



## Potensi Antidiabetik Ekstrak Etanol Kulit Buah Rambai (*Baccaurea motleyana* Muell.Arg) terhadap Kandungan Glikogen Hati Mencit Diabetik Aloksan

### *The Antidiabetic Potency From Ethanol Extract of Rambai Peel (Baccaurea motleyana Muell. Arg) Againsts Mice's Liver Glycogen Induced Alloxan*

Widya Sari<sup>1\*</sup>, Febria Safitri<sup>1</sup>, Fauziah<sup>1</sup>, Aida Fithri<sup>1</sup>, Masykur<sup>1</sup>, Mirfandi Amirsyah<sup>2</sup>, dan Ria Ceriana<sup>3</sup>,

<sup>1</sup>Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Syiah Kuala

<sup>2</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Syiah Kuala

<sup>3</sup>Jurusan Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Ubudiyah Indonesia

#### INFO ARTIKEL

\*Email korespondensi:  
sari\_fmipabio@yahoo.co.id

Kata kunci:  
Diabetes melitus,  
*Baccaurea motleyana* Muell.  
Arg, kulit buah, glikogen.

Keywords:  
Diabetes mellitus, *Baccaurea*  
*motleyana* Muell. Arg, peel,  
glycogen.

#### ABSTRAK

Pemanfaatan tumbuhan herbal berkhasiat antidiabetik kulit buah rambai diujikan terhadap kadar glikogen hati mencit diabetes. Penelitian ini bertujuan mengetahui potensi antidiabetik ekstrak etanol kulit buah rambai terhadap kadar glikogen hati mencit yang k diinduksi aloksan. Penelitian ini menggunakan metode eksperimental Rancangan Acak Lengkap (RAL) yang terdiri dari 6 perlakuan dengan 4 ulangan. Induksi diabetes terhadap mencit dilakukan dengan pemberian aloksan sebanyak 6,51 mg/30gBB secara *intraperitoneal*. Mencit diabetes diberikan Glibenklamid 0,0195 mg/30gBB (K+), ekstrak etanol kulit buah rambai 200 mg/kgBB (P1), 400 mg/kgBB (P2), 800 mg/kgBB (P3) dan 1600 mg/kgBB (P4) secara *oral* kecuali pada perlakuan kontrol negatif (K-) yang diberikan akuades. Parameter yang diukur adalah kadar glikogen hati dengan metode antrone-asam sulfat. Data dianalisis menggunakan *Analysis of Variance* (ANOVA), hasil uji jarak berganda Duncan pada  $\alpha$  0,05. terhadap rata-rata kadar glikogen hati mencit menunjukkan adanya pengaruh nyata antar perlakuan ( $P < 0,05$ ). Berdasarkan hasil penelitian disimpulkan bahwa ekstrak etanol kulit buah rambai memiliki potensi antidiabetik dengan meningkatkan kadar glikogen hati mencit pada dosis 400 mg/kgBB.

#### ABSTRACT

The utilization of the herbal plants having nutritions as antidiabetic such as peel rambai was tested on liver glycogen levels in diabetic mice. This study aims to determine the antidiabetic potential of ethanol extract of peel rambai to the glycogen levels of liver of mice induced by alloxan. This study uses the experimental method with Completely Randomized Design (CRD) consisting of 6 treatments with 4 replications. The induction of diabetes in mice was carried out by giving 6.51 mg/30gBB alloxan *intraperitoneally*. Mice of diabetes were given 0.0195 mg/30gBB (K+) of Glibenklamid, 200 mg/kgBB (P1) of ethanol extract of peel rambai, 400 mg/kgBB (P2), 800 mg/kgBB (P3) and 1600 mg/kgBB (P4) orally except for the negative control treatment (K-) that was given water. The parameters measured were liver glycogen levels by the antrone-sulfuric acid method. Data were analyzed by using *Analysis of Variance* (ANOVA), the result of Duncan's multiple distance test at  $\alpha$  0.05 on the average the glycogen level of mice liver showed a significant effect of treatment ( $p < 0.05$ ). Based on the results of the study, it is concluded that the ethanol extract of peel rambai has antidiabetic potential by increasing liver glycogen levels of mice at a dose of 400 mg / kgBB.

## 1. Pendahuluan

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit kelainan metabolik yang ditandai dengan meningkatnya kadar glukosa dalam darah akibat kekurangan atau penurunan efektifitas insulin (Wijayakusuma, 2004). Penurunan hormon insulin mengakibatkan seluruh glukosa dalam darah dari makanan yang dikonsumsi akan meningkat. Peningkatan kadar glukosa darah disebabkan oleh kerusakan pankreas yang tidak dapat menghasilkan insulin. Kerusakan pankreas ini dapat disebabkan oleh senyawa radikal bebas yang merusak sel-sel pankreas sehingga tidak dapat berfungsi (Studiawan & Santosa, 2005; Purboyo, 2009; Chairunnisa, 2012).

Peningkatan kadar glukosa akan memicu enzim-enzim metabolisme mengubah glukosa menjadi glikogen atau disebut proses glikogenesis. Namun kadar glukosa yang tinggi akan memperlambat pembentukan glikogen, meningkatkan sintesis asam lemak, dan kolesterol dari glukosa. Hal tersebut memungkinkan terjadinya pembentukan trigliserida dalam hati (Adewole, 2006; Ekawati, 2012). Glikogen merupakan polimer glukosa yang disimpan di hati dan di otot. Penyimpanan glikogen diinduksi oleh insulin yang berperan menginduksi proses glikogenesis dan mencegah pemecahan glikogen (glikogenolisis). Penderita diabetes melitus mengalami penurunan aktivitas enzim glikogen sintetase yang menyebabkan sintesis glikogen di hati berkurang (Levinthal, 1999) sehingga menyebabkan kenaikan kadar glukosa dalam darah yang disebabkan oleh gangguan metabolisme insulin dalam pankreas (Cahandra, 2014).

Pengobatan yang biasa dilakukan terhadap penderita diabetes melitus yaitu dengan cara suntikan atau pemberian obat kimia antidiabetes. Pengobatan dengan cara tersebut memiliki efek samping dan membutuhkan biaya yang mahal, hal ini karena penggunaan cara tersebut dilakukan dalam jangka waktu yang lama. Alternatif lain bagi penderita diabetes melitus yaitu dengan menggunakan cara tradisional untuk mengobati dan mengendalikan kadar glikogen hati. Umumnya, bahan yang digunakan untuk cara tradisional adalah bahan-bahan alam berupa tumbuhan herbal (Prameswari dan Widjanarko, 2014).

Salah satu bahan alam yang memiliki potensi sebagai tumbuhan obat adalah Genus *Baccaurea*. Gunawan *et al.* (2016) tentang penelitiannya mengenai beberapa genus *Baccaurea* memiliki potensi sebagai tumbuhan obat karena mengandung metabolit sekunder. Senyawa metabolit sekunder yang terdapat di dalam genus *Baccaurea* ialah alkaloid, flavonoid dan fenolik. Selain itu, Howlader *et al.* (2012) mengatakan bahwa fraksin-heksana, kloroform, dan karbon tetraklorida dari ekstrak etanol daun dan kulit batang *B. ramiflora* menunjukkan aktivitas sitotoksik, dengan menggunakan metode *Brine Shrimp Lethality Bioassay*.

Ismawati (2018) mengungkapkan bahwa pemberian ekstrak etanol kulit buah (eksocarp) rambai dapat menurunkan kadar glukosa darah pada mencit. Hal tersebut dikarenakan kandungan senyawa yang terdapat di dalam ekstrak etanol eksocarprambai (*B. motleyana*). Berdasarkan uji fitokimia menurut Fitri *et al.* (2016) ekstrak etanol eksocarprambai (*Baccaurea motleyana*) mengandung senyawa saponin, fenolik, terpenoid dan flavonoid. Berdasarkan uji pendahuluan, pemberian ekstrak eksocarprambai pada mencit (*Mus musculus*) dapat meningkatkan kadar glikogen hati. Oleh sebab itu, penelitian ini penting dilakukan untuk membuktikan dan menjelaskan potensi antidiabetik kulit buah rambai dalam pengobatan diabetes melitus.

## 2. Metodologi Penelitian

### Pengambilan dan pengolahan sampel

Sampel kulit buah rambai (*Baccaurea motleyana*) yang digunakan berasal dari Babah Ie Kecamatan Lamno Jaya Kabupaten Aceh Jaya.

### Pembuatan larutan ekstrak kulit buah rambai

Kulit buah rambai segar dikumpulkan sebanyak 2 kg (kulit basah). Kulit buah rambai dikeringkan pada suhu kamar tanpa terkena sinar matahari selama 14 hari. Selanjutnya dihaluskan menggunakan blender kering hingga didapatkan simplisia kulit buah rambai. Simplisia yang diperoleh kemudian diekstraksi menggunakan metode maserasi dengan pelarut etanol 85% dengan perbandingan 1:2 selama 2 x 24 jam. Kemudian, larutan ekstrak disaring menggunakan kertas saring untuk memisahkan filtratnya. Filtrat yang diperoleh dipekatkan dengan menggunakan *rotary evaporator* pada suhu 55 °C. Ekstrak pekat kemudian dimasukkan dalam gelas kimia, ditutup menggunakan *aluminium foil* dan disimpan dalam lemari pendingin pada suhu 4±8 °C (Modifikasi dari Pasaribu, 2015).

### Pemeliharaan hewan coba

Hewan coba yang digunakan adalah mencit jantan sebanyak 24 individu yang secara klinis sehat serta mempunyai postur tubuh dengan kriteria yang baik. Hewan coba dipelihara dalam kandang plastik berukuran 50 x 40 x 30 cm dengan alas kandang berupa serbuk kayu setinggi 3 cm. Bagian atas kandang ditutup dengan kawat. Serbuk kayu diganti setiap 3 hari sekali untuk menjaga kebersihan kandang.

Seluruh hewan coba diberi pakan dan minuman yang sama. Pakan yang diberikan adalah pelet *All Feed-4* dan minuman berupa air suling. Pakan diberikan secara *ad libitum*. Jumlah pakan dan minuman hewan coba dikontrol setiap harinya untuk memastikan hewan tidak kekurangan nutrisi selama pemeliharaan.

**Perlakuan hewan coba**

Perlakuan dilakukan dengan membagi hewan coba ke dalam 6 perlakuan. Masing-masing perlakuan terdiri atas 4 individu hewan coba. Semua hewan coba diinduksi diabetes melitus dengan menggunakan aloksan sebanyak 6,51 mg/kgBB. Hewan coba yang telah hiperglikemik diberikan perlakuan akuades sebagai kontrol negatif, Glibenklamid 0,0195 mg/kgBB sebagai kontrol positif, dan perlakuan dosis bertingkat EEKBR yaitu 200 mg/kgBB sebagai perlakuan 1, 400 mg/kgBB sebagai perlakuan 2, 800 mg/kgBB sebagai perlakuan 3 serta 1600 mg/kgBB sebagai perlakuan 4.

**Pengukuran kadar glukosa darah**

Pengukuran kadar glukosa darah dilakukan dengan menggunakan *hemoglukometer*. Mencit diletakkan pada *holder*, kemudian ujung ekor mencit yang berada di luar *holder* dibersihkan menggunakan air hangat selama 1 menit, kemudian dilap dengan menggunakan alkohol *swabs* 70%. Darah vena lateral mencit didapatkan dengan menggantung ujung ekor mencit sepanjang 1 mm. Tetes darah yang pertama kali keluar dibuang, kemudian ekor mencit diurut dari pangkal hingga ujung untuk mengeluarkan darah lebih banyak. Ujung ekor mencit yang telah mengeluarkan darah disentuh pada *striphemoglukometer* hingga kadar glukosa darah dapat dideteksi. Hasil pengukuran kadar glukosa darah dicatat dan didokumentasikan. Pengukuran kadar glukosa darah dilakukan sebanyak tiga kali yaitu sebelum diinduksi aloksan, setelah diinduksi aloksan dan setelah perlakuan pemberian ekstrak etanol kulit buah rambai (EEKBR).

**Pemberian aloksan pada hewan coba**

Pemberian aloksan monohidrat dengan dosis 6,51 mg/30g dilakukan dengan melarutkan larutan aloksan dalam 1 mL larutan NaCl 0,9%. Selanjutnya, larutan aloksan diinduksi secara *intraperitoneal* (ip) pada semua hewan coba (Esteria, 2014). Terhitung 3 hari setelah induksi larutan aloksan, kadar glukosa darah hewan coba diukur. Mencit yang menunjukkan kadar glukosa >200mg/dL dipisah dan digunakan sebagai hewan coba. Hari ke-18 kadar glukosa darah kembali diukur dan dicatat hasilnya.

**Pemberian ekstrak kulit buah rambai dan Glibenklamid**

Hewan coba yang digunakan sebanyak 24 individu mencit dan dibagi kedalam 6 kelompok perlakuan, yaitu :

Kontrol negatif : Mencit diabetes yang diberikan akuades

Kontrol positif: Mencit diabetes + obat Glibenklamid 0,0195 mg/kgBB

Perlakuan 1 : Mencit diabetes yang diberikan ekstrak kulit buah rambai 200 mg/kgBB

Perlakuan 2 : Mencit diabetes yang diberikan ekstrak kulit buah rambai 400 mg/kgBB

Perlakuan 3 : Mencit diabetes yang diberikan ekstrak kulit buah rambai 800 mg/kgBB

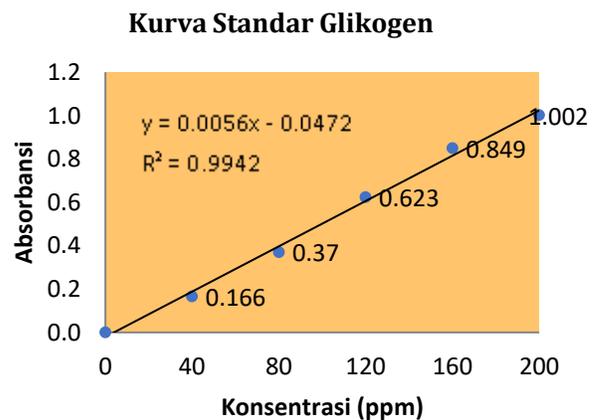
Perlakuan 4 : Mencit diabetes yang diberikan ekstrak kulit buah rambai 1600 mg/kgBB

Mencit dipuaskan terlebih dahulu selama 12 jam sebelum diberi perlakuan. Mencit diberikan perlakuan secara *oral* menggunakan sonde lambung sebanyak 1 mL (stok ekstrak kulit buah rambai).Pemberian ekstrak dilakukan satu kali sehari pada pukul 08.00 WIB dan diberikan selama 14 hari. Pemberian glibenklamid dilakukan satu kali sehari pada pukul 08.00 WIB dengan dosis 0,0195 mg/30 gBB selama 14 hari.

**Pengukuran kadar glikogen pada hati**

a. Pembuatan larutan standar glikogen

Sebanyak 0,2 g glikogen dimasukkan ke dalam labu ukur 100 mL, lalu ditambahkan akuades hingga tanda batas (2000 ppm). Kemudian, larutan yang diperoleh diencerkan dengan akuades hingga didapatkan konsentrasi 40, 80, 120, 160 dan 200 ppm. Larutan blanko dibuat dari akuades. Setiap 1 mL larutan dari konsentrasi berbeda dimasukkan ke dalam tabung reaksi. Kemudian pada tiap tabung ditambahkan 3 mL anthrone-asam sulfat 0,2% dan ditutup menggunakan *aluminium foil*. Selanjutnya, larutan dimasukkan ke dalam kuvet dan diukur absorbansinya menggunakan spektrofotometer pada panjang gelombang 620 nm. Nilai absorbansi yang didapatkan dicatat dan dibuat hubungan antara nilai absorbansi dengan konsentrasi glikogen dalam bentuk kurva standar glikogen.



Gambar 3. Kurva Standar Glikogen (Fitriana, 2017)

b. Pengujian kadar glikogen sampel hati

Hari ke-15 perlakuan, hewan uji dikorbkan dengan cara dibius dan dibedah untuk pengambilan sampel hati. Sampel hati ditimbang bobot segarnya kemudian dikeringkan menggunakan oven pada suhu 60 °C selama 10 hari. Sampel digerus menggunakan mortal dan alu hingga berbentuk tepung. Sebanyak 35 mg sampel dimasukkan ke dalam tabung reaksi. Sampel diekstrak dengan menambahkan 1 mL larutan KOH 30% ke dalam tabung dan ditutup menggunakan *aluminium foil*. Larutan dihomogenkan menggunakan *vortex* (Modifikasi dari Suarsana *et al.*, 2010b).

Larutan sampel kemudian diinkubasi dalam *waterbath* pada suhu 95 °C selama 20 menit, lalu diambil dan didinginkan dengan air mengalir. 1,5 mL etanol 95% dingin ditambah ke dalam tabung dan disimpan pada suhu 4 °C selama 30 menit. Tabung disentrifugasi pada kecepatan 2500 rpm selama 20 menit. Endapan glikogen disentrifugasi dan dipisahkan dengan supernatan menggunakan pipet tetes. Endapan diencerkan dengan 1 mL akuades, lalu ditambahkan 3 mL larutan antrone-asam sulfat 0,2% dan dihomogenkan dengan *vortex* hingga timbul panas. Larutan kemudian dipindahkan ke dalam kuvet dan dihitung absorbansinya dengan spektrofotometer pada panjang gelombang 620 nm. Kadar glikogen sampel diukur menggunakan persamaan garis kurva standar glikogen (Modifikasi dari Peungvicha *et al.*, 1998; Suarsana *et al.*, 2010).

**3. Hasil dan Pembahasan**  
**Kadar Glukosa Darah**

Hasil pengukuran rata-rata kadar glukosa darah mencit sebelum diinduksi aloksan yaitu 117,46 ± 18,486 mg/dL sedangkan rata-rata kadar glukosa darah mencit setelah diinduksi aloksan yaitu 403,13 ± 126,131 mg/dL. Kadar glukosa darah awal yang menunjukkan rata-rata kadar glukosa darah sebesar 117,46 ± 18,486 mg/dL menandakan kadar glukosa hewan coba berada dalam keadaan normal. Hal ini sesuai dengan pernyataan Nugrahani (2012) kadar glukosa darah mencit normal berkisar antara 62,8 mg/dL– 176 mg/dL.

Berdasarkan penelitian, diketahui bahwa pemberian aloksan dengan dosis 155 mg/kgBB secara intraperitoneal dapat menyebabkan peningkatan rata-rata kadar glukosa darah (403,13 ± 126,131 mg/dL) mencit perlakuan. Oleh karena itu, kondisi mencit percobaan dapat dikategorikan berkondisi hiperglikemik. Hal tersebut terjadi karena adanya kerusakan sel β Langerhans pankreas akibat induksi aloksan sebagaimana hasil penelitian Esteria (2014) yang menemukan bahwa induksi aloksan dengan dosis 155 mg/kgBB secara intraperitoneal dapat menyebabkan terjadinya kerusakan sel β Langerhans pankreas mencit. Kondisi tersebut menyebabkan gangguan produksi insulin sehingga mencit

mengalami diabetes melitus tipe I. Pernyataan ini sesuai dengan Setyawati dan Lintin (2016) bahwa peningkatan kadar glukosa darah terjadi karena aloksan merupakan senyawa kimia yang dapat menginduksi terjadinya penyakit diabetes melitus.

**Kadar Glikogen Hati**

Kadar glukosa darah semua mencit yang diinduksi dengan aloksan pada penelitian ini menunjukkan kondisi hiperglikemik yang merupakan karakteristik diabetes melitus. Namun terdapat perbedaan kadar glikogen hati mencit *pasca* diberikan Glibenklamid dan ekstrak kulit buah rambai dibandingkan mencit yang hanya diberikan akuades. Hasil analisis varian terhadap rata-rata kadar glikogen hati menunjukkan bahwa terdapat pengaruh perlakuan ( $p < 0,05$ ) terhadap kadar glikogen hati mencit. Adapun hasil analisis statistik menggunakan uji jarak berganda Duncan terhadap rata-rata kadar glikogen hati mencit pada berbagai perlakuan dapat dilihat pada Tabel 1

Tabel 1. Rata-rata kadar glikogen hati mencit pada berbagai perlakuan pemberian ekstrak etanol kulit buah rambai (EEKBR)

Perlakuan	Rerata kadar glikogen hati mencit (µg/mL)
Akuades (K-)	217,67 <sup>a</sup> ± 6,14
Glibenklamid (K+)	263,38 <sup>b</sup> ± 5,25
Dosis 200 mg/kgBB (P1)	249,41 <sup>b</sup> ± 18,90
Dosis 400 mg/kgBB (P2)	290,44 <sup>c</sup> ± 3,54
Dosis 800 mg/kgBB (P3)	262,58 <sup>b</sup> ± 15,12
Dosis 1600 mg/kgBB (P4)	266,51 <sup>b</sup> ± 17,73

Angka yang diikuti oleh huruf yang berbeda dalam kolom yang sama menyatakan perbedaan nyata pada  $\alpha$  0,05 (Duncan)

Rendahnya kadar glikogen hati (217,67 ± 6,14 µg/mL) mencit perlakuan yang diinduksi dengan aloksan dan dilanjutkan dengan akuades (kontrol negatif) dibandingkan dengan perlakuan lainnya diperkirakan karena mencit perlakuan K- telah mengalami hiperglikemia (peningkatan kadar glukosa darah), sehingga glukosa tidak dapat disimpan sebagai sumber energi dalam bentuk glikogen akibat rusaknya sel β pankreas yang berfungsi untuk memproduksi insulin. Menurut Greenspan dan Baxter (1998) diabetes melitus merupakan gangguan metabolisme yang disebabkan oleh defisiensi insulin atau berkurangnya efektivitas biologis dari insulin. Hidayatullah *et al.* (2017) menyatakan insulin merupakan hormon anabolik utama yang meningkatkan cadangan energi. Pada semua sel, insulin

meningkatkan kerja enzim yang mengubah glukosa menjadi glikogen yang merupakan bentuk cadangan energi yang lebih stabil. Menurut Greenspan dan Baxter (1998) bila terjadi defisiensi insulin maka jumlah glukosa yang masuk ke dalam sel dan penggunaan glukosa oleh jaringan menjadi berkurang. Kondisi ini menyebabkan kadar glukosa darah meningkat dan cadangan glikogen sel menurun.

Pengukuran kadar glikogen dalam 35 mg sampel hati yang telah dikeringkan menunjukkan bahwa rata-rata glikogen hati yang dapat diekstraksi dari hati mencit masing-masing perlakuan berbeda jumlahnya. Kadar glikogen hati perlakuan Glibenklamid (K+) memiliki kandungan sebesar  $263,38 \pm 5,25 \mu\text{g/mL}$ , sedangkan rata-rata kadar glikogen hati pada perlakuan akuades (K-) sebanyak  $217,67 \pm 6,14 \mu\text{g/mL}$ . Kandungan glikogen hati mencit perlakuan K+ lebih tinggi secara nyata dibandingkan dengan perlakuan K-. Hal ini disebabkan karena mekanisme kerja Glibenklamid yang dapat menurunkan kadar glukosa darah dengan merangsang sel  $\beta$  Langerhans pankreas untuk memproduksi insulin.

Pemberian ekstrak etanol kulit buah rambai (EEKBR) pada mencit perlakuan P1, P2, P3, dan P4 menyebabkan jumlah glikogen hati lebih tinggi dari perlakuan K-. Kadar glikogen hati mencit perlakuan P1, P2, P3, dan P4 berturut-turut  $249,41 \pm 18,90 \mu\text{g/mL}$ ,  $290,44 \pm 3,54 \mu\text{g/mL}$ ,  $262,58 \pm 15,12 \mu\text{g/mL}$  dan  $266,51 \pm 17,73 \mu\text{g/mL}$  sedangkan pada perlakuan K- yang tidak diberi ekstrak dan kondisi glukosa darahnya hiperglikemik menyebabkan kadar glikogen hati mencit menjadi lebih rendah yaitu  $217,67 \pm 6,14 \mu\text{g/mL}$ .

Hasil analisis uji jarak berganda Duncan terhadap rata-rata kadar glikogen hati mencit perlakuan P1, P2, P3, dan P4 berbeda nyata ( $p < 0,05$ ) dengan perlakuan K-. Peningkatan kadar glikogen hati pada perlakuan pemberian EEKBR terjadi karena pengaruh berbagai kandungan bahan aktif EEKBR seperti senyawa saponin, fenolik, flavonoid dan terpenoid yang bersifat antioksidan. Kandungan flavonoid EEKBR inilah yang diduga memiliki aktivitas antidiabetes. Menurut Dheer dan Bhatnagar (2010) mekanisme flavonoid sebagai antidiabetes diduga dapat memicu regenerasi sel  $\beta$  pankreas yang rusak, sementara menurut Kawatu *et al.* (2013) dapat merangsang sel  $\beta$  pankreas untuk memproduksi insulin. Menurut Brahmachari (2011) mekanisme lain dari senyawa flavonoid yang menyebabkan kondisi hipoglikemik adalah kemampuan senyawa ini mengurangi terjadinya penyerapan glukosa dan mengatur aktivitas ekspresi enzim yang terlibat dalam metabolisme karbohidrat. Arjadi dan Susatyo (2010) menyatakan bahwa flavonoid mempunyai sifat sebagai antioksidan sehingga dapat melindungi kerusakan sel-sel pankreas dari radikal bebas.

Pemberian aloksan diiringi pemberian ekstrak etanol kulit buah rambai dengan dosis 200 mg/kgBB, 400 mg/kgBB, 800 mg/kgBB dan 1600 mg/kgBB menyebabkan rata-rata kadar glikogen hati mencit lebih tinggi dibandingkan dengan K- diperkirakan karena peran bahan aktif dari senyawa saponin. Berdasarkan penelitian Alli dan Adanlawo (2004) senyawa saponin dapat menurunkan stres oksidatif pada tikus yang diinduksi aloksan, saponin bertindak sebagai antioksidan dan memiliki kemampuan dalam menangkap radikal bebas. De *et al.* (2011) juga menyebutkan bahwa saponin dapat menyebabkan regenerasi stress oksidatif, memperbaiki profil lipid, metabolisme protein dan meningkatkan kadar glikogen hati.

Kadar glikogen hati perlakuan EEKBR P1, P3, P4, tidak berbeda nyata dengan perlakuan K+. Hal ini disebabkan karena pemberian Glibenklamid dengan EEKBR memiliki efektivitas yang sama dalam mempertahankan kadar glikogen hati mencit setelah induksi aloksan. Glibenklamid adalah obat antidiabetes yang termasuk golongan sulfonilurea. Sulfonilurea beraksi pada reseptor sulfonilurea, berupa *ATP-dependent potassium channel*, yang menstimulasi depolarisasi dari sel  $\beta$  pankreas dan merangsang sekresi insulin via eksositosis. Dilaporkan juga glibenklamid mengaktivasi glikogen fosforilase alfa dan meningkatkan fruktosa selular 2,6-bisfosfat liver, memicu penurunan glukoneogenesis dan meningkatkan glikolisis di hati. Hal inilah yang mengakibatkan efek hipoglikemia setelah mengonsumsi Glibenklamid (Davis, 2006; Kennedy, 2012; Abdulkadir, 2012). Mekanisme kerja Glibenklamid adalah merangsang sekresi hormon insulin dari granula sel  $\beta$  pankreas (Shrivastava, 2012). Kombinasi ekstrak kulit buah rambai memberikan efek potensiasi dengan Glibenklamid dalam menurunkan kadar glukosa darah dan meningkatkan kadar glikogen hati. Glibenklamid bekerja dengan merangsang sekresi insulin dari granula sel-sel  $\beta$  Langerhans pankreas. Rangsangannya melalui interaksi dengan *ATP-sensitive K channel* pada membran sel-sel  $\beta$  yang menimbulkan depolarisasi membran dan keadaan ini akan membuka kanal Ca. Dengan membukanya kanal Ca maka ion  $\text{Ca}^{2+}$  akan masuk ke sel  $\beta$ , merangsang granula yang berisi insulin dan akan terjadi sekresi insulin (Liem *et al.*, 2015).

Pemberian EEKBR pada perlakuan P2 memiliki rata-rata kadar glikogen hati ( $290,44 \pm 3,54 \mu\text{g/mL}$ ) lebih tinggi daripada perlakuan K+ ( $263,38 \pm 5,25 \mu\text{g/mL}$ ). Rata-rata kadar glikogen hati P2 secara statistik berbeda nyata ( $p < 0,05$ ) dengan kadar pada perlakuan K+. Pemberian EEKBR pada perlakuan P2 dapat meningkatkan kadar glikogen hati lebih baik daripada K+. EEKBR yang berpotensi efektif meningkatkan kadar glikogen hati yaitu dengan dosis 400 mg/kgBB. Hal ini dikarenakan saponin dapat menstimulasi sekresi insulin dari sel  $\beta$  pankreas

(Patel, Kumar, Laloo, dan Hemalatha, 2012; Murray, Granner, Mayes, dan Rodwel, 2003). Serta terpenoid seperti triterpenoid dapat meningkatkan penyerapan glukosa dengan bertindak meniru kerja insulin dan sebagai *insulin sensitizer* (Lee & Thuong, 2010).

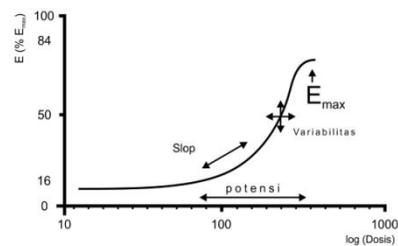
Gajera (2018) menyatakan bahwa kandungan senyawa fenolik yang terdapat dalam kulit buah rambai (*Baccaurea motleyana*) juga memiliki potensi hipoglikemik. Senyawa fenolik memiliki kemampuan dalam menghambat aktivitas enzim amilase. Hanhineva *et al.* (2010) menyatakan salah satu peran fenolik dalam metabolisme karbohidrat adalah menghambat  $\alpha$  glukosidase dan  $\alpha$  amilase yaitu enzim yang penting dalam pencernaan karbohidrat menjadi glukosa.

Pemberian EEKBR pada perlakuan P1, P3, dan P4 dapat meningkatkan kadar glikogen hati mencit tetapi tidak seefektif pengaruh dosis pemberian EEKBR pada perlakuan P2. Perbedaan dosis EEKBR pada perlakuan P1, P3, dan P4 menyebabkan berbeda nyata ( $p < 0,05$ ) dengan P2. Kadar glikogen hati keempat perlakuan ini berturut-turut  $249,41 \pm 18,90 \mu\text{g/mL}$ ,  $262,58 \pm 15,12 \mu\text{g/mL}$  dan  $266,51 \pm 17,73 \mu\text{g/mL}$  dengan  $290,44 \pm 3,54 \mu\text{g/mL}$ . Hal ini memperlihatkan bahwa dosis yang berpotensi baik untuk mengobati diabetes melitus dalam meningkatkan kadar glikogen hati mencit yang diinduksi aloksan yaitu pemberian EEKBR pada perlakuan P2 dengan dosis 400 mg/kgBB. Meskipun demikian, pemberian EEKBR dengan dosis 200, 800, dan 1600 mg/kgBB selama 14 hari perlakuan sudah dapat meningkatkan kadar glikogen hati dibandingkan mencit perlakuan akuades (K-) yang diinduksi aloksan.

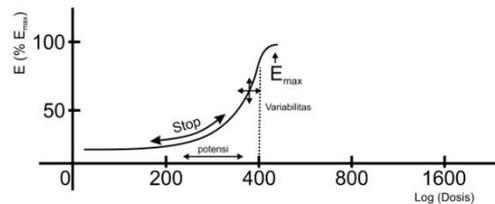
Pemberian dosis ekstrak kulit buah rambai dengan dosis 800mg/kgBB dan 1600 mg/kgBB diduga tidak terlalu memberikan pengaruh terhadap peningkatan kadar glikogen hati mencit. Menurut Brunton *et al.* (2008) hal ini dikarenakan peningkatan dosis tidak menambah efek terapi karena berdasarkan kurva hubungan antara dosis dan respon terapi terdapat titik maksimal dan kejenuhan dari respon terapi sehingga lebih disarankan menggunakan dosis optimal. Jika terjadi kejenuhan, maka efek yang terjadi menurun. Sumardjo (2008) mengatakan bahwa larutan jenuh (*saturated solution*) yaitu larutan yang mengandung zat terlarut dengan jumlah maksimum, pada larutan jenuh terdapat kesetimbangan antara partikel yang tidak melarut. Syaifuddin (2006) mengatakan bahwa semakin tinggi konsentrasi ekstrak etanol kulit buah rambai maka daya sebarannya akan semakin menurun. Perbedaan daya sebar sangat berpengaruh pada kecepatan difusi zat aktif dalam melintasi membran. Semakin tinggi konsentrasi ekstrak maka koefisien difusi makin besar sehingga difusi obat akan semakin menurun.

Brunton *et al.* (2008) mengatakan bahwa efek terapi juga dipengaruhi oleh karakteristik subjek penelitian karena reseptor obat dan sensitivitas terhadap

obat dalam setiap individu berbeda (Gambar 2.). Setyabudi (1995) mengatakan timbulnya resistensi dari beberapa ekstrak disebabkan karena sel mempunyai kemampuan alami untuk kebal dan resisten terhadap efek pengobatan. Reseptor dapat berubah baik afinitas reseptor terhadap sel maupun respon reseptor yang dapat menaikkan aktivitas sehingga dapat mengatasi obat tersebut. Berkurangnya akumulasi obat oleh adanya sel resisten terjadi dengan adanya penurunan permeabilitas membran sel terhadap obat. Obat yang dapat menghambat pertumbuhan antagonis kompetitif metabolisme normal dapat menghasilkan metabolik yang berlebihan. Akibatnya obat tersebut tidak efektif lagi bagi sel. Kurva hubungan antara dosis dengan efek terapi dapat dilihat pada Gambar 3.



Gambar 2. Grafik hubungan antara dosis dengan efek terapi (Brunton *et al.*, 2008).



Gambar 3. Grafik hubungan antara dosis dengan efek terapi

Berdasarkan uraian di atas, diketahui bahwa pemberian ekstrak etanol kulit buah rambai selama 14 hari perlakuan dapat meningkatkan kadar glikogen hati mencit yang diinduksi aloksan. Efek hipoglikemik ekstrak etanol kulit buah rambai diperkirakan terkait sifat antioksidan dan kemampuan senyawa aktif dari EEKBR dalam mengendalikan kadar glukosa darah agar mampu mempertahankan kadar glikogen hati.

#### 4. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa:

1. Pemberian *oral* ekstrak etanol kulit buah rambai dapat meningkatkan kadar glikogen hati mencit diabetes yang diinduksi aloksan.
2. Ekstrak etanol kulit buah rambai memiliki potensi antidiabetik dengan meningkatkan kadar glikogen hati dalam upaya pengobatan diabetes melitus.

3. Dosis terbaik dalam meningkatkan kadar glikogen hati mencit diabetes yang diinduksi aloksan adalah dosis 400 mg/kgBB.

### 5. Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih kepada Jurusan Biologi Fakultas MIPA Universitas Syiah Kuala yang telah mengizinkan tim untuk melakukan kegiatan penelitian ini serta semua pihak yang telah membantu kesuksesan penelitian ini.

### 6. Daftar Pustaka

- Abdulkadir A. A. A. (2012). Comparative Effects of Glibenclamide and Metformin on C-Reactive Protein and Oxidant/Antioxidant Status in Patients With Type II Diabetes Mellitus. *Sultan Qaboos University Medical Journal*, 12, 55-61.
- Adewole S. O., Ezkiel A., Martins C. (2006). *Morphological Changes And Hypoglycemic*.
- Alli, S. Y. R & Adanlao, I. G. (2004). In Vitro and In Vivo Antioxidant Activity of Saponin Extracted From The Root Ff Gracinia Kola (Bitter Kola) on Alloxan-Induced Diabetic Rats. *Journal pharm science*, 3 (7), 8-26.
- Arjadi, F & Mustofa. (2017). Ekstrak Daging Buah Mahkota Dewa Meregenerasi Sel Pulau Langerhans pada Tikus Putih Diabetes. *Biogenesis*, 5, (1), 27-33.
- Brahmachari. (2011). Bio-Flavonoids With Promising Antidiabetic Potentials: A Critical Survey. *Research Signpost*, 187-212.
- Brunton, L., Parker, K., Blumenthal, D & Buxton, I (Eds.). (2008). *Goodman and Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics*. The McGraw-Hill Companies, New York.
- Cahandra, B. A. (2014). Pengaruh Pemberian Sediaan Ekstrak Kayu Manis (*Cinnamomum burmannii*) Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Wistar Jantan yang Diberi Beban Glukosa (Tugas Akhir). Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro.
- Chairunnisa, R. (2012). Pengaruh Jumlah Pasta Tomat Terhadap Penurunan Kadar Gula Darah Pada Mencit Diabetes. *Jurnal teknologi Industri Pertanian*, 1-12.
- Davis S. N. (2006). *Insulin, Oral Hypoglycemic Agents, and The Pharmacology of The Endocrine Pancreas*. Dalam: Goodman LS, Gilman A, Editor. The Pharmacological Basis Of Therapeutic. Edisi 11. Mc Grawhill Medical Publishing Division, California.
- De, D., Chatterjee, K., Ali, K. M., Bera, T. K. & Ghosh, D. (2011). Antidiabetic Potentiality of The Aqueous-Methanolic Extract of Seed of Swietenia Mahagoni (L.) Jacq. In Streptozotocin-Induced Diabetic Male Albino Rat: A Correlative And Evidence-Based Approach With Antioxidative and Antihyperlipidemic Activities. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 1-11.
- Dheer, R & Bhatnagar, P. (2010). A study of the Antidiabetic Activity of Barleria Prionitis Linn. *Indian Journal of Pharmacology*, 42, 70-73.
- Ekawati, E.R. (2012). Hubungan Kadar Glukosa Darah Terhadap Hipertrigliserida pada Penderita Diabetes Melitus. *Prosiding Seminar Nasional Kimia* (pp 550-557). Universitas Negeri Surabaya, Surabaya.
- Esteria, R. (2014). Uji Efek Hipoglikemik Ekstrak Etanol Daun Lidah Buaya (*Aloe Vera* L.) Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Aloksan (Naskah Publikasi). Universitas Tanjungpura, Kalimantan Barat.
- Fitriana, R. (2017). Potensi Antidiabetik Ekstrak Metanol Bunga Flamboyan (*Delonix regia* (Hook.) Raf.) terhadap Kadar Glukosa Darah Dan Glikogen Tikus yang Diinduksi Aloksan (Tugas Akhir). Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh.
- Fitri, A., Andriani, M., Sudarman, A., Toharmat, T., Yonekura, L., Tamura, H; Ramli, N. (2016). Screening of Antioxidant Activities and Their Bioavailability of Tropical Fruit Pyrolysis Products from Indonesia. *Internasional Journal of pharmacy and pharmaceutical Science*, 8, (6): 96-100.
- Gajera H.P. (2018). Anti-Hyperglycemic Effect And Regulation of Carbohydrate Metabolism By Phenolic Antioxidant of Medicinal Plants Against Diabetes. *Current research in diabetes and obesity journal*.
- Greenspan, F. S & Boxtor, J. D. (1998). *Endokrinologi Dasar dan Klinik*, edisi 4<sup>th</sup>. terjemahan dari Basic and clinical endocrinology. 4<sup>th</sup> Ed. oleh C. Wijaya, R. F. Maulany, S. Samsudin. EGC, Jakarta.
- Gunawan., Tatik, C., Sobir & Sulistijorini. (2016). Review : Fitokimia genus *Baccaurea* spp. *Bioeksperimen*, 2, (2).
- Hanhineva, H, R. Törrönen, I. Bondia Pons, J. Pekkinen, M. Kolehmainen, H. Mykkänen and K. Poutanen. (2010). Impact of Dietary Polyphenols On Carbohydrate Metabolism. *International Journal of Molecular Sciences*, 11:1365-1402.
- Hidayat urrahmah, Heri Budi Santoso & Nurlily. (2017). Profil Kadar Glikogen Hati Tikus Putih Hiperlikemia Setelah Pemberian Ekstrak Minyak Ikan Patin (*Pangasius hypophthalmus*). *Borneo Journal Pharmascientech*, 1, (2).
- Howlader Md. A., Apu A. Sarker., Saha R. Kumer., Rizwan F., Nasrin N., Asaduzzaman M., (2012). *Cytotoxic Activity Of N-Hexane, Chloroform And Carbon Tetrachloride Fractions Of The Ethanolic Extract*

- of Leaves and Stems of *Baccaurea ramiflora*. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*.
- Ismawati.(2018). Aktivitas Antidiabetik Ekstrak Etanol Kulit Buah Rambai (*Baccaurea Motleyana*) Pada Mencit(Tugas Akhir).Universitas Ubudiyah Indonesia, Banda Aceh.
- Kennedy, M. S. N. (2012). *Pancreatic Drugs And Antidiabetic Drugs*. Dalam: katzung BG, editor. *Farmakologi Dasar dan Klinik* edisi 12. EGC, Jakarta.
- Lee, M. S., & Thuong, P. T. (2010). Stimulation of Glucose Uptake by Triterpenoids From *Weigela Subsessilis*. *Phytotherapy research*, 24, 49-53.
- Levinthal, G. N. & Tavill A. S. (1999). Liver Disease an Diabetes Mellitus. *Clinical Diabetes*.17, (2).
- Liem, S., Yuliet.& Akhmad, K. (2015).Uji Aktivitas Antidiabetes Kombinasi Glibenklamid Dan Ekstrak Daun Salam (*Syzygium Polyanthum* Wight.) Terhadap Mencit (*Mus Musculus*) Yang Diinduksi Aloksan.*Journal Of Pharmacy*,1 (1) : 42 – 47.
- Murray, R. K., Granner, D. K., Mayes, P. A., & Rodwel, V. W. (2003). *Biokimia Harper*. Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
- Nugrahani, S.S. (2012). Ekstrak Akar, Batang, Dan Daun Herba Meniran Dalam Menurunkan Kadar Glukosa Darah.*Jurnal Kesehatan Masyarakat*. 8 (1): 51-59.
- Pasaribu, R., Hutahaean, S., & Ilyas, S. (2015). Uji Antihiperlikemia Ekstrak Etanol Daun Kembang Bulan (*Tithonia diversifolia*) pada Mencit (*Mus musculus*) yang Diinduksi Diabetes dengan Aloksan.*Jurnal Biosains*,1, (2): 36–43.
- Patel, D., Kumar, R., Laloo, D., & Hemalatha, S. (2012). Natural Medicines From Plant Source Used For Therapy of Diabetes Mellitus: An Overview of Its Pharmacological Aspects. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*.239-250.
- Peungvicha, P. (1998). 4-Hydroxybenzoic Acid: A Hypoglycemic Constituent of Aqueous Extract of *Pandanus odurus* Root. *Jurnal Etnopharmacol*,62, 79-84.
- Prameswari, O. M. & S. B. Widjanarko.(2014). Uji Efek Ekstrak Air DaunPandan Wangi TerhadapPenurunan Kadar Glukosa Darahdan Histopatologi Tikus DiabetesMellitus.*Jurnal Pangan danAgroindustri*, 2 (2) : 16 – 27.
- Purboyo, A. (2009). *Efek Antioksidan Ekstrak Etanol Dan Jambu Biji (Psepedium Guajaval) pada Kelinci yang dibebani Glukosa*. Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta.
- Setyabudi. 1995. *Pengantar Antimikroba*. Gaya Baru, Jakarta.
- Setyawati, T & Gabriella, L. (2016).Efek Ekstrak Daun Sirsak (*Annona Muricata*) Terhadap PenurunanKadar Trigliserida Pada Model Tikus Diabetes Melitus.*Jurnal Kesehatan Tadulako*, 2, (2), 1-72.
- Shrivastava, D. (2012). Transdermal Approach Of Antidiabetic Drug Glibenclamide:A Review. *World Journal Of Pharmacy And Pharmaceutical Science*,1,(2), 532-544.
- Studiawan, H., & Santosa, M. H. (2005).Uji Aktivitas Penurunan Kadar Glukosa Darah Ekstrak Daun Eugenia Polyantha padaMencit yang diinduksi Aloksan.*Jurnal Media Kedokteran Hewan*, 21, (2), 62–65.
- Suarsana, I. N., Priosoeryanto, B. P, Bintang, M. & Wresdiyati, T. (2010). Profil Glukosa Darah dan Ultrastruktur Sel  $\beta$  Pankreas Tikus yang Diinduksi Senyawa Aloksan. *Jurnal Ilmu Ternak dan Veteriner*, 15, (2), 118–123.
- Suarsana, I. N., Priosoeryanto, B. P, Bintang, M. &Wresdiyati, T. (2010). Sintesis Glikogen Hati dan Otot pada Tikus Diabetes yang Diberi Ekstrak Tempe.*Jurnal veteriner*, 11, (3), 190–195.
- Sumardjo, D. (2008). *Pengantar Kimia: Buku Panduan Kuliah Mahasiswa Kedokteran dan program Strata I fakultas Bioeksakta*. EGC, Jakarta..
- Syaifuddin.(2006). *Anatomi Fisiologi untuk Mahasiswa Keperawatan*.Ed. 3. EGC, Jakarta
- Wijayakusuma, H. (2004). *Bebas Diabetes Mellitus Ala Hembing*. Puspa Swara, Jakarta.