

EFEKTIVITAS EKSTRAK DAUN SIRSAK (*Annona muricata*) DAN LATIHAN FISIK SERTA KOMBINASI TERHADAP KADAR MALONDIALDEHID HEPAR PADA MODEL TIKUS HIPERKOLESTEROLEMIA-DIABETES

JURNAL KESEHATAN



<http://ejournal.poltekkesternate.ac.id/ojs>

EFEKTIVITAS EKSTRAK DAUN SIRSAK (*Annona muricata*) DAN LATIHAN FISIK SERTA KOMBINASI TERHADAP KADAR MALONDIALDEHID HEPAR PADA MODEL TIKUS HIPERKOLESTEROLEMIA-DIABETES

Retno Yulianti^{1✉}, Riezky Valentina Astari²

¹Departemen Patologi Anatomi, FK Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta, Indonesia

²Departemen Neurologi, FK Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta, Indonesia

¹retno.yulianti@upnvj.ac.id

Info Artikel	Abstrak
<p><i>Sejarah Artikel:</i> Diterima Disetujui Di Publikasi</p> <hr/> <p><i>Keywords:</i> <i>Annona muricata</i>, hiperkolesterolemia- diabetes, latihan fisik, MDA</p>	<p>Diabetes menyebabkan kerusakan jaringan akibat hiperglikemia dan hiperkolesterolemia. Stres oksidatif dapat menyebabkan peroksidasi lipid yang dinilai melalui kadar malondialdehid. Modifikasi gaya hidup dengan latihan fisik meningkatkan ambilan glukosa dan menurunkan profil lipid. Ekstrak daun sirsak berpotensi menurunkan kadar Malondialdehyde. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek ekstrak daun sirsak dan latihan fisik serta kombinasi terhadap kadar Malondialdehid hepar tikus diabetik. Tiga puluh ekor tikus putih jantan galur Wistar, dikelompokkan menjadi enam kelompok yaitu: pakan standar dan aquades (K1), pakan tinggi lemak dan metformin 45mg/kgBB/hari (K2), pakan tinggi lemak dan vitamin E 150 IU/kgBB/hari (K3), pakan tinggi lemak dan latihan fisik sedang 20 m/menit (K4), pakan tinggi lemak dan ekstrak daun sirsak 150 mg/kgBB/hari (K5), pakan tinggi lemak dan kombinasi (K6). Ekstrak daun sirsak diberikan selama 21 hari setelah diinduksi aloksan dan pakan tinggi lemak selama 5 minggu. Analisis data menggunakan uji <i>One Way ANOVA</i> dan dilanjutkan dengan uji <i>Post Hoc LSD</i>. Pada kelompok K6 mampu menurunkan gula darah puasa 70.97% dan kolesterol 62.47% dan bermakna dalam menurunkan kadar Malondialdehyde 0,9 µMol. Kesimpulan adalah kombinasi ekstrak daun sirsak dan latihan fisik memiliki kemampuan menurunkan kadar Malondialdehyde jaringan hepar.</p>

THE EFFECTIVENESS OF SOURSOP LEAF EXTRACT (*Annona muricata*) AND PHYSICAL EXERCISE AND COMBINATION ON MALONDIALDEHID LEVELS OF HEPAR IN HYPERCOLESTEROLEMIA-DIABETES RATING MODELS

Abstract

Diabetic can cause tissue damage due to hyperglycemia and hypercholesterolemia. Oxidative stress can cause lipid peroxidation produced through malondialdehyde levels. Lifestyle modification by increasing physical exercise get and decrease lipid profile. Soursop leaf extract is rejected to decrease Malondialdehyde levels. This study discusses soursop leaf extract and physical exercise as well as a combination of levels of liver Malondialdehyde in diabetic rats. Thirty male white Wistar rats, grouped into six groups with different differentiators, namely: standard feed and aquades (K1), high-fat feed and metformin 45mg/kgBW/day (K2), high-fat feed and vitamin E 150 IU/kgBW/day (K3), high-fat feed and moderate physical exercise 20 m/minute

EFEKTIVITAS EKSTRAK DAUN SIRSAK (*Annona muricata*) DAN LATIHAN FISIK SERTA KOMBINASI TERHADAP KADAR MALONDIALDEHID HEPAR PADA MODEL TIKUS HIPERKOLESTEROLEMIA-DIABETES

(K4), high-fat feed and soursop leaf extract 150 mg/kgBW/day (K5), high-fat feed and combination (K6). Soursop leaf extract is given for 21 days after induction of alloxan and high-fat feed for 5 weeks. Data analysis used the One Way ANOVA test and continued with the Post Hoc LSD test. In the K6 group it was able to reduce fasting blood sugar 70.97% and cholesterol 62.47% and positive cholesterol in Malondialdehyde levels 0.9 μ Mol. The conclusion of this study is the combination of soursop leaf extract and physical exercise has the ability to reduce levels of liver tissue Malondialdehyde.

© 2017 Poltekkes Kemenkes Ternate



Alamat korespondensi:

Fakultas Kedokteran Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta, Indonesia

Email: retno.yulianti@upnvj.ac.id

ISSN 2597-7520



Pendahuluan

Diabetes melitus (DM) tipe 2 adalah penyakit gangguan metabolic yang disebabkan karena gangguan sekresi sel-sel pankreas atau gangguan kerja insulin dan ditandai dengan hiperglikemia dan hiperkolesterolemia. Diabetes Melitus tipe 2 menjadi masalah kesehatan masyarakat secara global dan menurut estimasi *International Diabetes Federation* (IDF) pada tahun 2015, jumlah penderita DM yang terjadi pada orang dewasa sekitar 415 juta. Berdasarkan hasil riset Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan (2013), DM di Indonesia menduduki posisi keempat sebagai penyakit yang tidak menular dan prevalensinya meningkat dari tahun 2007 sekitar 1,1 persen menjadi 2,1 persen pada tahun 2013 (PERKENI, 2015).

Untuk menurunkan angka kejadian dan keparahan DM tipe 2 dapat melalui pola gaya hidup sehat dengan memodifikasi aktivitas fisik dengan pengobatan obat antidiabetik yang dapat meningkatkan sensitivitas perifer terhadap glukosa (PERKENI, 2015). Pada penelitian yang dilakukan oleh Wang & Xu (2017) meskipun menunjukkan belum sepenuhnya diketahui adanya pengaruh latihan fisik terhadap lipid, namun latihan fisik akan meningkatkan konsumsi otot rangka terhadap lipid serta menurunkan profil lipid melalui metode peningkatan aktivitas enzim lipoprotein lipase, peningkatan ATP *Binding Cassete Transport A-1* (ABCA1) yang ada kaitannya dengan pembentukan kolesterol HDL serta peningkatan *liver x receptor* (LXR) yang akan meningkatkan ambilan kolesterol oleh hepar. Hal ini

didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh Indriyani (2010) bahwa otot yang aktif bergerak tidak memerlukan insulin untuk memasukan glukosa ke dalam sel, selain itu latihan fisik akan menyebabkan ambilan glukosa meningkat 7-20 kali lipat.

Penyandang DM memiliki kerentanan kerusakan pada organ hati karena organ hati penting dalam memelihara kadar glukosa darah dalam batas normal, sehingga jika terjadi hiperglikemia dapat menyebabkan ketidak seimbangan reaksi oksidasi dan reduksi di hepatosit (Lailatul Fitria, Lyrawati, & Handaru, 2015). Akibatnya, menyebabkan stres oksidatif yang dapat meningkatkan pembentukan radikal bebas di dalam mitokondria. Radikal bebas tersebut bereaksi dengan *poly unsaturated fatty acid* menyebabkan peroksidasi lemak pada membran sel. Reaksi ini terjadi secara berantai yang hasil akhirnya terbentuk produk aldehid yang bersifat toksik terhadap sel yakni salah satunya adalah malondialdehid (MDA) (Marks *et al.*, 2015).

Stres oksidatif terjadi apabila kecepatan pembentukan *Reactive Oxygen Species* (ROS) melebihi kemampuan sel untuk menyingkirkan radikal bebas karena sel memiliki mekanisme untuk melindungi diri dari ROS yaitu dengan enzim antioksidan. Antioksidan dapat ditemukan pada vitamin seperti vitamin C dan vitamin E (Marks *et al.*, 2015). Selain dari vitamin, antioksidan dapat pula ditemukan pada tanaman salah satunya pada tanaman sirsak. Daun sirsak diketahui

EFEKTIVITAS EKSTRAK DAUN SIRSAK (*Annona muricata*) DAN LATIHAN FISIK SERTA KOMBINASI TERHADAP KADAR MALONDIALDEHID HEPAR PADA MODEL TIKUS HIPERKOLESTEROLEMIA-DIABETES

memiliki potensi sebagai antioksidan sehingga dimanfaatkan sebagai tanaman herbal oleh beberapa peneliti (Nunung Kurniasih, 2015).

Keluhan efek samping berupa hipoglikemia yang ditimbulkan oleh penggunaan obat antidiabetes dan biaya pengobatan yang terus menerus menyebabkan kepatuhan pasien dalam meminum obat antidiabetik menjadi menurun (Rasdianah *et al.*, 2016). Kini banyak peneliti yang tertarik untuk mengetahui potensi daun sirsak sebagai obat anti diabetes herbal. Tomar *and* Sisodia (2014) menjelaskan bahwa kandungan flavonoid yang banyak terdapat pada daun *Annona muricata* Linn. memiliki efek terhadap aktivitas antidiabetes dan mampu menghambat enzim HMG-KoA reduktase yang dapat menurunkan kolesterol darah (Taylor, 2012) serta mampu menghambat absorpsi, meningkatkan toleransi dan ambilan glukosa di perifer dan juga merangsang pelepasan dan sensitivitas insulin (Brahmachari, 2011). Pada penelitian yang dilakukan oleh Florence *et al.*, (2014) diketahui bahwa ekstrak daun sirsak dosis 100 mg/kgBB dapat menurunkan MDA hepar tikus, sedangkan pada dosis 200 mg/kgBB tidak memberikan efek.

Berdasarkan hal tersebut, peneliti ingin mengetahui potensi ekstrak daun sirsak 150 mg/kgbb dan latihan fisik serta kombinasi terhadap kadar MDA pada model tikus hiperkolesterolemia-diabetes.

Metode

Jenis penelitian *true experimental* dengan rancangan *post test randomized control group design*. Perlakuan dengan lima kali pengulangan. Sampel dari penelitian ini adalah tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus L.*), berat badan 150-200 gram, umur 2-3 bulan yang diperoleh dari dari Laboratorium dan *Teknologi* Pusat Penelitian Antar Universitas Ilmu Hayati (PPAU-IH), Institut Teknologi Bandung, Jl Ganeca no.10 Lb.Siliwangi Bandung, Jawa Barat 40132. Besar sampel sebanyak 30 ekor.

Setelah 30 ekor tikus diaklimatisasi selama 1 minggu, tikus dibagi menjadi 6 kelompok secara acak yang terdiri dari kelompok kontrol negatif dengan aquades, kontrol

positif dengan metformin, kontrol positif dengan vitamin E d- α -tokoferol (Natur E Darya-Varia®) dengan dosis 150 IU/kgBB/hari (Putra *et al.*, 2018) dan tiga perlakuan dengan ekstrak daun sirsak 150 mg/kgBB/hari, latihan fisik 20 meter/menit selama 45 menit dan kombinasi keduanya, masing-masing kelompok sebanyak 5 ekor dengan lima kali pengulangan. Sebagai penginduksi diabetes digunakan aloksan (*Aldrich*®) dengan dosis 125 mg/kgBB yang diberikan intraperitoneal (Bakti Gumelar, R.A. Retno Ekowati, 2017). Bahan kimia yang digunakan untuk uji kadar MDA menggunakan larutan TCA (*Tri Chroloacetic Acid*) 20% dan larutan Tiobarbiturat Na 0.67%. Pakan tinggi lemak yang diberikan selama percobaan mengandung 16 butir telur bebek, 2,5 kg terigu, $\frac{3}{4}$ kg minyak kelapa, dan 1 kg lemak kambing.

Teknik pengumpulan data dilakukan dengan melakukan :

1. Pemeriksaan karakteristik ekstrak dengan uji fitokimia
2. Pembuatan larutan ekstrak daun sirsak dibuat dari ekstrak kental ditimbang sesuai dosis 150 mg/kgBB/hari kemudian dilarutkan dengan CMC Na 1%.
3. Pemberian perlakuan tersebut yaitu: kelompok kontrol negatif/normal (K1) tikus diberi pakan standar dan aquades; kelompok kontrol positif (K2) tikus diberikan pakan tinggi lemak, aloksan 125 mg/ kgBB dan metformin; kontrol positif (K3) tikus diberikan pakan tinggi lemak, aloksan 125 mg/ kgBB dan vitamin E α -tokoferol 150 IU/kgBB/hari dan kelompok perlakuan tikus yang diberikan pakan tinggi lemak, aloksan 125 mg/ kgBB dan ekstrak daun sirsak 150 mg/kgBB/hari (K4); latihan fisik 20 meter/menit selama 45 menit (K5) dan kombinasi antara ekstrak daun sirsak 150 mg/kgBB/hari dengan latihan fisik 20 meter/menit selama 45 menit (K6).
4. Pemberian pakan tinggi lemak pada kelompok K2, K3, K4, K5 dan K6 dilakukan selama 5 minggu kemudian dilanjutkan satu kali injeksi aloksan dosis 125 mg/kgBB secara peritoneal, lalu ditunggu efeknya selama 72 jam. Setelah dinyatakan hiperglikemia, semua kelompok tikus (K2 sampai K6) diberikan perlakuan sesuai masing-masing kelompok dan pakan standar

EFEKTIVITAS EKSTRAK DAUN SIRSAK (*Annona muricata*) DAN LATIHAN FISIK SERTA KOMBINASI TERHADAP KADAR MALONDIALDEHID HEPAR PADA MODEL TIKUS HIPERKOLESTEROLEMIA-DIABETES

selama tiga minggu.

Kadar glukosa darah puasa dan kolesterol tikus diukur sebanyak dua kali, yakni 72 jam setelah injeksi aloksan dan sesaat sebelum terminasi, dinyatakan diabetes jika glukosa darah puasa ≥ 135 mg/dL (Esmawati, 2015) dan hiperkolesterolemia jika kolesterol total lebih dari 54 mg/dL ((Diajeng Galuh Riesanti, Masdiana C Padaga, 2012). Pengukuran kadar gula darah puasa menggunakan darah yang diambil dari vena caudalis pada ujung ekor tikus. Sebelum pengambilan darah, ekor tikus dicelupkan pada air hangat lalu dengan menggunakan skalpel ekor tikus dipotong. Darah diambil secukupnya lalu diteteskan ke alat glukometer. Data tersebut kemudian dicatat dan dianalisis secara statistik.

Pada minggu pertama perlakuan latihan fisik, dilakukan adaptasi terlebih dahulu dengan *treadmill* yang diberikan kecepatan 5 meter/menit selama 15 menit, kemudian dilanjutkan *treadmill* selama 2 minggu dengan kecepatan bertingkat yakni, tiga hari awal akan dilakukan *treadmill* secara bertahap dengan kecepatan 10 meter/menit, 11 meter/menit dan 12 meter/menit selama 30 menit lalu berikutnya kecepatan makin meningkat pada empat hari berikutnya, dilakukan *treadmill* dengan kecepatan 20 meter/menit selama 30 menit dan satu minggu terakhir dilanjutkan kembali dengan kecepatan 20 meter/menit selama 45 menit (Souza *et al.*, 2007).

Pada akhir perlakuan semua kelompok tikus dilakukan terminasi yang terlebih dahulu dianestesi menggunakan ketamin 0.3 mL secara intramuskular sampai tikus tidak sadar, selanjutnya dilakukan terminasi dengan metode dislokasi servikal. Setelah itu dilakukan pembedahan dan pengambilan organ hati yang selanjutnya dilakukan perhitungan kadar MDA.

5. Pengukuran kadar MDA organ hati dilakukan dengan cara menimbang 10 mg jaringan hati lalu dihomogenasi di dalam tabung *appendorf*. Sampel hepar ditambahkan 1 mL akuades. Pemeriksaan MDA dilakukan dengan penambahan *Thiobarbituric acid* (TCA) 20% 200 μ L dengan homogenate 400 μ L. Kemudian campuran divortex hingga terlihat keruh lalu disentrifugasi pada

kecepatan 5000 rpm selama 10 menit. Supernatant dari campuran tersebut diambil dan ditambahkan 400 μ L larutan tiobarbiturat 0,67% kemudian panaskan dalam 95-100 $^{\circ}$ C selama 10 menit lalu didinginkan. Sampel yang telah dingin dimasukkan dalam kuvet lalu diukur dengan spektrofotometri pada panjang gelombang 530 nm (Lailatul Fitria *et al.*, 2015). Hasil pemeriksaan berupa nilai serapan yang kemudian dihitung kadar MDA menggunakan kurva standar, selanjutnya data dianalisis dengan menggunakan SPSS 16 dengan tingkat signifikansi 0,05 dan taraf kepercayaan 95% ($\alpha=0,05$).

Analisa Data

Setelah pengambilan data, data dianalisis menggunakan uji *One way Anova* untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan kadar MDA pada semua kelompok. Selanjutnya untuk mengetahui letak perbedaan yang bermakna pada masing-masing kelompok dilakukan analisis *post-hoc multiple comparison test*.

Hasil dan Pembahasan

Hasil uji fitokimia ekstrak daun sirsak diketahui bahwa ekstrak yang digunakan dalam penelitian terbukti mengandung senyawa antioksidan flavonoid (Tabel 1) yang berperan sebagai antioksidan dengan cara membersihkan oksidan secara langsung dengan bereaksi bersama ROS sehingga terbentuk radikal yang lebih stabil dan tidak reaktif (Panche, AN, Diwan, AD, Chandra, 2016).

Tabel 1 Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Daun Sirsak

Uji Fitokimia	Hasil Uji
Flavonoid	+
Saponin	+
Tanin	+
Fenolik	+
Triterpenoid	+
Steroid	+
Glikosida	+
Alkaloid	+

Sumber : Data primer

Senyawa quercetin, satu jenis flavonoid dari subkelas flavonol, memiliki potensi sebagai agen hipoglikemik melalui mekanisme penghambatan terhadap enzim alfa amilase

EFEKTIVITAS EKSTRAK DAUN SIRSAK (*Annona muricata*) DAN LATIHAN FISIK SERTA KOMBINASI TERHADAP KADAR MALONDIALDEHID HEPAR PADA MODEL TIKUS HIPERKOLESTEROLEMIA-DIABETES

yang berperan dalam pemecahan karbohidrat (Iyos & Astuti, 2013). Selain itu senyawa tanin yang terkandung dalam daun sirsak melalui aktivasi MAPK (*Mitogen- Activated Protein Kinase*) dan PI3K (Phosphoinositide 3-Kinase) mampu menurunkan kadar gula darah. Hasil hidrolisis tanin berupa gallotanin dan ellagitannin. Keduanya memiliki kerja yang berbeda dalam menurunkan kadar gula darah, gallotanin dengan cara meningkatkan ambilan glukosa serta menghambat adipogenesis, sedangkan ellagitannin memiliki sifat seperti hormon insulin yang dapat meningkatkan aktivitas transport glukosa ke dalam sel adiposa secara *in vitro* (Iyos & Astuti, 2013). Dari Tabel 2 terlihat rerata kadar glukosa darah puasa tikus pada semua kelompok perlakuan setelah pemberian aloksan mengalami peningkatan kadar glukosa puasa dari nilai normal ≥ 135 mg/dL (Esmawati, 2015).

Tabel 2 Rerata Penurunan Kadar Gula Darah Puasa (GDP)

Kelompok	Rerata Penurunan Kadar GDP (mg/dL) \pm SD
K1	17.6 \pm 6.23
K2	182.8 \pm 82.55
K3	260.8 \pm 147.10
K4	175.2 \pm 111.02
K5	167.8 \pm 109.87
K6	242 \pm 167.23

Sumber : Data primer

Hal ini dikarenakan kerja aloksan yang menyebabkan gangguan sekresi insulin sel beta pankreas melalui penghambatan enzim glukokinase, sehingga tidak terbentuk ATP dan terbukanya kanal kalium. Proses ini akan menyebabkan terhambatnya pemasukan kalsium ke dalam sel beta pankreas, sehingga tidak terjadi proses depolarisasi sel dan berdampak tidak disekresikannya insulin. Keadaan tersebut akan menyebabkan terjadinya hiperglikemia dan sebagai senyawa diabetagonik /glukomimetik, aloksan mampu menyebabkan nekrosis sel-sel pulau Langerhans pankreas. Penurunan kadar glukosa darah puasa setelah dilakukan perlakuan pada kelompok ekstrak daun sirsak (K4) dan kombinasi (K6) sejalan dengan Esmawati, (2015) bahwa ekstrak daun sirsak mampu menurunkan kadar glukosa darah tikus yang diinduksi aloksan. Pada kelompok

kombinasi (K6) penurunan kadar glukosa puasa lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok ekstrak daun sirsak (K4) dan latihan fisik (K5) tetapi masih lebih rendah dari kelompok kontrol positif (K3). Hal ini karena kedua kelompok tersebut memiliki kemampuan sebagai efek hipoglikemik sehingga mampu mencegah kerusakan dari sel-sel pankreas serta ditambah latihan fisik mampu memasukan glukosa ke dalam sel dan menyebabkan ambilan glukosa meningkat 7-20 kali lipat.

Tabel 3 Rerata Kadar Kolesterol Total

Kelompok	Kolesterol Total (mg/dL)			
	5 mgg pemberian pakan tinggi lemak	3 mgg Perlakuan	Rerata Penurunan	SD
K1	154,8	85,96	68,84	36,65
K2	185,6	61,34	124,26	33,77
K3	163,8	72,72	91,08	26,68
K4	173,4	62,12	111,28	48,14
K5	199,4	69,82	129,58	80,24
K6	181,4	68,08	113,32	29,02

Sumber : Data primer

Penelitian ini menggunakan tikus jantan sehingga pemeriksaan kadar kolesterol total tidak terpengaruh oleh hormonal meskipun hewan tersebut memiliki sedikit estrogen. Pemberian lipid tinggi menyebabkan penimbunan lemak dalam hepar yang akan berdampak pada peningkatan jumlah acetyl co-A dalam sel hepar untuk menghasilkan kolesterol. Lemak jenuh mengakibatkan kadar trigliserida dalam darah meningkat dan merupakan precursor kolesterol. Mengonsumsi lemak jenuh menyebabkan peningkatan kadar kolesterol total dan penurunan HDL, sehingga konsumsi lemak berlebihan akan berefek pada terjadinya hiperkolesterolemia yang ditandai dengan meningkatnya ApoB kolesterol dan kadar LDL (Harini, Marti and Astirin, 2009). Untuk pengukuran kolesterol darah tikus menggunakan induksi diet tinggi lemak dan aloksan sehingga menjadi model hiperkolesterolemia-diabetes. Pada tikus *R. norvegicus*. galur Wistar, kadar kolesterol darah normal adalah 10-54 mg/dl. Keberhasilan induksi diet tinggi lemak

EFEKTIVITAS EKSTRAK DAUN SIRSAK (*Annona muricata*) DAN LATIHAN FISIK SERTA KOMBINASI TERHADAP KADAR MALONDIALDEHID HEPAR PADA MODEL TIKUS HIPERKOLESTEROLEMIA-DIABETES

terlihat dari rerata penurunan kolesterol total antara kelompok kontrol negatif (normal) dengan kelompok lainnya yang cenderung lebih rendah (68.84 mg/dL \pm SD 36.65) seperti terlihat pada Tabel 3. Pengaruh pemberian pada semua perlakuan baik pemberian vitamin E, metformin, ekstrak daun sirsak 150 mg/kgBB, latihan fisik sedang 20 meter/menit selama 45 menit maupun kombinasi terlihat kecenderungan menunjukkan penurunan kadar kolesterol total, namun tidak berbeda nyata. Penurunan tertinggi pada kelompok latihan fisik, sedangkan pada 3 kelompok perlakuan ternyata juga tidak menunjukkan perbedaan yang nyata. Dapat disimpulkan bahwa semua kelompok perlakuan belum dapat menurunkan kadar kolesterol total hiperkolesterol diabetik secara signifikan.

Kelompok kontrol positif menunjukkan aktivitas penurunan kolesterol total yang berbeda nyata jika dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif (normal). Hal ini sesuai dengan sifat efek metabolik metformin terhadap diabetes melitus sebagai antidiabetik dan dalam metabolisme lipid yang mampu menurunkan kolesterol total. Meskipun mekanisme kerja dari metformin belum diketahui pasti, namun diduga memperbaiki resistensi insulin dan mampu meningkatkan jumlah reseptor insulin (Nurwahyunani, A., 2006).

Tabel 4 Rerata Kadar MDA Hepar Tikus

Kelompok	Kadar MDA \pm SD (nmol/dL \pm SD)
K1	0,11 \pm 0,0527
K2	0,14 \pm 0,1122
K3	0,15 \pm 0,0813
K4	0,12 \pm 0,0097
K5	0,10 \pm 0,0514
K6	0,12 \pm 0,0458

Sumber : Data primer

Pada Tabel 4 menunjukkan hasil penghitungan kadar MDA hepar masing-masing kelompok yang dinilai menggunakan alat spektrofotometer UV-Vis. Pada kelompok kontrol negatif (K1) yang hanya diberikan pakan standar dan aquades memiliki kadar MDA rendah (0.11 nmol/mL), namun kadar MDA kelompok perlakuan paling rendah dimiliki kelompok K5 yaitu 0.10 nmol/mL,

sedangkan kadar MDA pada kelompok perlakuan K2 (0.14 nmol/mL) dan K3 (0.15 nmol/mL) cukup tinggi jika dibandingkan dengan kelompok K4, K5 dan K6 yang tidak jauh berbeda nyata.

Diketahui hiperglikemia menyebabkan peningkatan ROS yang berakibat terjadinya peroksidasi lipid dan menyebabkan peningkatan kadar MDA. Hal ini terlihat kadar MDA pada kelompok K4, K5 dan K6 yang lebih rendah dibandingkan dengan K2 dan K3. Hasil penelitian ini sesuai dengan teori oleh Marks *et al.*, (2015) yang menjelaskan bahwa peroksidasi lipid merupakan perombakan lipid yang menghasilkan produk salah satunya MDA. Peroksidasi lipid dapat merusak fungsi sel pada mitokondria, berawal dari kerusakan membran sel akan menyebabkan gangguan fluiditas membran yang bertanggung jawab terhadap integritas dan transpor membran, serta juga dapat menyebabkan inaktivasi pompa membran sehingga ketiadaan ATP akan mempengaruhi kelangsungan hidup dari sel dan dapat menyebabkan kematian sel (Neha Wadhwa, Blessy B Mathew, 2012). Pada kelompok yang diberikan vitamin E α -tokoferol tidak lebih efektif untuk menurunkan kadar MDA dibandingkan pemberian ekstrak daun sirsak dosis 150 mg/kgBB/hari, latihan fisik serta kombinasi karena ekstrak daun sirsak yang tidak mudah bereaksi dengan senyawa lain termasuk lipid dalam membran sel. Keadaan tersebut menyebabkan tidak terjadinya peroksidasi lipid sehingga menurunkan produksi kadar MDA. Penurunan kadar MDA oleh vitamin E α -tokoferol disebabkan karena vitamin E akan menyumbangkan atom hidrogen, dan akan bereaksi dengan oksigen reaktif, sehingga kadar ROS berkurang (Sabrina Aprilisa Martha, 2013)

Penurunan kadar hiperglikemik dan rendahnya nilai kadar MDA pada kelompok K4, ini sejalan dengan penelitian Esmawati, (2015) menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daunsirsak dosis 150 mg/kgBB pada tikus model diabetik yang diinduksi aloksan memberikan efek perbaikan sel-sel pankreas dan penurunan kadar glukosa secara efektif.

Florence *et al.*, (2014) dan Adewole & Ojewole (2009), menyatakan bahwa kandungan flavonoid pada ekstrak daun sirsak

EFEKTIVITAS EKSTRAK DAUN SIRSAK (*Annona muricata*) DAN LATIHAN FISIK SERTA KOMBINASI TERHADAP KADAR MALONDIALDEHID HEPAR PADA MODEL TIKUS HIPERKOLESTEROLEMIA-DIABETES

akan bereaksi dengan ROS yang terbentuk akibat keadaan hiperglikemik, kemudian flavonoid akan memberikan 1 atom hidrogennya kepada ROS sehingga radikal tersebut menjadi lebih stabil dan tidak mudah bereaksi dengan senyawa lain termasuk lipid dalam membran sel, sehingga menyebabkan tidak terjadinya peroksidasi lipid dan tidak terbentuk MDA, sehingga kadar MDA menurun (Panche, AN, Diwan, AD, Chandra, 2016).

Menurut Florence *et al.*, (2014) bahwa pemberian ekstrak daun sirsak dosis sedang yaitu 100 mg/kgBB lebih efektif dibandingkan 200 mg/kgBB untuk menurunkan kadar MDA hepar tikus diabetik diduga karena efek sitotoksik, Pada penelitian Alphonse S *et al.*, (2018) didapatkan hasil bahwa pemberian ekstrak daun sirsak 200 mg/kgBB selama 14 hari memberikan gambaran kerusakan pada inti sel hepatosit, sedangkan penelitian Putra *et al.*, (2018) menyatakan bahwa ekstrak daun sirsak dengan dosis lebih dari 250 mg/kgBB memiliki efek sitotoksik. Pada penelitian Lemmens *et al.*, (2014) flavonoid yang teroksidasi akan menghasilkan metabolit yang dapat merusak antioksidan *glutathione* (GSH), sehingga diduga terjadi penurunan kerja antioksidan intrasel yang menyebabkan kadar ROS di hepar masih tetap tinggi.

Penutup

Pemberian latihan fisik menunjukkan hasil kadar MDA yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol positif. meskipun tidak terdapat perbedaan pada kelompok ekstrak daun sirsak (*Annona muricata*) 150 mg/KgBB/hari dan kombinasi serta vitamin E.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih ditujukan kepada Lembaga Penelitian dan Pengabdian Masyarakat Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta yang telah mendanai penelitian internal ini.

Daftar Pustaka

Adewole, S. O., & Ojewole, J. A. O. (2009).

Protective effects of *Annona muricata* Linn.

(Annonaceae) leaf aqueous extract on serum lipid profiles and oxidative stress in hepatocytes of streptozotocin-treated diabetic rats. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*. <https://doi.org/10.4314/ajtcam.v6i1.57071>

Alphonse S et al. (2018). Evaluation of the toxicity of *Annona muricata* leaf extracts on liver and kidney function and investigation of acute and subacute toxicity in Wistar rats. *Am. J. PharmTech Res.*, 8(1). Retrieved from www.ajptr.com

Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. (2013). Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2013. *Laporan Nasional 2013*, 1–384. <https://doi.org/10.24127/riskesmas.v6i1.157071> Desember 2013

Bakti Gumelar, R.A. Retno Ekowati, A. R. F. (2017). Potensi Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata*) sebagai Agen Terapi Hiperglikemia pada Mencit yang Diinduksi Aloksan. *Bandung Meeting on Global Medicine & Health (BaMGMH)*, 1 No.1.

Brahmachari, G. (2011). Bio-flavonoids with promising anti-diabetic potentials : A critical survey. *Opportunity, Challenge and Scope of Natural Products in Medicinal Chemistry - Research Signpost*.

Diajeng Galuh Riesanti, Masdiana C Padaga, H. (2012). No TitKadar HDL, Kadar LDL dan Gambaran Histopatologi Aorta Pada Hewan Model Tikus (*Rattus norvegicus*) Hiperkolesterolemia Dengan Terapi Ekstrak Air Benalu Mangga (*Dendrothoe pentandra*)le. *FKH UB*. Retrieved from <https://fkh.ub.ac.id/wp-content/uploads/2012/10/0911310008-DiajengGaluhR.pdf>

Esmawati, E. (2015). *Pengaruh ekstrak daun sirsak (Annona muricata L.) terhadap kadar glukosa darah dan histologi pankreas tikus (Rattus norvegicus) yang diinduksi aloksan* (Maulana Malik Ibrahim State Islamic University). Retrieved from <http://etheses.uin-malang.ac.id/446/>

Florence, N. T., Benoit, M. Z., Jonas, K., Alexandra, T., Désiré, D. D. P., Pierre, K., & Théophile, D. (2014). Antidiabetic and antioxidant effects of *Annona muricata* (Annonaceae), aqueous extract on streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.09.021>

Harini, Marti and Astirin, O. P. (2009). Blood cholesterol levels of hypercholesterolemic rat (*Rattus norvegicus*) after VCO treatment. *Nusantara Bioscience*.

EFEKTIVITAS EKSTRAK DAUN SIRSAK (*Annona muricata*) DAN LATIHAN FISIK SERTA KOMBINASI TERHADAP KADAR MALONDIALDEHID HEPAR PADA MODEL TIKUS HIPERKOLESTEROLEMIA-DIABETES

- <https://doi.org/10.13057/nusbiosci/n010201>
 Indriyani, P. S. (2010). PENGARUH LATIHAN FISIK; SENAM AEROBIK TERHADAP PENURUNAN KADAR GULA DARAH PADA PENDERITA DM TIPE 2 DI WILAYAH PUSKESMAS BUKATEJA PURBALINGGA. *Nurse Media: Journal of Nursing*.
<https://doi.org/10.14710/nmjn.v1i2.717>
- Iyos, R. N., & Astuti, P. D. (2013). Pengaruh Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah. *Majority*.
- Lailatul Fitria, N., Lyrawati, D., & Handaru, M. (2015). Efek Pemberian Asam Alfa Lipoat terhadap Kadar MDA dan Gambaran Histologi pada Hati Tikus Wistar Jantan dengan Diabetes Melitus Tipe 1. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*.
<https://doi.org/10.21776/ub.jkb.2015.028.03.2>
- Lemmens, K. J. A., Vrolijk, M. F., Bouwman, F. G., van Der Vijgh, W. J. F., Bast, A., & Haenen, G. R. M. M. (2014). The minor structural difference between the antioxidants quercetin and 4'-O-methylquercetin has a major impact on their selective thiol toxicity. *International Journal of Molecular Sciences*.
<https://doi.org/10.3390/ijms15057475>
- Marks, D. B., Marks, A. D., & Smith, C. M. (2015). *Biokimia Kedokteran Dasar*. EGC.
- Neha Wadhwa, Blessy B Mathew*, S. K. J. and A. T. (2012). Lipid peroxidation: Mechanism, models and significance. *INT J CURR SCI*, 3, 29–38. Retrieved from
https://www.researchgate.net/profile/Blessy_Mathew5/publication/262176367_Lipid_per_oxidation_mechanism_models_and_significance_International_Journal_of_Current_Science_2012_3_11-17/links/0deec53704e7d36b65000000.pdf
- Nunung Kurniasih. (2015). Potensi Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn), Daun Binahong (*Anredera cordifolia* (Ten) Steenis), dan Daun Benalu Mangga (*Dendrophthoe pentandra*) Sebagai Antioksidan Pencegah Kanker. *Jurnal ISTEK*, 9 No.1. Retrieved from <https://journal.uinsgd.ac.id/>
- Panche, AN, Diwan, AD, Chandra, S. (2016). Flavonoids: An overview. *Journal of Nutritional Science*, 5, 1–15.
<https://doi.org/10.1017/jns.2016.41>
- PERKENI. (2015). *Konsensus Pengendalian dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia 201*. Retrieved from <https://pbperkeni.or.id/>
- Putra1, A. A. R., , Syafruddin2, R. D., Salim3, M. N., Rinidar4, Erwin2, & Fadli A Gani. (2018). Pengaruh Pemberian Vitamin E Terhadap Kadar Superoksida Dismutase Serum Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Diabetes Melitus. *JIMVET*, 2 No.4, 442–449. Retrieved from <http://jim.unsyiah.ac.id/>
- Rasdianah, N., Martodiharjo, S., Andayani, T. M., & Hakim, L. (2016). The Description of Medication Adherence for Patients of Diabetes Mellitus Type 2 in Public Health Center Yogyakarta. *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy*, 5(4), 249–257.
<https://doi.org/10.15416/ijcp.2016.5.4.249>
- Sabrina Aprilisa Martha. (2013). Mekanisme kerja dan fungsi hayati vitamin D pada tumbuhan dan mamalia. *Seminar Nasional X Pendidikan Biologi FKIP UNS*. Retrieved from
<https://media.neliti.com/media/publications/175606-ID-mekanisme-kerja-dan-fungsi-hayati-vitami.pdf>
- Souza, S. B. C., Flues, K., Paulini, J., Mostarda, C., Rodrigues, B., Souza, L. E., ... De Angelis, K. (2007). Role of exercise training in cardiovascular autonomic dysfunction and mortality in diabetic ovariectomized rats. *Hypertension*.
<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONA.HA.107.095000>
- Taylor, L. (2012). *Herbal secret of the rainforest: technical data report for graviola Annona muricata* (Second). California: Sage Press, Inc.
- Tomar, R., & Sisodia, S. (2014). Antidiabetic activity of *Annona squamosa* Linn. in alloxan - induced diabetic rats. *International Journal of Green Pharmacy*, 8(4), 237.
<https://doi.org/10.4103/0973-8258.142679>
- Wang, Y., & Xu, D. (2017). Effects of aerobic exercise on lipids and lipoproteins. *Lipids in Health and Disease*.
<https://doi.org/10.1186/s12944-017-0515-5>