* Fruit Extract; Antidiabetic effects of *P. macrocarpa* ethanolic fruit extract in streptozotocininduced diabetic rats yang terindeks Scimago. Data yang diperoleh kemudian dianalisis secara deskriptif dengan cara membandingkan hasil-hasil penelitian terkait tanaman mahkota dewa dalam menurunkan kadar glukosa darah.

### 3. Isi Artikel

#### a. Artikel Pertama

**Tabel 3. 1** Artikel Pertama

Judul Artikel	Aktivitas Ekstrak Kulit Mahkota Dewa ( <i>Phaleria macrocarpa</i> ) sebagai Terapeutik Diabetes Mellitus terhadap Glukosa Darah, Leukosit dan Hemoglobin pada Tikus yang Diinduksi Aloksan
Nama Jurnal	Jurnal Ilmiah Kedokteran Wijaya Kusuma (Sinta : S4)
Penerbit	Medical Faculty University of Wijaya Kusuma
Volume & Halaman	Volume 7 No. 1 Halaman 38-50
Tahun Terbit	2018
Penulis Artikel	Miranti Candrarisna, Ady Kurnianto

#### 1) Isi Artikel

##### Tujuan Penelitian

Untuk mengetahui efektivitas ekstrak kulit mahkota dewa sebagai terapeutika diabetes mellitus tipe 1 terhadap profil leukosit dan hemoglobin pada tikus yang diinduksi aloksan.

#### 2) Metode Penelitian

##### Desain

Jenis penelitian ini eksperimental dengan menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL). Sampel Hewan yang digunakan adalah tikus jantan umur 5-6 minggu sebanyak 24 ekor. Kelompok tikus dibagi menjadi tiga kelompok, yaitu kelompok kontrol negatif (tanpa diobati/P0), kelompok kontrol positif (P1): diinduksi Aloksan dosis 120 mg/kgBB secara intra peritoneal, dan diberikan perlakuan

syrupus ekstrak kulit buah mahkota dewa dosis 50% diberikan 1 kali sehari, dan kelompok P2: dinduksi Aloksan dosis 120 mg/kgBB secara intra peritoneal diberikan perlakuan syrupus ekstrak kulit buah mahkota dewa dosis 50% diberikan 2 kali sehari.

### **3) Populasi dan sampel**

Kulit buah mahkota dewa yang berasal dari perkebunan mahkota dewa di daerah Boyolali Jawa Tengah.

### **4) Instrumen**

Timbangan digital, glukometer, gelas ukur, tabung Erlenmeyer 500ml, tabung venoject yang dilengkapi EDTA.

### **5) Metode analisis**

Pembuatan ekstraksi kulit buah mahkota dewa menggunakan larutan etanol absolute (polar). Pengukuran kadar glukosa darah tikus menggunakan glukometer . Data penurunan kadar glukosa darah yang didapat diuji normalitas dan homogenitasnya, jika data hasil yang didapatkan normal dan homogen maka dilanjutkan dengan *uji one way ANOVA*. Jika terdapat perbedaan antar kelompok, maka uji dilakukan uji lanjutan *Post Hoc Test*.

## **6) Hasil Penelitian**

Hasil statistik menunjukkan bahwa pada tikus yang diobati syrupus kulit buah mahkota dewa 50% 2 kali sehari (P2) menunjukkan hasil yang paling baik daripada kelompok P0 dan P1. Analisis statistik menunjukkan  $F_{hitung} > F_{tabel}$  berarti terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok P2 dengan P0 dan P1 terhadap penurunan glukosa, peningkatan profil leukosit, dan nilai hemoglobin yang normal. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa aktifitas syrupus kulit buah mahkota dewa dosis 50% yang diberikan dua kali sehari selama 10 hari paling efektif digunakan sebagai terapeutika diabetes mellitus tipe-1 pada tikus putih yang diinduksi aloksan.

## **7) Kesimpulan dan saran**

### **Kesimpulan**

Syrupus ekstrak kulit mahkota dewa dosis 50% yang diberikan dua kali sehari selama 10 hari paling efektif digunakan sebagai terapeutika diabetes mellitus tipe 1 pada tikus putih yang diinduksi aloksan.

### **Saran**

Perlu penelitian lebih lanjut dengan pemeriksaan ekspresi sitokin proinflamasi yang berpengaruh pada sel beta pancreas penghasil insulin dengan metode imunohistokimia dan molekuler.

## b. Artikel Kedua

**Tabel 3. 2** Artikel Kedua

Judul Artikel	Efek Antidiabetik Ekstrak Etanol Daun Mahkota Dewa ( <i>Phaleria macrocarpa</i> ) pada Tikus Diabetes yang Diinduksi Streptozotosin
Nama Jurnal	Biomedika (Sinta : S3)
Penerbit	Muhammadiyah University Press
Volume & Halaman	Volume 10 No. 2 Halaman 94-101
Tahun Terbit	2018
Penulis Artikel	Ira Cinta Lestari

### 1) Isi Artikel

#### Tujuan Penelitian

Untuk mengetahui efek antidiabetik ekstrak etanol daun mahkota dewa (EEDMD) terhadap berat badan dan kadar glukosa darah tikus model diabetes.

### 2) Metode Penelitian

#### Desain

Studi eksperimental dengan rancangan *post test only control group design* dilakukan terhadap subjek 45 ekor tikus Sprague Dawley. Subjek dikelompokkan dalam kontrol normal, kontrol diabetes diberi pelarut dan diabetes diberi 7mg/200g, 14mg/200g, and 28mg/200g EEDMD secara peroral, sekali sehari selama 3, 14 dan 25 hari. Tikus model diabetes dibuat dengan injeksi streptozotosin 65 mg/ kgbb i.p dan nicotinamide 100 mg/Kgbb i.p.

### 3) **Populasi dan sampel**

Daun mahkota dewa.

### 4) **Instrumen**

Sentrifugasi, oven, spektrofotometer .

### 5) **Metode analisis**

Pembuatan ekstrak kental dilakukan dengan metode maserasi menggunakan etanol 70%. Pengenceran ekstrak menggunakan pelarut polyetilen glikol (PEG) 5%. Data BB dan KGD ditampilkan rerata  $\pm$  simpangan baku-nya. Normalitas distribusi data diuji menggunakan *Shapiro Wilk*. Data terdistribusi normal dilakukan uji *one way Anova* dan *post hoc Tukey*. Data tidak terdistribusi normal, dilakukan uji non parametrik *Kruskal Wallis* dan *post hoc Mann Whitney*.

### 6) **Hasil Penelitian**

Pembuatan model tikus diabetes pada penelitian ini menggunakan agen diabetogenik streptozotosin yang dapat mengakibatkan kerusakan langsung pada sel  $\beta$  pankreas yang merupakan penghasil hormon insulin. Kombinasi pemberian Streptozotosin dan Nicotinamide dapat mencegah hiperglikemia yang berlebihan dan kematian pada model tikus diabetes. Hal ini terbukti dengan kenaikan KGD puasa model tikus diabetes pada penelitian ini tidak melebihi 500 mg/dL bahkan terjadi penurunan KGD puasa pada tikus kontrol DM pada hari ke14 dan 25 meskipun

masih dalam batas diabetes ( $>170$  mg/dL). Hasil pengukuran KGD puasa dan BB yang dilakukan secara berkala menunjukkan bahwa induksi diabetes yang dilakukan terhadap hewan coba mengakibatkan tikus mengalami peningkatan KGD puasa dan penurunan BB. Hasil penelitian ini membuktikan bahwa pemberian EEDMD mampu mempengaruhi BB dan KGD puasa pada model tikus diabetes. Tikus diabetes yang diberi EEDMD mengalami penurunan KGD puasa meskipun masih dalam kondisi diabetes. Efek anti hiperglikemik EEDMD juga dipengaruhi perbedaan dosis EEDMD yang diberikan. Hasil penelitian ini menunjukkan perbedaan dosis EEDMD mempengaruhi onset penurunan KGD puasa pada model tikus diabetes. Semakin tinggi dosis EEDMD yang diberikan maka efek penurunan KGD semakin cepat terjadi. Pemberian EEDMD dosis 3 (28 mg/KgBB) mengakibatkan penurunan KGD puasa pada hari-3 pemberian ekstrak sedangkan pemberian EEDMD dosis 1 (7 mg/200g) dan dosis 2 (14 mg/200g) mengakibatkan penurunan KGD puasa pada hari ke-14 dan 25 pemberian ekstrak.

#### **7) Kesimpulan dan saran**

pemberian EEDMD mampu mempengaruhi berat badan tikus dan kadar glukosa darah tikus diabetes yang diinduksi streptozotosin.



### c. Artikel Ketiga

**Tabel 3. 3** Artikel Ketiga

Judul Artikel	Ekstrak Daging Buah Mahkota Dewa Meregenerasi Sel Pulau Langerhans pada Tikus Putih Diabetes
Nama Jurnal	Biogenesis: Jurnal Ilmiah Biologi
Penerbit	Jurusan Biologi Fakultas Sains dan Teknologi UIN Alauddin Makassar (Sinta : S2)
Volume & Halaman	Volume 5 No. 1 Halaman 27-33
Tahun Terbit	2017
Penulis Artikel	Fitranto Arjadi, Mustofa

#### 1) Isi Artikel

##### Tujuan Penelitian

Untuk mengetahui adanya regenerasi sel pulau Langerhans pankreas tikus (*Rattus norvegicus*) diabetes yang telah diberi ekstrak daging buah mahkota dewa.

#### 2) Metode Penelitian

##### Desain

Jenis penelitian adalah eksperimental murni dengan menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL). Hewan coba sebanyak 25 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague Dawley umur 75-90 hari dan berat badan 100-150 gram. Perlakuan terhadap hewan coba meliputi kontrol negatif, kontrol positif (kelompok yang diinjeksi diabetogen aloksan dosis 70 mg/kg BB saja), kelompok perlakuan III (ekstrak buah mahkota dewa dengan konsentrasi 3 gram/hari/200gBB), kelompok IV (6 gram/hari/200gBB) dan kelompok perlakuan V (9 gram

/hari/200gBB). Kelompok II, III, IV, dan V sebelumnya diinjeksi diabetogen aloksan.

### **3) Populasi dan sampel**

Populasi :Buah mahkota dewa diambil dari pasar Wage, Purwokerto.

Sampel : Buah yang matang dan berwarna merah menyala.

### **4) Metode analisis**

Pembuatan ekstrak dilakukan dengan metode maserasi. Data hasil percobaan ditunjukkan dengan  $\text{mean} \pm \text{SD}$ , dianalisis dengan uji post test *Analysis of Variance (ANOVA) one way*, taraf kepercayaan 95% ( $\alpha=0,05$ ) dan melihat besar pengaruh perlakuan diuji dengan menggunakan uji beda nyata terkecil (BNT) pada  $\alpha=0,05$ .

### **5) Hasil Penelitian**

Hasil statistik menunjukkan bahwa ekstrak daging buah mahkota dewa dapat menurunkan glukosamencit diabetes ( $r = 0,75$ ) dengan kontribusi 56,89% dalam penurunan, regenerasi sel pulau Langerhanspankreas { $F_{\text{count}} (17,558) > F_{\text{tab}} (2,870)$ } dengan peningkatan tertinggi adalah 3,84 jumlah dan dimulai dengan Dosis 3 gram / hari / 200 bobot badan, dan efektivitas terbaik dalam regenerasi adalah 11,81%.konsentrasi atau 0,1181 gram / hari (6,56 gram / hari pada manusia).

## 6) Kesimpulan dan saran

Ekstrak buah mahkota dewa dapat menurunkan kadar glukosa darah pada tikus diabetes. Ekstrak buah mahkota dewa dapat meregenerasi sel pulau Langerhans pankreas tikus diabetes. Ekstrak buah mahkota dewa mulai konsentrasi 3gr/200gr/hari mampu meregenerasi sel pulau Langerhans pankreas tikus diabetes.

## d. Artikel Keempat

**Tabel 3. 4** Artikel Keempat

Judul Artikel	Bioassay-Guided Antidiabetic Study of <i>Phaleria macrocarpa</i> Fruit Extract
Nama Jurnal	Molecules (Q1)
Penerbit	MDPI Multidisciplinary Digital Publishing Institute
Volume & Halaman	Volume 17 Halaman 4986-5002
Tahun Terbit	2012
Penulis Artikel	Rabyah B. Ali, Item J. Atangwho, Navneet Kaur, Omar Saad Abraika, Mariam Ahmad, Roziahanim Mahmud and Mohd Z. Asmawi

### 1) Isi Artikel

#### Tujuan Penelitian

Untuk mengembangkan menjadi produk alami atau bentuk sediaan yang secara efektif yang terstandarisasi konvensional.

### 2) Metode Penelitian

#### Desain

Jenis penelitian adalah eksperimental, penelitian ini menggunakan Tikus Sprague Dawley (SD) jantan sehat dengan berat antara 200-250 g dan diperoleh dari *Animal Research and*

*Service Center*, University Sains Malaysia (USM). Sebelumnya tikus dipuasakan semalaman lalu dilakukan uji diabetes pada tikus dengan injeksi intraperitoneal 65 mg / kg bb streptozotocin dilarutkan dalam saline normal. Tujuh puluh dua jam setelah pemberian streptozotocin, kadar glukosa darah diukur melalui vena ekor menggunakan pengukur Glukometer. Tikus dengan glukosa darah puasa  $\geq 15$  mmol / L dianggap diabetes dan dimasukkan dalam penelitian.

### **3) Populasi dan sampel**

Buah mahkota dewa kering yang dikumpulkan dari Kepala Batas, Seberang Perai, Pulau Pinang, Malaysia.

### **4) Instrumen**

Soxhlet, vakum, freezer, gelas kimia, corong pisah, rotaevaporator, glucometer.

### **5) Metode analisis**

Pembuatan ekstrak dilakukan dengan metode soxhlet dilanjutkan dengan maserasi. Semua data dinyatakan sebagai mean  $\pm$  SEM. Analisis statistik data dilakukan dengan menggunakan analisis varian satu arah (ANOVA) dilanjutkan dengan uji Dunnett untuk analisis post hoc.  $P < 0,05$  dan  $p < 0,01$  dianggap signifikan.

### **6) Hasil Penelitian**

Studi anti-hiperglikemik sebelumnya dengan ekstrak kasar serial Buah *Phaleria macrocarpa* (PM) menunjukkan ekstrak

metanol (ME) sebagai yang paling efektif. Dipenelitian ini, ekstrak metanol difraksinasi lebih lanjut untuk mendapatkan fraksi kloroform (CF), etil asetat (EAF), n-butanol (NBF) dan air (AF), yang diuji aktivitas antidiabetes. NBF menurunkan glukosa darah ( $p < 0,05$ ) 15 menit setelah pemberian, dalam tes toleransi glukosa intraperitoneal (IPGTT) mirip dengan metformin. Selain itu, menurunkan glukosa darah pada tikus diabetes sebesar 66,67% ( $p < 0,05$ ). mirip dengan metformin (51,11%), glibenklamid (66,67%) dan insulin (71,43%) setelah perawatan 12 hari, karenanya dianggap sebagai fraksi paling aktif. Fraksinasi lebih lanjut dari NBF menghasilkan sub-fraksi I (SFI) dan II (SFII), dan hanya SFI yang menurunkan glukosa darah ( $p < 0,05$ ), dalam IPGTT mirip dengan glibenklamid. ME, NBF, dan SFI yang sesuai menurunkan insulin plasma ( $p < 0,05$ ) dan transpor glukosa yang dihambat secara ketergantungan dosis jejunum tikus terisolasi menyiratkan mekanisme ekstra-pankreas. Buah mahkota dewa memiliki efek anti-hiperglikemik, yang mungkin diberikan melalui tindakan ekstra-pankreas.

## **7) Kesimpulan dan saran**

Kesimpulannya, sub-fraksi kaya flavonoid yang diperoleh dari kulit buah PM dengan fraksinasi yang dipandu aktivitas, ditemukan menunjukkan aktivitas antidiabetik yang paling kuat. Fraksi ini ditemukan melalui analisis LC-MS mengandung 22,5%

mangiferin, flavonoid khas yang aksi antidiabetiknya kuat telah dilaporkan oleh peneliti lain [22,23]. Dalam sebuah in vitro model, fraksi ini ditemukan memberikan efek yang lebih kuat daripada acarbose dalam menghambat transportasi / penyerapan glukosa usus tikus. Oleh karena itu, aksi antidiabetes dari PM dapat dilakukan oleh mekanisme ekstra-pankreas. Namun studi lebih lanjut diperlukan untuk mengisolasi dan mengkarakterisasi senyawa aktif dalam SFI dan menjelaskan secara rinci mekanisme antidiabetes.

#### e. Artikel Kelima

**Tabel 3. 5** Artikel Kelima

Judul Artikel	Antidiabetic effects of <i>P. macrocarpa</i> ethanolic fruit extract in streptozotocininduced diabetic rats
Nama Jurnal	Future Journal of Pharmaceutical Sciences (Q1)
Penerbit	John Wiley and Sons Inc.
Volume & Halaman	Volume 6 No.57 Halaman 1-12
Tahun Terbit	2020
Penulis Artikel	Abul Kalam Azad, Wan Mohd Azizi Wan Sulaiman

#### 1) Isi Artikel

##### Tujuan Penelitian

Untuk mengidentifikasi toksisitas dan aktivitas antidiabetes setelah pengobatan dengan buah mahkota dewa.

## 2) Metode Penelitian

### Desain

Jenis penelitian adalah eksperimental dengan rancangan *post test only control group design*, penelitian ini menggunakan Tikus strain Sprague-Dawley (SD) jantan dewasa yang sehat (8 - 10 minggu) dengan berat 180-200 g diperoleh dari Pusat Hewan Laboratorium, University Putra Malaysia (UPM), Serdang, Selangor, Malaysia. Tikus dikelompokkan menjadi enam kelompok (6 normal; 30 diabetes, total 36). Kelompok I: Kontrol normal (air minum) Kelompok II: Kontrol diabetes (STZ, 65mg / kg + air minum) Kelompok III: Kontrol obat (STZ, 65mg / kg + glibenklamid, 0,5mg / kg) Kelompok III: Kontrol obat (STZ, 65 mg / kg + EEPM, 50 mg / kg) Kelompok III: Kontrol obat (STZ, 65 mg / kg + EEPM, 100 mg / kg) Kelompok III: Kontrol obat (STZ, 65 mg / kg + EEPM, 200 mg / kg).

## 3) Populasi dan sampel

Buah mahkota dewa matang yang dikumpulkan.

## 4) Instrumen

Labu alas bulat, rotary vacuum evaporator, freezer, glucometer.

## 5) Metode analisis

Pembuatan ekstrak dilakukan dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol. Data hasil percobaan ditunjukkan

dengan mean $\pm$ SD, dianalisis dengan software SPSS for Windows Version 21.0. Perbedaan statistik dihitung menggunakan analisis *One Way ANOVA*, diikuti oleh Tukey. ' Uji Beda Nyata Jujur (HSD). Data dianggap signifikan secara statistik di  $< 0,05$  dan sangat signifikan di  $< 0,01$  dengan interval kepercayaan 95%.

#### **6) Hasil Penelitian**

Studi toksisitas saat ini menunjukkan bahwa buah EEPM tidak beracun. Dalam OGTT, EEPM pada 50, 100, dan 200 mg / kg dan glibenklamid (0,5 mg / kg) menurunkan kadar glukosa darah (hiperglikemia karena beban glukosa 2 g / kg po) secara signifikan setelah 2 jam pemberian oral, bila dibandingkan dengan pengendalian diabetes. Pemberian EEPM oral berulang setiap hari hingga 35 hari menunjukkan aktivitas antidiabetik yang signifikan pada tikus diabetes yang diinduksi STZ dibandingkan dengan kontrol diabetes. Pada akhir 35 hari pengobatan, dosis 200 mg / kg (EEPМ) ditemukan lebih efektif daripada dosis 100 dan 50 mg / kg (EEPМ) dan kadar glukosa darah menurun dari  $392,66 \pm 3,20$  menjadi  $174,33 \pm 4,32$  mg / dl (  $p < 0,01$ ). Sebaliknya pada hari ke 35 kadar glukosa darah pada kontrol normal, kontrol obat, dan kontrol diabetes adalah  $132,16 \pm 5,79$ ,  $134,33 \pm 7,18$  (  $p < 0,01$ ), dan  $514,83 \pm 7,96$ . Dari analisis histologi, pankreas dari kontrol diabetes adalah granulasi dan sel pulau yang dilatasi, sedangkan pada kontrol obat muncul granulasi, tanpa dilatasi dan hiperplastisitas penting



dari pulau. Kelompok perlakuan (EPPM 100 dan 200 mg / kg) juga menunjukkan pulau pankreas bergranulasi dan pulau plastisitas hiper yang menonjol. Mikrograf cahaya di berbagai daerah jaringan ginjal tikus dari kelompok perlakuan menunjukkan tidak adanya ekspansi matriks dan penebalan membran basal glomerulus, hal ini menunjukkan arsitektur ginjal normal. Aspek biokimia dalam merawat hewan ' semua parameter analitik serum hampir serupa dengan kelompok kontrol obat dengan pengecualian kelompok perlakuan 50 mg / kg.