

Uji Aktivitas Hipoglikemik Kombinasi Sirsak (*Annona muricata*) Dan Kelor (*Moringa oleifera*) Pada Tikus Diabetes Mellitus Yang Diinduksi Aloxan

Activity test of Hypoglycemic of combination of sourson (*Annona muricata*) and moringa (*Moringa oleifera*) in Mice induced Aloxan

Hartono¹, Agil Novianto²

^{1,2} Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional, Surakarta

tono_navsol@yahoo.co.id

Abstract: Increase level of glucose can lead oxidative stress which is sign by abnormal level of free radical on the body. Research from the past, soursop and moringa extract can reduce glucose level on the single dose. The study was conducted to determine the dose of optimal from a combination of extracts ethanol leaves soursop and moringa more effectively decrease of blood glucose levels in male mice wistar strain induced alloxan as compared to the provision of a single. The test as much as 36 mouse that were divided into eight groups, namely : normal, negative (CMC-Na), positive (glibenclamide), soursop extract 100 mg/bw (S 100), moringa extract 200 mg/bw (K100), SK 75:25, SK 50:50 and SK 25:75. All the test animals, except the normal induced alloxan on the day zero, followed by the test animals of the day 1st to 14th day. The data collected in the form of blood sugar levels of serum taken on the day zero, the 7th day and the 14th day and be measured using the method of GOD-PAP and measured of glucose level and analyzed to get % hypoglycemic level. All data then analyzed with ANOVA extract (Analysis of Variance) with ($\alpha = 0,05$). A combination of extracts soursop and moringa extract more effectively decreasing blood glucose levels significantly ($p < 0,05$). Both extract single or combination can reduce glucose level. Dosages of optimal from a combination of extracts soursop and moringa extract to decrease blood glucose levels, doses SK 50:50 with the percentage of a hypoglycemic level by 36,56 % > This combination more effectively decreasing blood glucose levels compared to each single dose.
Key word: soursop, moringa, diabetic mellitus, alloxan

Abstrak: Kenaikan kadar gula dalam darah akan memicu terjadinya kondisi stress oksidatif yang ditandai dengan ketidakseimbangan antara jumlah radikal bebas dan antioksidan. Penelitian yang terakhir dilakukan ekstrak sirsak dan kelor efektif untuk menurunkan kadar gula dalam darah namun penelitian yang ada masih dilakukan dalam bentuk tunggalnya dan belum pernah dilakukan kombinasi antar kedua ekstrak. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh kombinasi ekstrak sirsak dan kelor terhadap kadar glukosa pada tikus yang diinduksi aloksan. Hewan uji sebanyak 36 ekor yang dibagi menjadi 6 kelompok yaitu: kelompok normal (aquadest), kontrol negatif (CMC Na 0,5 %), kontrol positif (glibenclamide dosis 1,26 mg/kgBB), ekstrak sirsak 100 mg/kg BB, ekstrak kelor dosis 200 mg/kg BB dan kombinasi I (75:25), II (50:50) dan III (25:75) dalam persen. Semua Kelompok hewan uji, kecuali kelompok normal diinduksi aloksan dosis 150mg/kgBB pada hari ke-0, dilanjutkan dengan perlakuan hewan uji dari hari ke-1 sampai hari ke-14. Dilakukan pengambilan sampel darah pada hari ke-0, 7, dan 14 untuk analisis kadar gula darah dan selanjutnya ditentukan besar % daya hipoglikemik. Penggunaan ekstrak daun kelor dan sirsak baik itu tunggal dan kombinasi mampu menurunkan kadar glucose darah. Aktivitas hipoglikemik optimal pada kombinasi sirsak kelor 50:50 dengan aktivitas hipoglikemik 36,56 %. Kombinasi ini memberikan hasil yang lebih bagus dibandingkan bentuk tunggalnya
Kata kunci : Sirsak, Kelor, Diabetes Mellitus, aloksan

I. PENDAHULUAN

Diabetes Melitus (DM) merupakan penyakit yang ditandai dengan kenaikan kadar gula darah di atas normal dengan gejala polidipsi, polifagi dan poliurea (Almatsier, 2008). Pada tahun 2003 terdapat 194 juta jiwa di dunia menderita DM dan akan meningkat menjadi 333 juta jiwa pada tahun 2025 menurut laporan Global Diabetes Statistic. Prevalensi DM penduduk Indonesia berusia 15 tahun sekitar 1,2 – 2,3 % (Aziza, 2010). Berdasarkan laporan *World Health Organization* (WHO), DM termasuk salah satu pembunuh terbesar di Asia Tenggara dan Pasifik Barat (PERKENI, 2006). Estimasi prevalensi DM pada dewasa (usia 20-79 tahun) sebanyak 6,4% atau 285 juta orang. Pada tahun 2013, proporsi penduduk Indonesia yang berusia ≥ 15 tahun dengan DM adalah 6,9 persen (Kemenkes, 2013).

Salah satu obat yang digunakan untuk terapi DM adalah glibenklamid dari golongan sulfonilurea. Obat ini sampai saat ini masih digunakan untuk terapi namun demikian efek samping yang ditimbulkan yaitu penurunan kadar gula dibawah normal cenderung merugikan apabila tidak dikontrol (Handoko dan Suharto, 2005). Para ahli mengembangkan sistem pengobatan tradisional untuk diabetes melitus yang relatif aman karena obat tradisional bekerja dengan beberapa kandungan senyawa yang memberikan keseimbangan dalam tubuh. Dalam penelitian yang dilakukan pada beberapa tahun terakhir pengobatan terhadap diabetes mellitus dilakukan dengan pendekatan pada mekanisme antioxidant sejalan dengan resiko untuk mengurangi dampak komplikasi penyakit tersebut.

Sirsak (*Annona muricata* Linn) telah banyak dikembangkan untuk berbagai macam penyakit seperti kanker maupun diabetes mellitus. Penelitian yang dilakukan oleh Stephen *et al.*, (2006) dan Florence *et al.*, (2014) penggunaan fraksi air sirsak 100mg/kg BB dapat menurunkan kadar gula darah pada hewan uji yang diinduksi streptozotocin. Kelor (*Moringa oleifera* lam.) telah banyak diteliti efeknya dalam menurunkan kadar gula dalam darah.

Penelitian yang dilakukan oleh El-Desouki *et al.*, (2015) ekstrak daun kelor mampu menurunkan kadar gula darah dengan meningkatkan kadar insulin dan memperbaiki kerusakan pancreas. Penelitian lain yang dilakukan oleh Gupta *et al.*, (2012) pemberian ekstrak kelor dosis mampu menaikkan aktivitas antioxidant pada hewan uji dalam kondisi diabetes mellitus. Ekstrak air daun kelor dosis 200 mg/kg BB terbukti efektif untuk menurunkan kadar gula darah pada tikus diabetes mellitus resistensi insulin maupun defisiensi insulin (Divi *et al.* 2012)

II. METODE PENELITIAN

1. Alat dan Bahan

Alat yang digunakan untuk penelitian meliputi neraca analitik, spuit oral, spuit pengaduk, jarum suntik, *hand glove*, sarung tangan, masker, kapas, corong kaca, labu takar, kandang hewan, pipa kapiler, ependrop, mikrokuvet dan spektrometer UV Vis dan Microvitalab. Bahan yang digunakan dalam penelitian daun kelor, daun sirsak, Kapsul ukuran 0 (Capsugel), CMC-Na (teknis), etanol 70% (teknis), aloksan (Sigma), aquadest, glibenklamid, reagen GOD-PAP (Sigma). Hewan uji tikus jantan galur Wistar berat 150-200g, dengan umur 2-3 bulan

2. Metode

Sebanyak 1 kg daun kelor dan sirsak dilakukan ekstraksi dengan menggunakan metode maserasi. Simplisia dimasukkan dalam bejana, kemudian ditambah dengan 7,5 liter air ditutup dan biarkan selama 3 hari, diserkai, dan ampas diperas. Sari dipekatkan hingga diperoleh ekstrak kental.

Digunakan 4 sediaan uji yang meliputi Na CMC, glibenclamide, ekstrak kelor dan sirsak. Na CMC 0,5 % (kontrol negatif) dan glibenclamide sebagai kontrol positif dosis 1,26 mg/kgBB (Sogara, 2014) dengan stok konsentrasi 10 mg %. Dosis ekstrak yang digunakan berdasarkan penelitian sebelumnya yaitu ekstrak sirsak 100 mg/kg BB (Florence *et al.*, 2014) dan ekstrak kelor 200 mg/kg BB (Divi *et al.* 2012). Dilakukan kombinasi dua sampel dengan rancangan seperti dalam tabel di bawah. Sebagai pembanding digunakan

dosis tunggal untuk masing masing ekstrak berdasarkan penelitian sebelumnya.

Tabel 1. Kombinasi ekstrak sirsak dan kelor

Kelompok	Sampel (%)		Sampel (mg/kg BB)	
	Sirsak	Kelor	Sirsak	Kelor
Kombinasi I	75	25	75	50
Kombinasi II	50	50	50	100
Kombinasi III	25	75	25	150

Ket :Stok sediaan ekstrak sirsak 10 mg/ml, ekstrak kelor 20 mg/ml.

Hewan uji sebanyak 36 ekor yang dibagi menjadi 6 kelompok yaitu: kelompok normal (aquadest), kontrol negatif (CMC Na 0,5 %), kontrol positif (glibenclamide dosis 1,26 mg/kgBB), ekstrak sirsak 100 mg/kg BB, ekstrak kelor dosis 200 mg/kg BB dan kombinasi I (75:25), II (50:50) dan III (25:75) dalam persen. Semua Kelompok hewan uji, kecuali kelompok normal diinduksi aloksan dosis 150mg/kgBB pada hari ke-0, dilanjutkan dengan perlakuan hewan uji dari hari ke-1 sampai hari ke-14. Dilakukan pengambilan sampel darah pada hari ke-0, 7, dan 14 untuk analisis kadar gula darah dan selanjutnya ditentukan besar % daya hipoglikemik

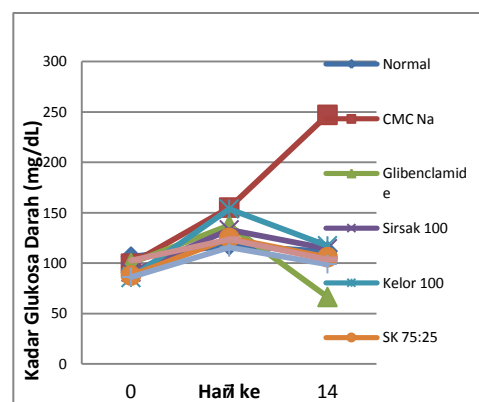
III. HASIL

Penelitian ini menggunakan metode pengujian efek antidiabetes tipe II defisiensi insulin. Hewan uji berupa tikus jantan galur wistar dengan berat 100-200 g yang diinduksi menggunakan aloksan dengan dosis 160 diabetes. Aloksan adalah komponen kimia yang hidrofilik dan memiliki bentuk yang sangat mirip dengan glukosa, menyebabkan *glucose transporter 2* (GLUT2) di dalam sel beta pankreas mengenali aloksan sebagai glukosa. Aloksan merupakan senyawa kimia yang secara selektif merusak sel beta pankreas sebagai penghasil insulin dan penyebab noninsulin dependent diabetes melitus atau diabetes mellitus tipe II (Hardiyani, 2013).

Hasil pengujian yang dilakukan didapatkan hasil rata-rata kadar gula darah hewan uji yang diambil pada hari ke-0, ke-7 dan ke-14 dapat dilihat pada tabel 1 dan gambar 1.

Tabel 1. Rata-rata kadar glukosa darah hewan uji pada hari ke-0, ke-7, dan ke -14

Kelompok	kadar Glucose (mg/dl)		
	0	7	14
Normal	106.33	117.67	111.67
CMC Na	99.33	155.00	247.00
Glibenclamide	100.00	137.67	66.33
Sirsak 100	91.00	133.00	114.33
Kelor 100	85.50	153.75	117.25
SK 75:25	87.60	125.00	105.80
SK 50:50	86.20	115.60	99.00
SK 25:75	102.75	123.75	103.75

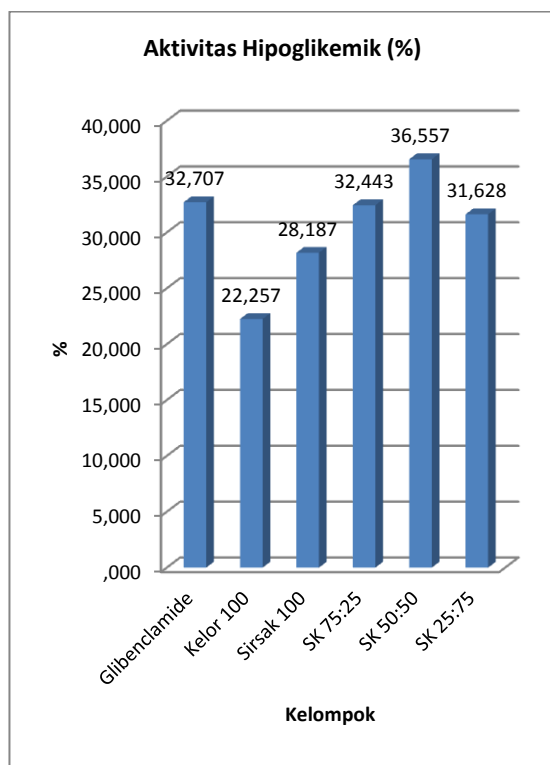


Gambar 1. Grafik Kadar gula darah selama periode penelitian

Keterangan :

- Normal : Aquadest
- Negatif : CMC-Na (p.o.)
- Positif : Glibenclamide 1,26 mg/KgBB (p.o)
- Sirsak 100 : ekstrak etanol sirsak 100% (p.o)
- Kelor 100 : ekstrak etanol kelor 100% (p.o)
- SK 75:25 : kombinasi sirsak 75%:kelor 25%
- SK 50:50 : kombinasi sirsak 50% : kelor 50%
- SK 25:75 : kombinasi sirsak 25% : kelor 75%

Untuk melihat aktivitas hipoglikemik masing-masing perlakuan data kadar glucose dirubah dalam persen *area under curve* kemudian diinterpretasi dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif untuk menentukan aktivitas hipoglikemik. Hasil uji aktivitas hipoglikemik dapat dilihat pada gambar 2.



Gambar 2. Persen daya hipoglikemik

IV. PEMBAHASAN

Kondisi hiperglikemia mengakibatkan pembentukan radikal bebas khususnya senyawa oksigen reaktif (Moussa, 2008). Pembentukan senyawa oksigen reaktif dapat meningkatkan modifikasi lipid, DNA dan protein di berbagai jaringan. Modifikasi molekular pada berbagai jaringan tersebut mengakibatkan ketidakseimbangan antara antioksidan dan radikal bebas sehingga terjadi kondisi stress oksidatif (Setiawan dan Suhartono, 2005). Stress oksidatif akan menghambat pengambilan glukosa di sel otot dan sel lemak serta penurunan sekresi insulin oleh sel β pankreas pada penderita DM. Pemberian antioksidan dapat mengatasi ketidakseimbangan yang terjadi akibat radikal bebas yang ada dan dapat mencegah kerusakan lebih lanjut khususnya pankreas. Antioksidan dapat berupa enzimatis (enzim superoksida dismutase (SOD), katalase, dan glutathione peroxidation) dan non enzimatis (tokoferol, karotenoid, flavonoid, quinon, dan asam askorbat). Daun sirsat dan daun kelor merupakan tanaman

herbal Indonesia yang banyak mengandung zat antioksidan. Kandungan kimia yang ditemukan dalam daun sirsat meliputi Steroids, Alkaloids, Saponins, Tannins, Flavonoid, and Cardiac glycosides. Kelor telah lama digunakan dalam terapi kanker, hiperlipidemi, analgesic, mengurangi gangguan liver, sebagai antikonvulsan dan dapat digunakan dalam terapi diabetes mellitus. Kandungan kimia yang ditemukan dalam kelor yaitu *flavonoids*, *anthocyanins*, *proanthocyanidin*, *kaempferol-3-O-(6"-malonyl-glucoside)*, *4-hydroxymellein*, β -sitosterone, *octacosanic acid*, β -sitosterol (Keshwani et al., 2014).

Hasil penelitian yang ditunjukkan pada tabel 1 dan gambar 1 menunjukkan adanya kenaikan kadar glucose pada hari ke 7 dan 14 untuk kelompok kontrol negatif, sedangkan untuk kelompok perlakuan sediaan uji dan kontrol positif menunjukkan penurunan kadar glucosa pada hari ke-14. Hal ini menunjukkan adanya efek yang muncul akibat pemberian perlakuan sediaan uji maupun control positif glibenclamide yang digunakan. Pemberian kombinasi ekstraksi sirsat dan daun kelor dapat menurunkan kadar glucosa darah.

Berdasarkan hasil uji aktivitas hipoglikemik pada gambar 2, dapat diketahui bahwa penggunaan sirsat dan daun kelor dalam bentuk tunggal maupun kombinasi mampu memberikan aktivitas hipoglikemik sebesar 22,26 % - 36,56 %. Aktivitas hipoglikemik kombinasi ekstrak sirsat dan daun kelor lebih tinggi dibandingkan dengan masing-masing dosis tunggalnya. Kombinasi sirsat dan daun kelor mampu memberikan aktivitas hipoglikemik yang lebih besar dengan aktivitas optimal diantara ketiga kombinasi yaitu pada kombinasi sirsat daun kelor 50:50.

Penelitian yang dilakukan oleh Keshwani (2013), ditemukan adanya senyawa *flavonoids*, *anthocyanins*, *proanthocyanidin*, *kaempferol-3-O-(6"-malonyl-glucoside)*, *4-hydroxymellein*, β -sitosterone, *octacosanic acid*, β -sitosterol dalam ekstrak kelor. El-Desouki et al., (2015) ekstrak daun kelor mampu menurunkan kadar gula darah dengan

meningkatkan kadar insulin dan memperbaiki kerusakan pancreas. Penelitian yang dilakukan oleh Stephen *et al.*, (2006) dan Florence *et al.*, (2014) penggunaan sirsak dapat menurunkan kadar gula darah pada hewan uji yang diikuti dengan kemampuannya sebagai antioksidan dengan menurunkan kadar lipid peroksidase.

V. SIMPULAN

Penggunaan ekstrak daun kelor dan sirsak baik itu tunggal dan kombinasi mampu menurunkan kadar glukose darah. Aktivitas hipoglikemik optimal pada kombinasi sirsak kelor 50:50 dengan aktivitas hipoglikemik 35,56 %. Kombinasi kedua ekstrak memiliki aktivitas hipoglikemik lebih baik dibandingkan bentuk tunggalnya

UCAPAN TERIMA KASH

Ucapan terima kasih diberikan kepada Kementerian Ristek DIKTI melalui program hibah untuk Penelitian Dosen Pemula tahun pendanaan 2017.

DAFTAR PUSTAKA

- Almatsier, S., 2008, *Penuntun Diet*, Jakarta: PT. Gramedia Pustaka Utama.
- Aziza, R.Z., 2010, Gambaran Histomorfologi hati, usus halus, dan limpa pada tikus hiperglikemia yang diberi Ekstrak Sambiloto, *Skripsi*, Fakultas Kedokteran Hewan Institut Pertanian Bogor.
- Divi, Bellamkonda, Dasireddy, Evaluation Of Antidiabetic And Antihyperlipedemic Potential Of Aqueous Extract Of Moringa Oleifera In Fructose Fed Insulin Resistant And Stz Induced Diabetic Wistar Rats: A Comparative Study, *Asian J Pharm Clin Res*, Vol 5, Issue 1, 2012, 67-72
- El-Desouki, N.M., Basyony, M.A., Hegazi, M.M., and El-Aama, M.S., *Moringa oleifera* Leaf Extract Ameliorates Glucose, Insulin and Pancreatic Beta Cells Disorder in Alloxan-Induced Diabetic Rats.*RJPBCS* 6(3) Page No. 642.
- Florence NT, Benoit MZ, Jonas K, Alexandra T, Désiré DD, Pierre K, and Théophile D, . 2014, Antidiabetic and antioxidant effects of *Annona muricata* (Annonaceae), aqueous extract on streptozotocin-induced diabetic rats, *J Ethnopharmacol.* 3;151(2):784-90.
- Gupta, S., Agarwal, A., Sharma, R.K., 2005, The Role of Placenta Oxidative Stress and Lipid Peroxidation in Preeclampsia, **60(12)**:807-816, *Obstetrical and Gynecological Survey*.
- Handoko dan Suharto, 2005, *Insulin, Glukagon dan Antidiabetik Oral. Dalam: Farmakologi dan Terapi edisi 4*, Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Kemenkes, 2013, *Riset Kesehatan Dasar*, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI, Jakarta.
- Perkeni, 2006, *Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe-II di Indonesia*, Jakarta: PB.PERKENI.
- Stephen, Adewole, and Martins, E.A., 2006, Morphological Changes and Hypoglycemic Effects of *Annona Muricata* Linn. (Annonaceae) Leaf Aqueous Extract on Pancreatic B-Cells of Streptozotocin-Treated Diabetic Rats, *African Journal of Biomedical Research*, Vol. 9 (2006); 173 - 187