

EFEK SINERGISME EKSTRAK DAUN PEGAGAN (*Centella asiatica L.*) DENGAN OBAT ANTIDIABETIK ORAL TERHADAP PENURUNAN KADAR GLUKOSA DARAH PUASA PADA MENCIT

Amanda Khairurrizki^{1*}, Arief Rafsanjani², Puspawan Hariadi³

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Kesehatan, Universitas Hamzanwadi.

*Corresponding author: Amanda Khairurrizki, email : amandakhairurrisky@gmail.com

ABSTRAK

Tanaman pegagan (*Centella asiatica L.*) mengandung senyawa triterpenoid dan flavonoid yang memiliki mekanisme penurunan kadar glukosa dalam darah dan aktivitas antioksidan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek sinergisme antara ekstrak daun pegagan dengan obat antidiabetik oral dalam menurunkan kadar glukosa darah puasa pada mencit. Desain penelitian ini menggunakan *pre dan post test control group design*. Induksi hiperglikemia pada mencit menggunakan aloksan, pengujian pada mencit terbagi dalam 12 kelompok, diantaranya kontrol negatif, kontrol positif (metformin dan glibenklamid), dan kelompok perlakuan pertama (I,II,III), kedua (IV, V, VI), dan ketiga (VII, VIII, IX) yang diberikan ekstrak daun pegagan dengan 3 dosis yang berbeda, yaitu 56,7 mg/kgBB; 113,4 mg/kgBB; dan 170,1mg/kgBB. Pada kelompok perlakuan kedua, ekstrak daun pegagan dikombinasikan dengan metformin 1,75 mg/kgBB dan glibenklamid 0,0175 mg/kgBB pada kelompok perlakuan ketiga. Data dianalisis menggunakan Oneway Anova dan uji lanjut LSD. Hasil analisis menunjukkan terdapat efek sinergisme pada kelompok perlakuan V (Ekstrak Daun Pegagan 113,4 mg/kgBB dengan metformin 1,75 mg/kgBB), dimana terdapat penurunan kadar glukosa darah puasa yang signifikan dibandingkan penurunan kadar ekstrak tunggal, yaitu 93 mg/dL dan 77,66 mg/dL. Kesimpulan dari penelitian ini adalah kombinasi ekstrak etanol daun pegagan pada dosis 113,4 mg/kgBB dengan 1,75 mg/kgBB metformin merupakan dosis yang paling efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah puasa.

Kata kunci: diabetes melitus, ekstrak pegagan, glibenklamid, hiperglikemia, mencit, metformin.

ABSTRACT

Gotu kola (*Centella asiatica L.*) contains triterpenoids and flavonoids which have a mechanism of lowering blood glucose levels and antioxidant activity. The study aims to determine the synergistic effect between gotu leaves extract and oral antidiabetic drug in lowering fasting blood glucose levels in mice. The study was designed using *pre and post test control group design*. Hyperglycemia induction on mice was done using alloxan. There were 12 test groups of mice consist of negative and positive group control and treatment groups, namely first treatment (I, II, III); second treatment (IV, V, VI), and third treatment (VII, VIII, IX) which were given gotu kola leaves extract with 3 different doses namely 56.7 mg/kgBB; 113.4 mg/kgBB; 170.1 mg/kgBB. Gotu kola leaves extract was combined with 1.75 mg/kgBB of metformin on the second treatment group, while the third one was combined with 0.0175 mg/kgBB of glibenclamide. The data was analyzed using statistic software. The results found that the combined gotu kola extract with metformin on the five treatment has a synergistic effect on which the decrease of fasting blood glucose levels is lower than on the single gotu kola extract, namely 77,66 mg/dL. To conclude, the combination of 113.4 mg/kgBB of gotu kola leaves extract and 1.75 mg/kgBB of metformin is the most effective dose to lower fasting blood glucose levels.

Keywords: diabetes mellitus, glibenclamide, gotu kola extract, hyperglycemia, metformin, mice.

PENDAHULUAN

Diabetes melitus ialah kondisi penyakit dimana pankreas tak bisa menghasilkan insulin dengan baik atau tidak efektif pada penggunaannya. Gangguan ini ditimbulkan karena gangguan fisiologis organ tubuh pada manusia terutama di organ hati, otot, sel beta dan gangguan metabolisme lemak, karbohidrat serta protein oleh tubuh (Perkeni, 2015). Diabetes ialah salah satu penyebab kematian terbesar di Indonesia, diperkirakan jumlah penderita DM di usia ≥ 15 tahun di Provinsi NTB sekitar 396.222 jiwa.

Faktor resiko terjadinya DM yaitu obesitas, genetik, gangguan yang terjadi pada toleransi glukosa, diabetic gestasional, infeksi yang mengakibatkan terjadinya kerusakan di sel β pankreas. Kondisi meningkatnya penderita DM setiap tahunnya, yang mengakibatkan perlu dilakukan deteksi dini DM dengan cara melihat gejala yang dialami serta bisa melakukan pencegahan dini. Aloksan dipergunakan sebagai induksi diabetes pada mencit yang mengalami kondisi bentuk molekul yang seperti dengan glukosa, aloksan mempunyai 2 pengaruh patologis yang tidak sama, secara selektif merusak sekresi insulin yang diinduksi glukosa melalui penghambatan spesifik glukokinase, sensor glukosa sel beta inilah yang mengakibatkan keadaan diabetes yang bergantung pada insulin melalui kemampuannya sebagai menginduksi pembentukan ROS (Reactive Oxygen Species), membentuk nekrosis sel-sel beta selektif. Dua dampak ini terjadi karena sifat kimia spesifik aloksan yang biasa dianggap dengan serapan seluler selektif serta akumulasi aloksan oleh sel beta (Harahap et al., 2015). Pada kondisi diabetes apabila tidak ada penanggulangan, akan mengakibatkan terjadinya penurunan disabilitas serta produktivitas dan bisa menyebabkan kematian dini. Tujuan dilakukan pengobatan penyakit diabetes supaya bisa mempertahankan keseimbangan kadar glukosa darah normal serta bisa mencegah atau meminimalkan terjadinya komplikasi. Pada diabetes tipe 2 pengobatan diberikan menggunakan antidiabetik oral supaya dapat meningkatkan kurangnya sekresi insulin pada pada tubuh atau meningkatkan sensitivitas terhadap insulin (Perkeni, 2011).

Sebagian masyarakat melakukan kombinasi antara obat sintetik dan obat tradisional agar meningkatkan kecepatan proses kesembuhan suatu penyakit. Hasil penelitian Putri tahun 2016, yaitu pasien sepakat dalam terapi penggunaan kombinasi obat tradisional dalam mengurangi tanda-tanda yang dialami pasien serta menghasilkan manfaat kesehatan pada pasien (Putri, 2016). Pemberian terapi kombinasi obat tradisional menggunakan obat sintetik lebih baik dibandingkan menggunakan pemberian salah satunya, sehingga sebab itu Kementerian Kesehatan RI melihat bahwa pentingnya integritas penggunaan kombinasi kedua obat herbal dan sintetik menjadi acuan dalam sistem kesehatan nasional terutama sebagai pelayanan kesehatan utama, seperti promosi preventif atau upaya promosi. Oleh sebab itu, perlu dilakukan penelitian tentang penggunaan kombinasi obat herbal dengan obat sintetik menjadi penggunaan terapi dalam menurunkan kadar glukosa darah.

Tumbuhan di Indonesia mempunyai peluang yang relatif besar supaya mampu dikembangkan menjadi obat herbal. Tumbuhan pegagan (*Centella asiatica* L.) banyak dimanfaatkan menjadi tumbuhan obat, sayuran, lalapan ataupun jus. Penelitian ilmiah menunjukkan bahwa pegagan mempunyai pengaruh dalam melindungi tukak lambung, demam, penambah nafsu makan, antineoplastik, menurunkan tekanan pada dinding pembuluh, meningkatkan kecepatan penyembuhan luka, peningkatan kecerdasan, batuk,serta antitrombosis (ROHYANI, 2015). Selain itu pegagan juga mempunyai dampak pada penurunan kadar glukosa pada darah.

Pegagan (*Centella asiatica*) mempunyai kandungan senyawa antioksidan yang komponen utamanya yaitu *pentacyclic triterpenes* (*asam asiatic*, *asam madecassic*, *asiaticosida*, dan *madecassosida*), *saponin*, *minyak atsiri*, *flavonoid*, *tannin*, *asam amino*, dan *karbohidrat*. Daun pegagan mempunyai kandungan asam asiatic yang termasuk *derivative triterpenoid* yang mempunyai efektivitas sebagai penurunan kadar glukosa darah. Hasil penelitian yang dilakukan Ramachandran dan Saravanan tahun 2015 mengenai serapan glukosa melalui translokasi dan aktivitas GLUT4 yaitu pada asam asiatic memiliki efek antidiabetes dengan cara meningkatkan glikolisis dan penelitian tersebut juga

menunjukkan bahwa asam asiatic dapat meningkatkan sekresi pada insulin dan terbukti dengan cara peningkatan jalur sinyal PI3K/Akt.

Berdasarkan latar belakang tersebut mendasari peneliti untuk melakukan penelitian terkait “Efek Sinergisme Ekstrak Daun Pegagan (*Centella asiatica* L.) Dengan Obat Antidiabetik Oral Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Puasa Pada Mencit”.

METODELOGI

Bahan dan Alat

Alat-alat yang digunakan pada penelitian ini adalah kembang mencit, tempat makan dan minum mencit, ayakan, blender, kertas saring, *aluminium foil*, oven, *evaporator*, *rotary vacuum*, timbangan analitik, timbangan hewan, pipet tetes, wadah sampel, tabung reaksi, cawan petri, blender, gelas ukur, wadah kaca, spuit injeksi, spuit oral, glucometer, glukotest strip test, *alcohol swab*. Bahan-bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah daun pegagan (*Centella asiatica* L.), mencit jantan, makanan mencit, etanol 70%, aloksan, metformin, glibenklamid, aquadest, methanol, serbuk magnesium, HCL, larutan FeCl₃, Na-CMC, Asam Klorida 2N, Asam Sulfat, Kloroform.

Pengambilan dan Pengolahan Sampel

Sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah daun pegagan yang diambil di Montong Gamang, Kec. Kopang, Lombok Tengah. Sampel terlebih dahulu dikumpulkan lalu dibersihkan, selanjutnya dilakukan proses pengeringan dengan cara dijemur dibawah sinar matahari. Setelah kering sampel dihaluskan menggunakan blender hingga menjadi serbuk dan dilakukan pengayakan.

Pembuatan Ekstrak

Proses pembuatan ekstrak dilakukan dengan menggunakan metode maserasi dengan cara sampel daun pegagan ditimbang sebanyak 400 gram lalu direndam menggunakan larutan etanol 70% sebanyak 2 L didalam wadah kaca lalu ditutup rapat menggunakan aluminium foil, lalu dibiarkan selama 24 jam dan sesekali dilakukan pengadukan. Lalu setelah itu dilakukan penyaringan menggunakan kertas saring sampai larutan terpisah dari residu. Selanjutnya dilakukan proses remaserasi selama 12 jam menggunakan etanol 70%. Hasil remaserasi kemudian di saring menggunakan kertas saring. Filtrat yang telah didapatkan kemudian di pekatkan menggunakan rotary evaporator pada suhu 60°C dan kemudian dipanaskan di atas waterbath agar sisa pelarut menghilang dan didapatkan ekstrak kental daun pegagan.

Tahap Uji Fitokimia

Ekstrak daun pegagan (*Centella asiatica* L.) yang didapatkan kemudian diuji kualitatif terhadap senyawa triterpenoid, flavonoid, saponin dan tannin di Laboratorium Farmasi Fakultas Kesehatan Universitas Hamzanwadi.

Pembuatan Larutan Aloksan

Pembuatan larutan aloksan sesuai dengan dosis yang telah ditentukan. Dosis aloksan yang diberikan kepada mencit yaitu 5,67 mg/kg BB secara intraperitoneal. Serbuk monohidrat ditimbang terlebih dahulu lalu dilarutkan ke dalam aquadest sebanyak 1 mL.

Pembuatan Larutan Metformin

Metformin dalam bentuk tablet digerus terlebih dahulu, setelah itu timbang serbuk metformin sesuai dengan dosis yang sudah ditentukan sebanyak 1,67 mg/kg BB dan dimasukkan ke dalam wadah sampel dan ditambahkan aquadest sebanyak 1 mL.

Pembuatan Larutan Glibenklamid

Glibenklamid 5 mg digunakan sebagai kontrol positif. Pertama-tama glibenklamid dalam bentuk tablet digerus sampai halus, dan dilakukan penimbangan serbuk sesuai dengan dosis yang sebelumnya sudah ditentukan yaitu 0,0167 mg/kg BB. Setelah itu serbuk glibenklamid yang sudah ditimbang dimasukkan ke dalam wadah dan ditambahkan aquadest sebanyak 1 mL.

Perlakuan Hewan Uji

Pada penelitian ini menggunakan hewan uji yaitu mencit jantan. Pengujian antidiabetes dengan menggunakan mencit yang sebelumnya telah mengalami kondisi diabetes. Kelompok pengujian di bagi menjadi 12 kelompok dimana pada masing-masing kelompok terdiri dari 5 mencit dalam satu kandang. Mencit terlebih dahulu dilakukan adaptasi didalam ruangan selama 7 hari dengan keadaan tetap diberikan makan dan minum. Makanan yang diberikan yaitu pelet komersial dan air minum yang diberikan yaitu air putih yang diberikan menggunakan botol. Air minum dan makanan yang diberikan diganti setiap harinya.

Mencit dengan jumlah 60 ekor terdiri dari 12 kelompok pengujian terdiri dari kelompok kontrol negative, kelompok kontrol positif (Metformin dan Glibenklamid), kelompok perlakuan (I,II,III) yang diberikan ekstrak pegagan dosis sebesar 56,7 mg/kgBB, 113,4 mg/kgBB, dan 170,1 mg/kgBB, kelompok perlakuan (IV,V,VI) diberikan kombinasi ekstrak pegagan dosis 5,67 mg/kgBB, 113,4 mg/kgBB, dan 170,1 mg/kgBB dengan metformin, kelompok perlakuan (VII,VIII,IX) diberikan kombinasi ekstrak pegagan dosis 5,67 mg/kgBB, 113,4 mg/kgBB, dan 170,1 mg/kgBB dengan glibenklamid.

Induksi Aloksan

Sebelum diberikan induksi aloksan kepada hewan uji terlebih dilakukan pemeriksaan kadar glukosa darah pada hari ke-0. Terlebih dahulu mencit di puasakan terlebih dahulu selama 8 jam dan dilakukan pengukuran kadar glukosa.

Untuk mendapatkan kondisi mencit diabetes, mencit diinduksi aloksan dengan cara intraperitoneal dengan jumlah dosis sebanyak 5,67 mg/kgBB pada hari ke 1, dan dilakukan pemeriksaan kadar gula darah pada hari ke 3. Mencit dinyatakan diabetes melitus apabila kadar gula darah puasa ≥ 135 mg/dL.

Setelah didapatkan kondisi mencit diabetes, diberikan ekstrak daun pegagan tunggal dan kombinasi dengan obat antidiabetik oral yang diberikan secara per oral 1 kali sehari. Perlakuan yang diberikan sesuai dengan pembagian kelompok pada mencit Dilakukan pengukuran kadar glukosa darah setelah hari ke-7 dan ke-14 pemberian perlakuan kepada mencit, yang dimana mencit terlebih dahulu dipuasakan selama 8 jam sebelum adanya pengukuran darah menggunakan glucometer.

Analisis Data

Hasil penelitian yang telah didapatkan dianalisis menggunakan software statistik untuk melihat adanya perbedaan nyata terhadap kadar glukosa pada setiap kelompok uji. Analisis data diolah menggunakan program SPSS yang meliputi uji homogenitas, uji normalitas, uji ANOVA (*Analisis Of Variance*), dan uji LSD (*Least Significant Difference*).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Pegagan

Daun pegagan segar didapatkan di Montong Gamang, Kec. Kopang, Lombok Tengah dan setelah itu dilakukan penyiapan simplisia untuk selanjutnya dilakukan maserasi. Penyiapan simplisia dengan cara menyortir daun pegagan dengan cara sortir basah dan kering. Proses pengeringan daun pegagan dilakukan dengan bantuan sinar matahari dan setelah kering daun pegagan di blender dan pengayakan untuk mendapat serbuk simplisia. Setelah itu dilakukan proses maserasi menggunakan etanol 70%. Proses ekstraksi menggunakan metode maserasi memiliki keuntungan yaitu proses yang lebih mudan dan menggunakan alat sederhana, namun terdapat pula kerugian menggunakan metode ini yaitu proses ekstraksi yang membutuhkan waktu lama dan pelarut yang banyak. Ekstrak kental pegagan yang didapatkan yaitu sebanyak 45 gram dengan rendemen sebanyak 11,25%. Hasil rendemen yang didapatkan sesuai dengan persyaratan Farmakope Herbal Indonesia, yaitu rendemen tidak kurang dari 7,2% (Depkes RI, 2017).

Tabel 1 Hasil Rendemen Ekstrak Etanol Daun Pegagan

Pelarut	Serbuk	Warna ekstrak kental	Berat ekstrak kental (gr)	Rendemen ekstrak (%)
Etanol 70%				
2 Liter	400 gram	Hijau pekat	45 gr	11,25%

Uji Organoleptis dan Skrining Fitokimia

Ekstrak kental daun pegagan yang telah didapatkan kemudian di uji organoleptis dan skrining fitokimia. Pengujian skrining fitokimia dilakukan untuk mengetahui kandungan metabolit sekunder yang terdapat pada simplisia dengan cara melarutkan pada reagen yang sesuai dengan senyawa yang akan diidentifikasi. Hasil uji organoleptis ekstrak daun pegagan yaitu memiliki bentuk kental dan memiliki warna hijau kehitaman serta memiliki rasa pahit daun berbau khas. Berdasarkan Farmakope Herbal Indonesia organoleptik ekstrak pegagan memiliki bentuk kental, warna coklat tua, bau yang tidak khas dan rasa agak pahit (Depkes RI, 2017). Sedangkan untuk hasil uji skrining fitokimia dapat dilihat pada tabel 2.

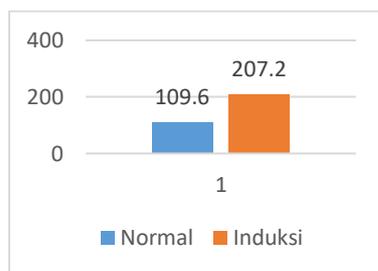
Tabel 2. Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Pegagan

No	Senyawa	Perubahan warna	Hasil
1.	Triterpenoid	Terbentuk cincin kecoklatan pada perbatasan larutan	+
2.	Flavonoid	Terbentuk perubahan warna menjadi jingga	+
3.	Saponin	Terbentuk busa yang stabil	+
4.	Tanin	Terjadi perubahan warna menjadi hitam kehijauan	+

Keterangan : * tanda + : positif mengandung senyawa / terjadi perubahan warna
tanda - : negatif mengandung senyawa / tidak terdapat perubahan warna

Induksi Hiperglikemia pada Menit

Sebelum dilakukan pemberian perlakuan, mencit terlebih dahulu diinduksi diabetes menggunakan aloksan dengan dosis 5,67 mg/kgBB secara intraperitoneal. Pemberian secara intraperitoneal adalah pemberian yang paling banyak digunakan dan aloksan merupakan penginduksi diabetes yang dapat digunakan di berbagai spesies hewan. Mekanisme aloksan yaitu dengan cara bereaksi dengan merusak substansi esensial di dalam sel beta pankreas sehingga menyebabkan berkurangnya granula yang membawa insulin dalam sel beta pankreas, sehingga fungsi sintesis dan sekresi insulinnya menurun dan menyebabkan hiperglikemia pada hewan coba (Tulung *et al.*, 2021). Terdapat dua efek patologis aloksan dalam meningkatkan kadar glukosa dalam darah yaitu secara selektid dengan menghambat terjadinya sekresi insulin yang di induksi glukosa melalui inhibisi spesifik glukokinase (sensor glukosa dari sel beta) dan menyebabkan DM tipe 1 melalui kemampuannya dalam menginduksi pembentukan ROS (*Reactive Oxygen Species*) dalam menghasilkan kerusakan sel pada sel beta pankreas (Harahap *et al.*, 2015). Hasil induksi hiperglikemia pada mencit dapat dilihat pada gambar 1.

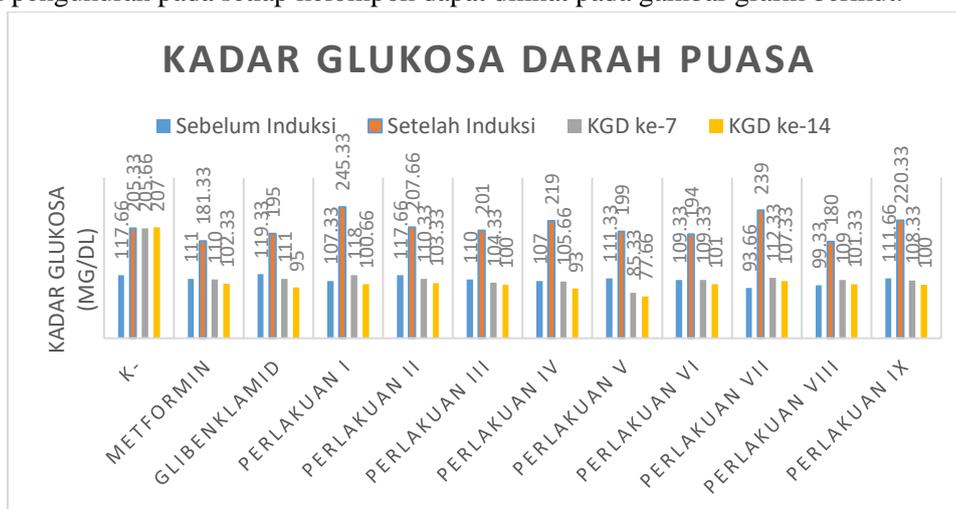


Gambar 1. Grafik perbedaan kadar glukosa darah puasa pada hari ke-0 dengan kelompok induksi yang telah diinduksi aloksan

Pada kelompok setelah induksi didapatkan hasil rata-rata kadar gula darah puasa menciit pada hari ke-3 sebesar 207,2 mg/dl. Hasil yang didapatkan dibandingkan dengan rata-rata kadar glukosa darah puasa pada menciit normal yaitu sebesar <110 mg/dl (Perkeni, 2015). Hal ini menunjukkan bahwa hasil yang didapatkan melebihi rentang rata-rata kadar glukosa darah puasa normal pada menciit, sehingga dapat dikatakan pada kelompok induksi kadar glukosa darah puasa pada menciit memiliki kenaikan yang tinggi dibandingkan dengan kadar glukosa darah puasa normal.

Efektivitas Ekstrak Daun Pegagan Tunggal atau Kombinasi dengan Obat Antidiabetik Oral dalam Menurunkan Kadar Glukosa Darah

Perlakuan diberikan pada menciit selama 14 hari dengan pengukuran dilakukan pada hari ke-7 dan 14. Hasil pengukuran pada setiap kelompok dapat dilihat pada gambar grafik berikut.



Gambar 2. Grafik efektifitas ekstrak daun pegagan dan kombinasi ekstrak daun pegagan dengan obat antidiabetes oral terhadap kadar gula darah puasa menciit (mg/dL)

Data kadar glukosa darah puasa yang didapatkan selanjutnya di uji menggunakan SPSS. Pertama dilakukan uji normalitas untuk mengetahui bahwa data terdistribusi secara normal. Hasi uji normalitas menggunakan Shapiro-wilk didapatkan nilai sig pada setiap kelompok >0,05 yang artinya bahwa data kadar glukosa darah puasa pada menciit terdistribusi secara normal, dan dapat dilakukan uji lanjut menggunakan uji homogeneity. Hasil uji homogeneity didapatkan hasil bahwa nilai signifikasi sebelum induksi (p= 0,62), setelah induksi (p= 0,008), perlakuan hari ke-7 (p= 0,96), dan perlakuan hari ke-14 (p= 0,64), dapat disimpulkan bahwa nilai pada setiap kelompok perlakuan bersifat homogen kecuali pada nilai setelah induksi tidak bersifat homogen. Selanjutnya data hasil penelitian kemudia dilakukan uji Anova untuk melihat ada atau tidak perbedaan signifikan pada seluruh kelompok perlakuan. Hasil uji Anova dikatakan bermakna jika nilai p<0,05.

Tabel 3. Hasil uji Anova pada sebelum induksi, setelah induksi, dan setelah perlakuan.

Kelompok	Mean±SD	p
Sebelum Induksi Aloksan	109,61±15,011	0,117
Setelah Induksi Aloksan	207,25±40,79	0,734
Perlakuan hari ke-7	115,22±29,71	0,001*
Perlakuan hari ke-14	107,66±32,11	0,001*

Berdasarkan hasil statistik *One Way Anova* pada hari ke-0 memperlihatkan nilai $p = 0,117$ yang menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada semua kelompok kontrol dan perlakuan artinya menandakan bahwa semua kelompok uji dalam keadaan sama. Hasil statistik *One Way Anova* pada hari ke-3 memperlihatkan nilai $p = 0,743$ yang menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada semua kelompok kontrol dan perlakuan yang artinya ada efek pemberian induksi aloksan. Hasil statistik *One Way Anova* perlakuan hari ke-7 dan hari ke-14 $p = 0,001$, artinya paling tidak terdapat perbedaan kadar glukosa darah puasa yang bermakna pada setiap kelompok. Selanjutnya dilakukan uji LSD untuk melihat perbedaan penurunan kadar glukosa darah pada tiap kelompok, jika didapatkan $p < 0,05$ artinya terdapat perbedaan bermakna pada kelompok yang dibandingkan.

Tabel 4. Nilai kadar glukosa darah

Kelompok	Nilai Rata-rata Kadar Glukosa Darah Puasa (mg/dL)			
	T0	T3	T7	T14
Kontrol Negatif	117,66±6,66	205,33±3,51	205,66±5,51 ^{*#}	207±7,94 ^{*#}
K+ Metformin	111,±3,464	181,33±12,89	110±13,75 [*]	102,33±5,69 [*]
K+ Glibenklamid	119,33±4,04	195±34,77	111±16,52 [*]	92,33±18,50 [*]
Ekstrak Pegagan 56,7 mg	107,33±9,50	245,33±79,88	111,33±5,68 [*]	100,66±2,51 [*]
Ekstrak Pegagan 113,4 mg	117,66±3,21	207,66±20,23	110,33±9,29 [*]	103,33±7,02 [*]
Ekstrak Pegagan 170,1 mg	110±8,88	201±28,61	104,33±7,58 [*]	100±10,39 [*]
Kombinasi Ekstrak Pegagan 56,7mg + metformin	107±19,16	219±73,81	105,66±11,84 [*]	93±15,13 [*]
Kombinasi Ekstrak Pegagan 113,4 mg + metformin	111,33±8,14	199±31,24	85,33±6,51 ^{*#}	83,66±10,60 ^{*#}
Kombinasi Ekstrak Pegagan 170,1 mg + metformin	109,33±10,50	194±36,51	109,33±10,26 [*]	101±5,29 [*]
Kombinasi Ekstrak Pegagan 56,7 mg + glibenklamid	93,66±15,01 ^{*#}	239±35,38	112,33±4,04 [*]	107,33±2,08 [*]
Kombinasi Ekstrak Pegagan 113,4 mg + glibenklamid	99,33±3,21 [*]	180±15,71	109±5,57 [*]	101,33±10,50 [*]
Kombinasi Ekstrak Pegagan 170,1 mg + glibenklamid	111,66±9,30	220,33±62,77	108,33±14,36 [*]	100±13,23 [*]

(Mean±Standar Deviasi)

Ket : (*) menandakan terjadi perbedaan signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol positif $< 0,05$

(#) menandakan terjadi perbedaan signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif $< 0,05$

Hasil uji lanjut LSD menunjukkan pada pemberian perlakuan hari ke-7 tidak terdapat perbedaan antar kelompok kontrol dan juga kelompok perlakuan kecuali pada kontrol negatif dan perlakuan V (ekstrak daun pegagan dosis 113,4 mg/kgBB + metformin 1,75 mg/kgBB) memiliki nilai perbedaan yang bermakna pada kelompok tersebut. Pada kontrol negatif terdapat perbedaan yang bermakna dengan semua kelompok pengujian karena pada kontrol negatif tidak terdapat perlakuan apapun kecuali penginduksian aloksan sebelumnya, sehingga ini menunjukkan bahwa terdapat efektivitas penurunan kadar glukosa darah pada pemberian perlakuan kontrol positif maupun perlakuan I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, dan IX pada hari ke-7. Selain itu pada nilai yang terdapat pada perlakuan V menunjukkan bahwa terdapat efektivitas yang lebih baik pada kombinasi ekstrak daun pegagan dosis 113,4 mg/kgBB dengan metformin dosis 1,75 mg/kgBB dibandingkan dengan perlakuan pada ekstrak pegagan dosis tunggal maupun kombinasi dengan glibenklamid. Sedangkan hasil uji lanjut LSD pada perlakuan hari ke-14 menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna antar kelompok kontrol positif maupun kelompok perlakuan pada hari ke-14, kecuali pada kelompok kontrol negatif dan perlakuan V. Hal ini menunjukkan bahwa pada pemberian perlakuan pada hari-7 dan ke-14 memiliki nilai efektivitas yang sama.

Pegagan mengandung beberapa senyawa yaitu triterpenoid, tannin, saponin, flavonoid, steroid. Senyawa yang memiliki peran dalam penurunan kadar glukosa darah yaitu triterpenoid dan flavonoid. Senyawa aktif yang paling berperan dalam menurunkan kadar glukosa darah yaitu asiaticosida dan asam asiatic yang merupakan *derivative triterpenoid*. Mekanisme kerja asiaticosida dengan cara mensitimulasi insulin pada sel β pankreas yang telah rusak, dan *asiatic acid* terbukti meningkatkan sekresi insulin dengan cara meningkatkan jalur sinyal PI3 Kinase/Akt. Sedangkan flavonoid memiliki mekanisme kerja dengan cara merangsang sekresi insulin dan meregenerasi kerusakan sel beta pankreas (Widowati *et al.*, 2018).

Senyawa flavonoid kaya akan antioksidan yang dimiliki oleh ekstrak daun pegagan yang dapat menetralkan radikal bebas dan mampu menurunkan kadar glukosa darah yang tak seimbang. Flavonoid terbukti dapat merangsang sistem kekebalan tubuh, ini disebabkan karena karakter antioksidan yang terdapat pada flavonoid yang terjadi akibat penekanan radikal hidroksil, sehingga senyawa flavonoid pada ekstrak pegagan dapat memblokir perkembangan diabetes (Winarsi *et al.*, 2014). Flavonoid itu sendiri merangsang sekresi insulin dan meregenerasi kerusakan sel beta pankreas (Widowati *et al.*, 2018).

Berdasarkan analisis hasil uji LSD dan juga grafik penurunan kadar glukosa darah pada mencit, kombinasi ekstrak daun pegagan dosis 113,4 mg/kgBB dengan metformin 1,75 mg/kgBB memiliki efek sinergisme dalam menurunkan glukosa darah. Hal ini dikarenakan adanya efek dari senyawa pegagan yang bersinergis secara farmakologi dalam menurunkan kadar glukosa darah. Peningkatan dosis pada penelitian ini tidak dapat menurunkan kadar glukosa lebih baik dibandingkan dosis yang lebih rendah, hal ini disebabkan sudah tercapai dosis yang sudah tidak dapat meningkatkan respon lagi, ini sering terjadi pada obat bahan alam karena komponen senyawa yang terkandung didalamnya bukan senyawa tunggal melainkan terdiri dari beberapa komponen senyawa kimia, dimana komponen-komponen tersebut bekerja satu sama lain untuk memberikan efek (Simarmata *et al.*, 2012).

Hasil grafik pada perlakuan VII, VIII, XI dimana mencit diberikan ekstrak daun pegagan dosis 56,7 mg + glibenklamid, 113,4 mg + glibenklamid, dan 170,1 mg + glibenklamid didapatkan hasil pengukuran bahwa antara pemberian kombinasi ekstrak daun pegagan dengan obat antidiabetik yaitu glibenklamid tidak terdapat perbedaan nilai kadar glukosa darah puasa dengan pemberian ekstrak tunggal. Hal ini menunjukkan bahwa tidak terdapat efek sinergis diantara ekstrak daun pegagan dengan obat antidiabetik oral yaitu glibenklamid. Tidak terdapatnya perbedaan nilai

kadar glukosa darah puasa pada kombinasi ekstrak daun pegagan dengan glibenklamid dapat dipengaruhi oleh interaksi fisiko-kimiawi antar obat sehingga mengubah aktivitas farmakologinya.

KESIMPULAN

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kombinasi ekstrak daun pegagan dengan metformin memiliki aktivitas hipoglikemik yang lebih baik dibandingkan dengan obat antidiabetik oral tunggal ataupun ekstrak daun pegagan tunggal. Hasil ini dapat dilihat dari grafik penurunan kadar glukosa darah pada hari ke-7 dan ke-14, dimana kombinasi ekstrak daun pegagan dengan metformin memiliki efek penurunan yang lebih rendah dari pada obat tunggal lainnya. Hasil analisis LSD menunjukkan nilai sig <0,05, sehingga dapat disimpulkan bahwa ekstrak daun pegagan dosis 113,4 mg/kgBB dengan metformin 1,75 mg/kgBB memiliki efek sinergisme dalam menurunkan kadar glukosa darah.

UCAPAN TERIMAKASIH

Terimakasih penulis ucapkan kepada dosen, orang tua maupun rekan-rekan yang selalu memberikan dukungan serta motivasi kepada penulis sehingga penelitian mengenai efek sinergisme ekstrak daun pegagan (*Centella asiatica L.*) dengan Obat Antidiabetik Oral Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Puasa pada mencit dapat berjalan lancar.

DAFTAR PUSTAKA

- Erlidawati, E., Safrida, S., & Mukhlis, M. (2018). Potensi Antioksidan Sebagai Antidiabetes. *Potensi Antioksidan Sebagai Antidiabetes*. <https://doi.org/10.52574/syiahkualauniversitypress.350>
- Harahap, A. S., Herman, R. B., & Yerizel, E. (2015). Gambaran Glukosa Darah Setelah Latihan Fisik pada Tikus Wistar Diabetes Melitus yang Diinduksi Aloksan. *Jurnal Kesehatan Andalas*. <https://doi.org/10.25077/jka.v4i1.179>
- Putri, Mega N.C. (2016). *Persepsi Pasien terhadap Obat Tradisional pada Pasien yang Menggunakan Kombinasi Obat Sintetik dan Obat Tradisional di Apotek Wilayah Kota Yogyakarta*. Skripsi. Yogyakarta : Universitas Ahmad Dahlan
- Perkeni. (2015). Panduan Penatalaksanaan DM Tipe 2 pada Individu Dewasa. *Panduan Penatalaksanaan DM Tipe 2 Pada Individu Dewasa Di Bulan Ramadan*.
- Ramachandran V, Saravanan R.(2015). *Glucose Uptake Through Translocation and Activation of GLUT4 in PI3K/Akt Signaling Pathway by Asiatic Acid in Diabetic Rats*. *Human and Experimental Toxicology*. 2015;34(9):884-93.
- ROHYANI, I. S. (2015). *Kandungan fitokimia beberapa jenis tumbuhan lokal yang sering dimanfaatkan sebagai bahan baku obat*. <https://doi.org/10.13057/psnmbi/m010237>
- Simarmata, Y. B. C., Saragih, A., & Bahri, S. (2012). *Efek Hipourikemia Ekstrak Daun Sidaguri (Sida Rhombifolia L) Pada Mencit Jantan*. *Journal of Pharmaceutics and Pharmacology*, 1(1).
- Tulung, G. L., Bodhi, W., & Siampa, J. P. (2021). Uji efektivitas ekstrak etanol daun pegagan (*Centella asiatica L.*) Urban sebagai antidiabetes terhadap tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan. *pharmacon*, 10(1). <https://doi.org/10.35799/pha.10.2021.32767>

- Winarsi, H., Sasongko, N. D., Purwanto, A., & Nuraeni, I. (2014). Effect of cardamom leaves extract as antidiabetic, weight lost and hypocholesterolemic to alloxan-induced Sprague Dawley diabetic rats. *International Food Research Journal*, 21(6).
- Yetrie B.C., Simarta, Dicky Y.W. (2017). *Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Etanol Akar Pegagan (Centella asiatica (L) Urban) Terhadap Tikus Putih Jantan*. Fakultas Farmasi dan Ilmu Kesehatan : Universitas Sari Mutiara Indonesia.