

Uji Aktivitas Antidiabetes Kombinasi Ekstrak Terstandar Daun Salam (*Syzigium polyanthum* Walp.) dan Daun Ganitri (*Elaeocarpus ganitri* Roxb.) Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Streptozotosin

Tri Cahyani Widiastuti*, Titi Pudji Rahayu, Apriani Lestari dan Ayu Pratama Kinanti

Program Studi Farmasi, Farkultas Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Gombong, Jl. Yos Sudarso 461 Gombong, Kebumen, Jawa Tengah, Indonesia, 54411.

*email korespondensi: tricahyani@unimugo.ac.id

Diterima 29 Agustus 2022, Disetujui 21 Maret 2023, Dipublikasi 30 Maret 2023

Abstrak: Diabetes melitus merupakan penyakit yang ditandai dengan keadaan kadar gula darah melebihi normal. Pengobatan antidiabetikum oral dalam jangka waktu yang panjang dapat mengakibatkan resistensi dan menimbulkan efek samping. Penggunaan obat tradisional dari tanaman dapat dijadikan salah satu alternatif pengobatan dari bahan alam yang memiliki efek samping rendah. Tanaman yang dapat berkhasiat sebagai antiabetes yaitu daun ganitri dan daun salam. Tujuan penelitian ini adalah mendapatkan variasi dosis yang paling efektif pada kombinasi dua bahan alam yang berpotensi sebagai kandidat obat antidiabetes yang lebih aman dan efek lebih baik sehingga dapat dijadikan alternatif pengobatan. Metode penelitian ini bersifat eksperimental dengan menggunakan hewan uji berjumlah 36 ekor tikus (*Rattus norvegicus*) dibagi menjadi 9 kelompok uji kontrol sehat, kontrol +, kontrol -, K1 dosis 100 mg, K2 dosis 62,5 mg, K3 dosis 100 mg:62,5 mg, K4 dosis 50 mg:31,2mg, K5 dosis 100 mg:31,2mg, K6 dosis 50mg:62,5 mg. Hewan uji dibuat diabetes diabetes melitus dengan diinduksi streptozotosin 40 mg/kgBB secara ip, pengukuran glukosa darah dilakukan tiap 7 hari selama 14 hari perlakuan menggunakan alat glukometer. Hasil penelitian kombinasi EADG dosis 100 mg/kgBB dan EEDS 62,5 mg/kgBB (kelompok kontrol 3) setelah 14 hari menunjukkan penurunan glukosa darah yang signifikan. Kesimpulan kombinasi ekstrak akuades daun ganitri dan ekstrak etanol daun salam memiliki efek menurunkan kadar glukosa darah lebih baik dibandingkan dengan glimepiride (Amaryl 0,036 mg/kgBB).

Kata kunci: Antidiabetes; daun ganitri; daun salam; streptozotosin

Abstract. Antidiabetic Activity Test of Standardized Extract Combinations of Bay Leaves (*Syzigium polyanthum* Walp.) and Ganitri Leaves (*Elaeocarpus ganitri* Roxb.) in Streptozotozin Induced Male White Rats (*Rattus Norvegicus*) Wistar Strain. Diabetes mellitus is a disease characterized by blood sugar levels exceeding normal. Oral antidiabetic treatment in the long term can cause resistance and cause side effects. The use of traditional medicine from plants can be used as an alternative treatment from natural ingredients that have low side effects. Plants that can be efficacious as anti-abetic are ganitri leaves and bay leaves. The purpose of this study was to obtain the most effective dose variation in the combination of two natural ingredients that have the potential as candidates for antidiabetic drugs that are safer and have better effects so that they can be used as alternative treatments. Methods this study is an experimental study using 36 rats (*Rattus norvegicus*) divided into 9 groups of healthy control, control +, control -, K1 dose of 100 mg, K2 dose of 62.5 mg, K3 dose of 100 mg: 62.5 mg, K4 50 mg dose: 31.2 mg, K5 100 mg dose: 31.2 mg, K6 50 mg dose: 62.5 mg. Test animals made diabetes mellitus diabetes by induced streptozotocin 40 mg/kgBW by ip, blood glucose measurement were carried out every 7 days for 14 days of treatment using a glucometer. The results of the combination of EADG at a dose of 100 mg/kgBW and EEDS 62.5 mg/kgBW

(control group 3) after 14 days showed a significant decrease in blood glucose. In conclusion, the combination of ganitri leaf aquadest extract and bay leaf ethanol extract had a better effect on lowering blood glucose levels than glibenclamide (Amaryl 0,036 mg/kgBB).

Keywords: Antidiabetic; gariatric leaves; bay leaves; streptozotocin

1. Pendahuluan

Diabetes melitus adalah gangguan metabolisme yang ditandai dengan glukosa dalam darah terlalu tinggi (ADA, 2019). Diabetes merupakan penyakit yang dari tahun ke tahun akan terus mengalami peningkatan dan merupakan penyakit yang akan mengancam kesehatan manusia. Penanganan diabetes terdapat dua yaitu farmakologi dan non farmakologi. Penanganan secara non farmakologi yaitu dengan merubah gaya hidup seperti olahraga secara teratur dan diet (Wells *et al.*, 2015). Penanganan farmakologi yaitu dengan obat-obatan antidiabetikum dan insulin. Pengobatan diabetes dengan insulin atau obat-obat antidiabetikum oral merupakan salah satu pilihan utama pasien diabetes. Dampak pada pengobatan antidiabetikum oral dalam jangka waktu yang panjang dapat mengakibatkan resistensi dan menimbulkan efek samping yaitu hipoglikemia, mual muntah, anoreksia, dan rasa tidak nyaman di perut (Dharmayudha *et al.*, 2014).

Pengobatan herbal dari bahan alam dapat digunakan sebagai alternatif pengobatan diabetes (Hikmah *et al.*, 2016). Daun salam dan daun ganitri merupakan salah satu tanaman yang telah terbukti memiliki aktivitas antidiabetes (Sutrisna *et al.*, 2016). Ekstrak etanol daun salam memiliki kandungan senyawa flavonoid yang dapat berfungsi sebagai antidiabetes dengan menghambat reabsorpsi glukosa dari ginjal dan dapat meningkatkan kelarutan glukosa darah sehingga mudah diekskresikan melalui urin salam (Emelda & Astriani, 2018). Ekstrak akuades daun ganitri menunjukkan bahwa daun ganitri memiliki kandungan flavonoid, steroid, terpenoid, saponin, tannin, alkaloid (Kiromah *et al.*, 2021). Senyawa kimia tanin dan flavonoid dapat berfungsi sebagai antidiabetes dengan meningkatkan sekresi insulin dan mempercepat penyerapan glukosa (Rao *et al.*, 2012).

Penelitian yang dilakukan oleh Rao *et al.*, (2012) ekstrak akuades daun ganitri (*Elaeocarpus ganitrus* Roxb.) berbasis kitosan dengan dosis 200 mg/kgBB menunjukkan potensi efek antidiabetes pada tikus yang diinduksi streptozotocin. Daun salam memiliki senyawa kimia yang sama dengan daun ganitri yakni flavonoid jenis kuersetin dan tanin yang bekerja sebagai hipoglikemik. Kombinasi kedua tanaman ini diharapkan dapat meningkatkan aktivitas hipoglikemik dari masing-masing kandungan senyawa pada kedua tanaman tersebut dan dapat memperoleh dosis yang optimal, oleh karena itu, perlu dikembangkannya efektivitas dan dosis optimum dari kombinasi ekstrak daun salam dan daun ganitri sebagai antidiabetes pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) sebagai uji praklinik perlu dilakukan.

2. Bahan dan Metode

2.1. Alat dan bahan

2.1.1. Alat

Alat gelas, timbangan analitik, oven, *rotary evaporator*, mortir dan stamper, bunsen dan kaki tiga, penjepit tabung, rak tabung, lampu UV, oral sonde, spuit 3 cc, spuit 5 cc, ayakan mesh 40, blender, kawat, botol minum tikus, glukometer, striptes glukometer, laptop, dan alat tulis.

2.1.2. Bahan

Daun salam diperoleh dari Desa Jagasima (Klirong, Kebumen) dilakukan determinasi tanaman di Laboratorim Sistematika Tumbuhan Universitas Gadjah Mada (Nomor: 014766/S.Tb/XXI/2022), sedangkan daun ganitri diperoleh dari Desa Pagebangan (Karanggayam, Kebumen) dan telah dilakukan determinasi di Laboratorim Sistematika Tumbuhan Universitas Gadjah Mada (Nomor: 014767/S.Tb/XXI/2022), tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar, etanol 70% (Merck; Darmstadt, Jerman), akuades, metanol (Sigma Aldrich; St. Louis, MO), streptozotosin (Sigma-Aldrich; St.Louis, Amerika), kuersetin (Sigma-Aldrich; St.Louis, Amerika), plat siliki gel GF254, Na-CMC, pereaksi mayer, dragendrof, kertas saring, NaOH Merck; Darmstadt, Jerman), glimepiride (Amaryl; Aventis Pharma), asam tanat (Sigma-Aldrich; St.Louis, Amerika), FeCl₃, asam klorida, klorofom (Merck; Darmstadt, Jerman), n-heksan (Merck; Darmstadt, Jerman), etil asetat (Merck; Darmstadt, Jerman), asam asetat (Smart-Lab; Tangerang, Indonesia), butanol (Merck; Darmstadt, Jerman), makanan standar tikus (pelet), alumunium foil, kasa dan alkohol swab.

2.2. Metode

2.2.1. Pembuatan simplisia

Tahapan pembuatan simplisia, peneliti mengumpulkan daun salam dan daun ganitri, kemudian dicuci dengan air mengalir untuk menghilangkan kotoran – kotoran yang menempel, selanjutnya, dipotong kecil-kecil, ditiriskan sampai sisa air hilang. Kemudian peneliti melakukan penjemuran dibawah sinar matahari dengan ditutupi kain hitam, selanjutnya simplisia daun yang sudah kering masing-masing di haluskan hingga menjadi serbuk (Rahayu *et al.*, 2021).

2.2.2. Pembuatan ekstrak

Ekstrak daun salam dibuat dengan menggunakan metode maserasi, serbuk daun salam dengan perbandingan serbuk dengan pelarut 1:10. Ekstraksi dilakukan menggunakan pelarut etanol 70% dengan waktu perendaman selama 72 jam. Maserat yang diperoleh disaring dan dipisahkan dengan *rotary evaporator* pada suhu 50°C untuk mendapatkan ekstrak kental (Husein *et al.*, 2021).

Ekstrak daun ganitri dibuat dengan metode maserasi dengan perbandingan 1:10 menggunakan pelarut akuades. Serbuk daun ganitri sebanyak 300 gram di rendam dengan akuades kemudian di aduk selama 1 jam selanjutnya didiamkan 24 jam dilakukan sesekali pengadukan, kemudian akan diperoleh maserat yang di saring dan dievaporasi pada suhu 40°C, kemudian dilanjutkan pengentalan ekstrak menggunakan *rotary evaporator* pada suhu 50°C (Kiromah *et al.*, 2021).

2.2.3. Standarisasi ekstrak

Standarisasi ekstrak etanol daun salam dan ekstrak akuades daun ganitri yang diperoleh dengan mengukur kadar air pada masing ekstrak dengan cara mentara wadah yang akan digunakan, peneliti memasukan ± 10 gram masing-masing ekstrak dan menimbang seksama dalam wadah. Ekstrak dikeringkan pada suhu 150°C selama 5 jam dan menimbangya. Standarisasi dilakukan dengan cara yang sama pada selang waktu 1 jam sampai perbedaan antara 2 penimbangan berturut-turut tidak lebih dari 25% (Ulfah *et al.*, 2020).

2.2.4. Uji kandungan senyawa ekstrak

Kandungan senyawa kimia flavonoid, steroid, alkaloid, tanin, saponin diuji dengan menggunakan metode uji tabung pada masing-masing ekstrak. Uji senyawa kimia yang memiliki aktivitas antidiabetes yaitu flavonoid dan tanin dengan metode KLT. Uji KLT menggunakan Fase gerak untuk uji flavonoid yang digunakan yaitu yaitu n-butanol: asam asetat: air dengan perbandingan 6: 2: 2, fase yang digunakan plat silica GF₂₅₄ dengan pembanding kuersetin. Uji KLT senyawa tanin digunkana fase diam plat silica GF₂₅₄ dan fase gerak metanol-air (6:4) dengan bahan pembanding asam tanat (Husein *et al.*, 2021).

2.2.5. Uji aktivitas antidiabetik

Penelitian ini telah dinyatakan memenuhi persyaratan etik menggunakan hewan coba di Komite Etik Penelitian Universitas Ahmad Dahlan (Nomor: 022205028). Hewan uji yang digunakan adalah tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) umur 2-3 bulan dengan berat badan 150-200 mg (Rejeki *et al.*, 2018). Kelompok perlakuan dibagi menjadi 9 kelompok, yakni:

- Kelompok 1 adalah kelompok kontrol sehat, tikus sehat yang tidak diberikan perlakuan.
- Kelompok 2 adalah kelompok kontrol positif, tikus diabetes yang diberikan suspensi glimepiride dengan dosis 0,036 mg/kgBB sekali sehari.
- Kelompok 3 adalah kelompok kontrol negatif, tikus diabetes yang diberikan suspensi CMC-Na 0,5% sekali sehari.
- Kelompok 4 adalah kelompok perlakuan 1, tikus diabetes yang diberikan suspensi ekstrak akudes daun ganitri dengan dosis 100 mg/kgBB sekali sehari.

- Kelompok 5 adalah kelompok perlakuan 2, tikus diabetes yang diberikan suspensi ekstrak etanol daun salam dengan dosis 62,5 mg/kgBB sekali sehari.
- Kelompok 6 adalah kelompok perlakuan 3, tikus diabetes yang diberikan suspensi kombiansi ekstrak akuades daun ganitri dosis 100 mg/kgBB dan ekstrak etanol daun salam dosis 62,5 mg/kgBB sekali sehari.
- Kelompok 7 adalah kelompok perlakuan 4, tikus diabetes yang diberikan suspensi kombiansi ekstrak akuades daun ganitri dosis 50 mg/kgBB dan ekstrak etanol daun salam dosis 31,5 mg/kgBB sekali sehari.
- Kelompok 8 adalah kelompok perlakuan 5, tikus diabetes yang diberikan suspensi kombiansi ekstrak akuades daun ganitri dosis 100 mg/kgBB dan ekstrak etanol daun salam dosis 31,5 mg/kgBB sekali sehari.
- Kelompok 9 adalah kelompok perlakuan 6, tikus diabetes yang diberikan suspensi kombiansi ekstrak akuades Daun Ganitri dosis 50 mg/kgBB dan ekstrak etanol Daun Salam dosis 62,5 mg/kgBB sekali sehari.

Tikus yang akan digunakan diadaptasi terlebih dahulu selama 7 hari, kemudian tikus dibuat diabetes menggunakan induksi streptozotosin dosis 40 mg/kgBB. Pengukuran kadar glukosa darah dilakukan pada hari ke-3, tikus dinyatakan diabetes jika kadar gula darah > 200 mg/dl (Nugraha & Hasanah, 2018). Tikus yang telah dinyatakan diabetes kemudian diuji aktivitas diabetesnya dengan pemberian perlakuan setiap kelompok menggunakan larutan uji sesuai pembagian diatas. Pemberian larutan uji diberikan secara peroral dengan dosis 1 kali sehari selama 14 hari dan pengukuran kadar gula darah dilakukan setiap 7 hari yakni pada hari ke-0, 7 dan 14. Pemeriksaan gula darah dilakukan dengan mengambil sedikit sampel darah pada vena ekor tikus yang dilukai dengan pen lancet agar darah keluar kemudian sampel darah diletakan pada stik glucometer (Baharuddin *et al.*, 2018).

2.2.6. Analisis data

Hasil perolehan rendemen ekstrak, nilai Rf, kadar air selanjutnya peneliti menganalisis secara deskriptif dengan membandingkan antara standar spesifikasi yang telah ditentukan. Penurunan kadar gula darah dapat dihitung menggunakan rumus pada Persamaan 1.

$$\% \text{ Penurunan} = \frac{\text{Kadar gula darah awal} - \text{Kadar gula darah akhir}}{\text{Kadar gula darah awal}} \times 100\%$$

Persamaan 1. Persentase penurunan kadar gula darah pada hewan uji tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) umur 2-3 bulan dengan berat badan 150-200 mg (Amir *et al.*, 2020).

Hasil perhitungan persen penurunan kadar glukosa darah kemudian dianalisis hasil aktivitas antidiabetesnya menggunakan program SPSS versi 16 dan dianalisis menggunakan uji *Shapiro-Wilk*, jika data terdistribusi normal, kemudian dilanjutkan uji *One Way Anova* dengan

taraf kepercayaan 95%. Uji *Post hoc-LSD* dilakukan untuk mengetahui perbedaan rata-rata antar kelompok perlakuan. Hasil pengujian menunjukkan perbedaan yang signifikan antar kelompok perlakuan apabila nilai sig < 0,05.

3. Hasil dan Pembahasan

3.1. Pembuatan simplisia dan ekstrak

Ekstraksi daun ganitri (*Elaeocarpus ganitrus* Roxb.) dan ekstraksi daun salam (*Syzygium polyanthum*) sebanyak 300 g menggunakan pelarut etanol 70% didapatkan rendemen ekstrak daun ganitri sebesar 15,96% dan rendemen ekstrak daun salam adalah 13,19%. Nilai susut pengeringan yang diperoleh berada dibawah 10%. Nilai kadar air ekstrak daun ganitri adalah $126,51 \pm 0,77$ % dan ekstrak daun salam adalah $64,76 \pm 1,91$ %.

3.2. Uji kandungan senyawa ekstrak

Hasil identifikasi fitokimia ini sejalan dengan hasil penelitian oleh (Tangawuningsih *et al.*, 2021) yang menyatakan bahwa ekstrak ganitri mengandung flavonoid, tanin, dan fenol. Penelitian oleh Kiromah & Rahmatulloh, (2020) meyakini *Elaeocarpus ganitrus* Roxb.mengandung flavonoid tanin, alkaloid dan saponin. Hasil penelitian Teodhora *et al.*, (2017) menyatakan ekstrak daun sirih merah mengandung alkaloid, saponin dan tanin. Hasil uji tabung menunjukan bahwa ekstrak akuades daun ganitri dan ekstrak etanol daun salam mengandung senyawa flavonoid, tanin dan steroid untuk ekstrak akaudes ganitri dan mengandung senyawa flavonoid, tanin, alkaloid, saponin, dan terpenoid seperti pada Tabel 1.

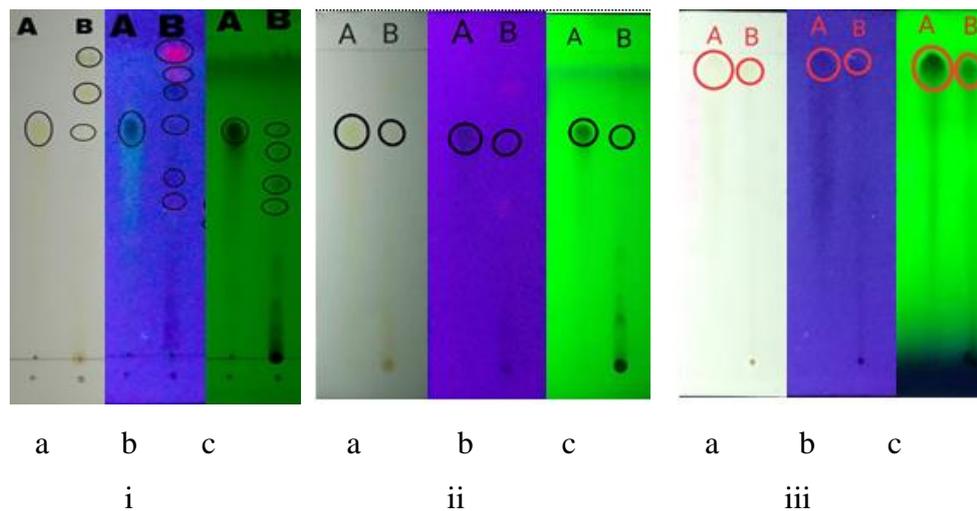
Tabel 1. Hasil deteksi kandungan aktif ekstrak akuades ganitri dan ekstrak etanol daun salam menggunakan pereaksi warna menggunakan uji tabung. Keterangan: EADG = Ekstrak Akuades Daun Ganitri; EEDS = Ekstrak Eatanol Daun Salam.

Uji Kandungan	Hasil		Keterangan
	EADG	EEDS	
Flavonoid	+	+	Terbentuk warna orange
Tanin	+	+	Terbentuk warna hitam kebiruan
Alkaloid	-	+	Terdapat endapan putih
Saponin	-	+	Terbentuk busa stabil
Steroid	+	-	Terbentuk cincin bewarna kecoklatan
Triterpenoid	-	+	Terbentuk cincin bewarna kecoklatan

Hasil identifikasi menggunakan KLT pada Gambar 1. plat KLT (gambar ai) merupakan hasil KLT uji flavonoid ekstrak etanol akuades yang diamati dibawah sinar tampak sedangkan gambar (aii dan aiii) merupakan hasil KLT uji flavonoid ekstrak etanol daun salam dan uji KLT tanin ekstrak etanol daun salam. Gambar bi dan bii merupakan gambar masing –masing uji KLT flavonoid ekstrak akuades ganitri dan ekstrak etanol salam diamati dengan sinar UV 366 nm dan (gambar biii) merupakan hasil uji KLT tanin ekstrak etanol salam dibawah sinar UV 366 nm. Gambar ci, cii dan ciii merupakan hasil uji flavonoid ekstrak akuades ganitri dan ekstrak etanol salam dan uji tanin ekstrak etanol salam diamati dibawah sinar UV 254 nm.

Hasil yang diperoleh yaitu nilai Rf ekstrak akuades ganitri dan ekstrak etanol salam didapat sama dengan nilai Rf pemabanding kuersetin yaitu 0,72 untuk ekstrak ganitri dan 0,63 untuk ekstrak etanol salam. Perendaman plat KLT menimbulkan noda pada sinar tampak berwarna kuning dan biru kehitaman pada sinar UV 366 nm dan warna hitam pada sinar UV 254 nm.

Hasil Uji KLT tanin didapatkan nilai Rf ekstrak etanol daun salam sama dengan nilai Rf pemabanding asam tanat yaitu 0,65 dan menimbulkan noda pada sinar tampak berwarna kuning kecoklatan, pada sinar UV 366 nm dan sinar UV 254 berwarna hitam. Hal tersebut dapat disimpulkan bahwa ekstrak akuades daun ganitri dan ekstrak etanol salam mengandung senyawa flavonoid dan tanin.



Gambar 1. Visualisasi plat kromatografi lapis tipis ekstrak akuades daun ganitri dan ekstrak etanol salam pada sinar tampak (a); sinar UV 366 nm (b); sinar UV 254 nm (c). Uji KLT flavonoid ekstrak akuades daun ganitri dan ekstrak etanol daun ganitri (i dan ii) dan uji KLT tanin ekstrak etanol daun salam (iii). Kuersetin (Ai, Aii), ekstrak akuades daun ganitri (Bi), ekstrak etanol daun salam (Bii) dan asam tanat (Aiii), ekstrak etanol daun salam (Biii).

Flavonoid dan tanin merupakan senyawa kimia yang terdapat pada banyak tumbuhan yang dapat membantu memberikan perlindungan terhadap tubuh dari berbagai penyakit, diantaranya diabetes melitus (Teodhora *et al.*, 2017). Flavonoid bekerja menghambat terjadinya penyebaran glukosa pada lumen saluran cerna dan memicu aktifnya sinyal cAMP kaskase untuk meningkatkan sekresi insulin berfungsi sebagai antidiabetes. Senyawa tanin pada daun ganitri berperan mengikat radikal bebas dan mengaktifkan kerja enzim antioksidan dengan cara memperbaiki fungsi mitokondria pada sel pankreas (Haryoto & Nur'aini, 2018).

3.3. Uji aktivitas antidiabetik

Uji aktivitas antidiabetik menggunakan kontrol positif yakni obat antidiabetes oral glibemipiride. Glibemipiride merupakan antidiabetikum oral dari golongan sulfonilurea yang bekerja dengan menstimulasi sel beta pankreas untuk memproduksi insulin. Glibemipiride

digunakan karena sebagai kontrol positif karena golongan obat ini memiliki mekanisme kerja yang sama dengan senyawa flavonoid dalam menurunkan kadar glukosa darah, yakni dengan cara meningkatkan sekresi insulin pada organ pankreas (Oktaria, 2013). Glimepiride bekerja di saluran potassium ATPase-dependent di sel β pankreas untuk merangsang sekresi insulin. Glimepiride memiliki kelebihan yakni onset cepat, durasi kerja lama dan efek samping hipoglikemia rendah (Depkes RI, 2005).

Induksi Streptozotocin secara intraperitoneal hewan percobaan dapat menyebabkan kerusakan selektif pada sel beta pankreas. Streptozotocin merupakan sumber radikal bebas yang banyak digunakan untuk menginduksi diabetes pada hewan uji karena bersifat toksik terhadap sel β pankreas (Nugraha & Hasanah, 2018). Streptozotocin (STZ) digunakan karena streptozotocin bekerja dengan menghambat sekresi insulin dan menyebabkan nekrosis pada sel beta pankreas. Streptozotocin memiliki beberapa tingkatan dosis yang digunakan seperti injeksi tunggal streptozotocin dosis tinggi (>65 mg/kg.BB), injeksi berulang dosis rendah (60 mg/kg.BB) dapat mengakibatkan kerusakan sel pankreas yang parah sehingga lebih mengarah pada diabetes tipe 1, pemberian dosis menengah (antara 40-55 mg/kg.BB) menimbulkan gangguan sekresi insulin parsial sehingga mengarah pada diabetes tipe 2 dan pemberian dosis tunggal < 35 mg/kgBB pada tikus diet normal tidak menunjukkan tanda-tanda hiperglikemia (Husna *et al.*, 2019).

SD-STZ menunjukkan kondisi hiperglikemia yang lebih stabil. Kondisi hiperglikemia yang kurang stabil pada metode induksi MLD-STZ dimungkinkan oleh karena pemberian dosis berulang yang lebih kecil, sehingga terjadi penurunan kadar gula darah pada hari ke 7 dan 14 setelah induksi (Hikmah, 2014). Injeksi STZ pada tikus dapat menyebabkan kerusakan sel beta pankreas yang dapat menimbulkan DM dalam waktu 2-4 hari (Putri, 2017).

Pankreas sangat berperan dalam memelihara homeostatis glukosa darah. Konsentrasi glukosa dalam darah ditentukan oleh keseimbangan yang ada antara proses-proses berikut yaitu penyerapan glukosa dari saluran cerna, transportasi glukosa oleh sel (terutama di hati), dan ekskresi glukosa oleh urin. Hormon insulin yang dihasilkan oleh sel beta pankreas memainkan peranan penting dalam metabolisme glukosa. Insulin memiliki empat efek yang dapat menurunkan kadar glukosa darah dan meningkatkan penyimpanan karbohidrat, antara lain insulin mempermudah masuknya glukosa ke dalam sebagian besar sel. Molekul glukosa tidak mudah menembus membrane sel tanpa adanya insulin untuk menyerap glukosa dari darah (Dharmayudha *et al.*, 2014).

Insulin meningkatkan difusi terfasilitasi glukosa ke dalam sel-sel tergantung glukosa tersebut melalui fenomena transporter rekrutmen Glukosa dapat masuk ke dalam sel hanya

melalui pembawa di membran plasma yang dikenal sebagai glukosa transporter Sel-sel tergantung insulin memiliki simpanan pengangkut glukosa intrasel. Pengangkut-pengangkut tersebut diinsersikan ke dalam membran plasma sebagai respon terhadap peningkatan sekresi insulin, sehingga terjadi peningkatan pengangkutan glukosa ke dalam sel, apabila sekresi insulin berkurang, pengangkut-pengangkut tersebut sebagian ditarik dari membran sel dan dikembalikan ke simpanan intrasel. Insulin sangat berperan dalam menurunkan konsentrasi glukosa darah dengan meningkatkan penyerapan glukosa dari darah untuk digunakan dan disimpan oleh sel (Mindayani *et al.*, 2020).

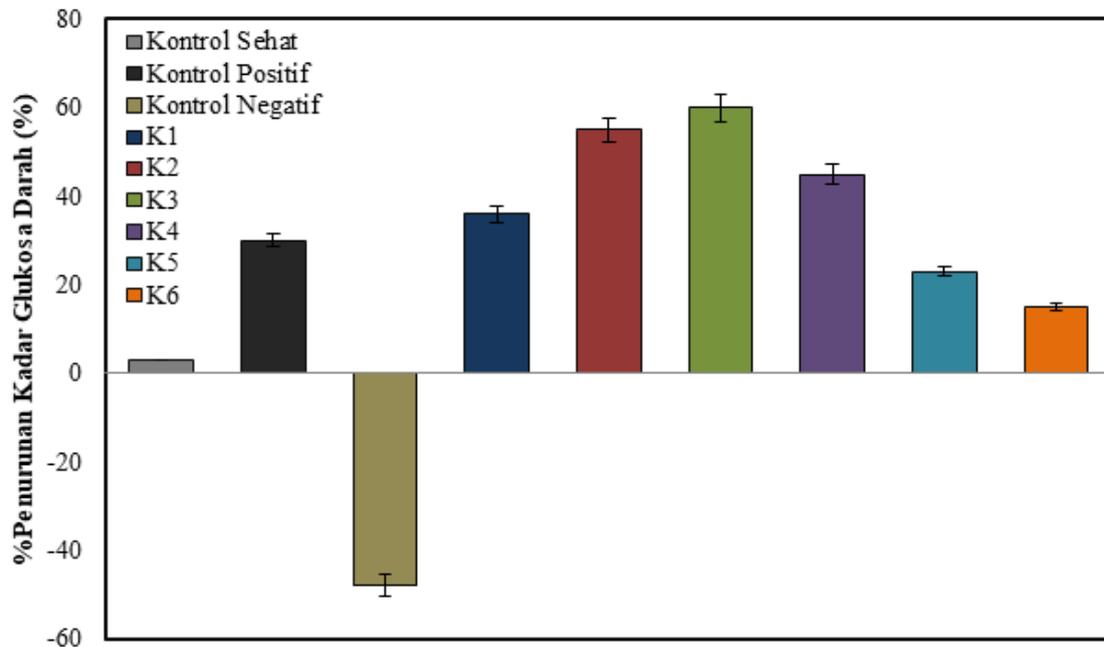
Tabel 2. Hasil pengukuran kadar glukosa darah tikus yang diinduksi Streptozotosin (STZ). Keterangan: kontrol sehat = tidak diberi perlakuan; kontrol positif = glimepiride dosis 0,036 mg/kgBB; kontrol negatif = CMC-Na 0,5%; K1 = ekstrak akudes daun ganitri dosis 100 mg/kgBB; K2 = ekstrak etanol daun salam dosis 62,5 mg/kgBB; K3 = kombiansi ekstrak akuades daun ganitri dosis 100 mg/kgBB dan ekstrak etanol daun salam dosis 62,5 mg/kgBB; K4 = kombiansi ekstrak akuades daun ganitri dosis 50 mg/kgBB dan ekstrak etanol daun salam dosis 31,5 mg/kgBB; K5 = kombiansi ekstrak akuades daun ganitri dosis 100 mg/kgBB dan ekstrak etanol daun salam dosis 31,5 mg/kgBB; dan K6 = kombiansi ekstrak akuades daun ganitri dosis 50 mg/kgBB dan ekstrak etanol daun salam dosis 62,5 mg/kgBB.

Kelompok	Kadar Glukosa Darah (mg/dl)			MEAN
	H-0	H-7	H-14	
Kontrol sehat	102±22,745	110±13,650	94±11,060	102±5,004
Kontrol positif	151±7,000	117±12,097	106±6,658	125±8,140
Kontrol negatif	192±3,606	255±64,663	181±156,465	209±36,850
K1	156±2,310	115±17,786	99±16,094	123±3,464
K2	157±0,000	79±7,234	70±3,512	102±3,528
K3	180±12,503	80±10,599	72±12,097	111±11,399
K4	158±0,000	113±6,429	87±11,015	119±2,309
K5	150±1,155	124±20,207	116±18,556	130±10,595
K6	139±0,577	115±21,071	118±22,301	124±14,107

Efek diabetagonik streptozotosin ini dapat dicegah oleh senyawa penangkap radikal hidroksil. Daun ganitri (*Elaocarpus ganitrus* Roxb.) dan daun salam (*Syzygium polysnthem* Walp.) yang mengandung senyawa fitokimia yaitu alkaloid, saponin, tanin dan flavonoid. Flavonoid adalah salah satu senyawa yang mengandung antioksidan yang dapat bertindak sebagai penangkap radikal hidroksil. Tanin merupakan senyawa yang dapat mengikat radikal bebas dan mempercepat penyerapan glukosa sehingga dapat menurunkan kada gula (Haryoto & Nur'aini, 2018). Tanin dan flavonoid merupakan senyawa aktif dari bahan alam yang memiliki aktivitas hipoglikemia. Struktur kimia senyawa ini mempunyai cincin benzene dan gugus gula yang menyebabkan reaktif terhadap radikal hidroksil sehingga dapat mengikat radikal hidroksil (Dharmayudha *et al.*, 2014).

Hasil pengamatan pada H-0 terjadi peningkatan kadar glukosa darah yang menandakan bahwa tikus telah mengalami diabetes setelah dilakukannya penginduksian sesuai dengan Tabel 2. Tikus dinyatakan telah mengalami diabetes jika kadar glukosa darah >135 mg/dl. Kelompok

kontrol negatif, kontrol positif, kelompok perlakuan 1, kelompok perlakuan 2, kelompok perlakuan 3, kelompok perlakuan 4, kelompok perlakuan 5 dan kelompok perlakuan 6 telah mengalami diabetes kecuali kontrol sehat. Hasil pengukuran kadar gula darah setelah dipuasakan selama 8 jam mengakibatkan semua hewan uji mengalami peningkatan kadar glukosa darah > 135 mg/dl sehingga dikatakan hiperglikemik.



Gambar 2. Profil rerata penurunan glukosa darah terhadap tikus setelah pemerian perlakuan terapi terhadap tikus diinduksi STZ dan tikus normal.

Hari ke-3 setelah induksi dipilih hanya tikus yang mengalami peningkatan glukosa darah dan hari ke-7 tikus diberikan perlakuan setiap sehari sekali selama 14 hari, pada masing-masing hewan uji terjadi peningkatan kadar gula darah bervariasi, demikian pula terjadi penurunan kadar glukosa darah terlihat setelah pemberian perlakuan pada setiap kelompok. Pemberian perlakuan selama 14 hari dilakukan untuk mencapai kadar glukosa darah yang optimal akibat pemberian induksi STZ. Hari ke-7 sampai hari ke-14 terjadi penurunan kadar glukosa darah tikus (*Rattus norvegicus*) pada semua perlakuan ekstrak dan kontrol positif (glimiperide 2 mg/kgBB), hal ini disebabkan karena ekstrak akuades daun ganitri dan ekstrak etanol daun salam menekan peningkatan kadar glukosa darah pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) dengan cara menghambat reabsorpsi glukosa dari ginjal dan meningkatkan sekresi insulin serta mengaktifkan kerja enzim antioksidan setelah induksi streptozotocin dengan cara memperbaiki fungsi mitokondria pada sel beta pankreas (Dharmayudha *et al.*, 2014). Subjek hewan coba masing-masing memberikan respon yang berbeda-beda pada setiap kelompok terhadap perlakuan yang sama, hal ini disebabkan terdapat variasi biologis terhadap dosis yang diberikan.

Hasil pengukuran kadar glukosa darah tikus yang diinduksi streptozotocin menunjukkan bahwa seluruh dosis perlakuan yang diberikan ekstrak senyawa uji memberikan aktivitas

penurunan kadar glukosa darah sesuai dengan Gambar 2, namun pada penelitian kelompok terapi yang menurunkan kadar glukosa secara signifikan yaitu kelompok kontrol III (kombiansi ekstrak akuades daun ganitri dosis 100 mg/kgBB dan ekstrak etanol daun salam dosis 62,5 mg/kgBB). Kelompok kontrol positif (glimepiride dosis 0,036 mg/kgBB) persentase penurunan gula darah lebih kecil dibandingkan dengan kelompok kelompok I (ekstrak akudes daun ganitri dosis 100 mg/kgBB). kelompok II (ekstrak etanol daun salam dosis 62,5 mg/kgBB), kelompok III (kombiansi ekstrak akuades daun ganitri dosis 100 mg/kg dl dan ekstrak etanol daun salam dosis 62,5 mg/kgBB), kelompok IV (kombiansi ekstrak akuades daun ganitri dosis 50 mg/kg dl dan ekstrak etanol daun salam dosis 31,5 mg/kgBB), namun kontrol positif lebih besar penurunannya jika dibandingkan dengan kelompok V (kombiansi ekstrak akuades daun ganitri dosis 100 mg/kg dl dan ekstrak etanol daun salam dosis 31,5 mg/kgBB) dan kelompok VI (kombiansi ekstrak akuades daun ganitri dosis 50 mg/kg dl dan ekstrak etanol daun salam dosis 62,5 mg/kgBB), hal ini disebabkan karena kombinasi ekstrak daun ganitri dan daun salam mampu menekan meningkatnya kadar glukosa darah setelah diinduksi streptozotosin secara intraperitoneal dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif (Na-CMC). Penurunann kadar glukosa darah dibebakan karena kombinasi ekstrak daun ganitri dan daun salam teridentifikasi memiliki kandungan senyawa flavonoid dan tanin yang dapat berfungsi sebagai antioksidan.

Antioksidan yang berasal dari dalam tubuh sendiri (endogen) dan dari luar tubuh (eksogen) yaitu asupan antioksidan dari luar seperti kombinasi ekstrak daun ganitri dan daun salam. Senyawa antioksidan yang terdapat pada ekstrak daun ganitri dan daun salam mampu mengikat radikal bebas pada sel beta pankreas dengan cara mengaktifkan kerja enzim antoksidan pada sel beta pankreas sehingga produksi insulin dapat maksimal (Arifin & Ibrahim, 2018) , sehingga dapat menghambat kerusakan oksidasi pada sel beta pankreas akibat penginduksian Streptozotosin. Ekstrak akuades daun ganitri dan ekstrak etanol daun salam diberikan dalam dosis 100 : 62.5 mg/g mampu menurunkan kadar glukosa darah pada hewan uji yaitu tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*), hal ini disebabkan karena adanya senyawa flavonoid dan tanin dalam kombinasi ekstrak tersebut, dimana senyawa ini bersifat sebagai antioksidan dan berperan dalam menurunkan kadar glukosa darah yang lebih baik dibandingkan dengan pemberian glimepiride 2 mg.

4. Kesimpulan

Kombinasi ekstrak akuades daun ganitri dan ekstrak etanol daun salam dosis 100:62,5 mg/kgBB dan 50:31,2 mg/kgBB mempunyai aktivitas menurunkan kadar glukosa darah pada tikus yang diinduksi streptozotosin. Kelompok perlakuan yang dapat menurunkan kadar glukosa darah secara maksimal adalah kelompok kontrol kombinasi 3 dosis ekstrak akuades

DG : ekstrak etanol DS 100:62.5 mg/kgBB, kemudian kelompok tunggal 2 ekstrak etanol DS dosis 62,5 mg/kgBB dan kelompok kombinasi 4 ekstrak akuades DG : ekstrak etanol DS dosis 50:31.2 mg/kgBB kemudian kelompok tunggal 1, kontrol positif (glimepiride dosis 2 mg), selanjutnya kelompok kombinasi 5 dan terakhir kelompok kombinasi 6. Saran penelitian perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terhadap uji toksisitas kombinasi ekstrak akuades ganitri dan ekstrak etanol daun salam.

Ucapan Terimakasih

Penelitian ini didanai oleh Penelitian Hibah PDP Kemendikbud Ristekdikti tahun 2022. Terimakasih kepada Kemendikbud Ristekdikti, Universitas Muhammadiyah Gombong, laboratorium Farmasi Universitas Muhammadiyah Gombong dan Tim penelitian yang telah membantu penelitian ini.

Deklarasi Konflik Kepentingan

Semua penulis (Tri Cahyani Widiastuti, Titi Pudji Rahayu, Apriani Lestari, Ayu Pratama Kinanti) menyatakan tidak ada konflik kepentingan apapun terhadap penulisan naskah ini.

Daftar Pustaka

- ADA (American Diabetes Association). (2019). Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. In M. Matthew C. Riddle (Ed.), *Journal of clinical and applied research and education (1st ed.)*. Diabetes Care. <https://doi.org/https://doi.org/10.2337/dc19-SINT01>
- Amir, M. N., Sulitiani, Y., Pratiwi, I., Wahyudin, E., Manggau, M. A., dan Ismail, S. (2020). Aktivitas Anti Diabetes Mellitus Tanaman Durian (*Durio zibethinus* Murr.) Terhadap Kadar Glukosa Darah Puasa Mencit Yang Diinduksi Aloksan. *Majalah Farmasi Dan Farmakologi*, 23(3), 75–78. <https://doi.org/10.20956/mff.v23i3.9396>
- Baharuddin, B., Nurulita, A., dan Arif, M. (2018). Uji Glukosa Darah antara Metode Heksokinase dengan Glukosa Oksidase dan Glukosa Dehidrogenase di Diabetes Melitus. Indonesian. *Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*, 21(2), 170.
- Depkes RI. (2005). *Pharmaceutical Care Untuk Penyakit Diabetes Melitus*. Jakarta: Direktorat Bina Farmasi dan Klinik.
- Dharmayudha, A., Anthara, M., Wiranata, I., dan Sudimartini, L. (2014). Efektifitas Ekstrak Daun Sirih Merah (*Piper crocatum*) terhadap Peningkatan Berat Badan Tikus Putih (*Rattus novergicus*) Jantan Kondisi Diabetes yang di Induksi Aloksan. *Buletin Veteriner Udayana*, 6(2).
- Emelda, A., dan Astriani, Y. R. (2018). Kombinasi Ekstrak Etanol Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) dan Daun Jambu Biji (*Psidium guajava* L.) sebagai Antidiabetes Oral pada Tikus Putih (*Rattus novergicus*). *Pharmaceutical Journal of Indonesia*, 4(1), 17-22.
- Haryoto, H., dan Nur'aini, A. R. (2018). Antidiabetes Melitus Ekstrak Etanol Batang dan Daun Ubi Jalar Kuning (*Ipomoea batatas* Linn.) terhadap Kadar Glukosa Darah pada Tikus Jantan. *Jurnal Farmasi Sains dan Praktis*, 4(2), 1–8. <https://doi.org/10.31603/pharmacy.v4i2.2313>
- Hikmah, N., Yuliet, Y., dan Khaerati, K. (2016). Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Salam (*Syzygium polyanthum* Wight.) terhadap Glibenklamid dalam Menurunkan Kadar Glukosa Darah Mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi Aloksan. *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy) (e-Journal)*, 2(1), 24-30.
- Hikmah, N. (2014). Profil Kadar Gula Darah Diabetes dengan Metode Induksi Stratified Dose Streptozotocin (SD-STZ) dan Multi Low Dose Streptozotocin (MLD-STZ). *Repository*

- UNEJ. Universitas Jember. <http://repository.unej.ac.id/handle/123456789/62430>
- Husein, S., Kiromah, N. Z. W., dan Rahayu, T. P. (2021). Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Daun Ganitri (*Elaeocarpus Ganitrus* Roxb.) dengan Metode DPPH (2, 2-Difenil-1-Pikrilhidazil). *Pharmacon: Jurnal Farmasi Indonesia*, 18(1), 60-67.
- Husna, F., Suyatna, F. D., Arozal, W., dan Purwaningsih, E. H. (2019). Model Hewan Coba pada Penelitian Diabetes. *Pharmaceutical Sciences and Research*, 6(3), 131–141.
- Arifin, B., dan Ibrahim, S. (2018). Struktur, Bioaktivitas Dan Antioksidan Flavonoid. *Jurnal Zarah*, 6(1), 21–29. <https://doi.org/10.31629/zarah.v6i1.313>
- Kiromah, N. Z. W., Fitriyati, L., dan Husein, S. (2021). Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Metanol dan Akuades Daun Ganitri (*Elaeocarpus ganitrus* Roxb.) dengan Metode Dpph (2, 2-Difenil-1-Pikrihidrazil). *In Prosiding University Research Colloquium*, 79-85.
- Kiromah, N. Z. W., dan Rahmatulloh, W. (2020). Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Metanol dan Akuades Daun Ganitri (*Elaeocarpus ganitrus* Roxb.) terhadap Bakteri Streptococcus mutans. *Acta Pharmaciae Indonesia: Acta Pharm Indo*, 8(2), 89-100. <https://doi.org/10.20884/1.api.2020.8.2.3237>
- Mindayani, S., Susanti, W., Agustin, N., dan Tina, J. (2020). Efektivitas Rebusan Daun Sirih Merah (*Piper crocatum*) terhadap Penurunan Kadar Gula Darah Penderita Diabetes Mellitus. *Jurnal Riset Hesti Medan Akper Kesdam I/BB Medan*, 4(2), 119-125. <https://doi.org/10.34008/jurhesti.v4i2.145>
- Nugraha, M. R., dan Hasanah, A. N. (2018). Metode Pengujian Aktifitas Antidiabetes. *Farmaka Suplemen*, 16(3), 28–34.
- Oktaria, Y. E. (2013). Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Etanol Biji Alpukat (*Persea americana* Mill.) Terhadap Tikus Galur Wistar Yang Diinduksi Aloksan. *Repository: Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta*.
- Prawitasari, D. S. (2019). Diabetes Melitus dan Antioksidan. *Jurnal Kesehatan Dan Kedokteran Universitas Surabaya*, 1(1), 47–51.
- Putri, N. A. (2017). Efek Penambahan Zink pada Terapi Glimepirid terhadap Kadar Glukosa Darah Mencit yang di Induksi Streptozotocin. *Skripsi*. Universitas Universitas Jember.
- Rahayu, T. P., Kiromah, N. Z. W., dan Agustina, N. D. (2021). Antibacterial Activity Test of Ganitri (*Elaeocarpus ganitrus* Roxb.) Leaf Methanol Extract against Bacteria (*Propionibacterium acne*). *Urecol Journal. Part D: Applied Sciences*, 1(2), 80-87. <http://e-journal.urecol.org/index.php/ujas/article/view/99>
- Rao, K. S., Rao, O. U., Aminabee, S., Rao, C. R. M., dan Rao, A. L. (2012). Hypoglycemic and Antidiabetic Potential of Chitosan Aqueous Extract of *Elaeocarpus ganitrus*. *International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry*, 2(2), 428-441.
- Rejeki, S. P., Putri, E. A. C., dan Prasetya, R. E. (2018). Ovariektomi pada Tikus dan Mencit. *Repository Airlangga University Press*. Universitas Airlangga.
- Sasmita, F. W., Susetyarini, E., dan Pantiwati, Y. (2017). Efek Ekstrak Daun Kembang Bulan (*Tithonia diversifolia*) terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Alloxan. *Jurnal Biosfera*, 34(1), 22–31. <https://doi.org/10.20884/1.mib.2017.34.1.412>
- Sutrisna, E., Trisharyanti, I., Munawaroh, R., dan Suprpto. (2016). Antioxidant and Antidiabetic Activity of 70% Ethanolic Extract of *Syzygium polyanthum* (Wight) Leaf from Indonesia. *International Journal of Research in Ayurveda & Pharmacy*, 7(2), 214–216. <https://doi.org/10.7897/2277-4343.07290>
- Tangawuningsih, A., Zukhruf, N., Kiromah, W., dan Rahayu, T. P. (2021). Formulation of Handsanitizer Extract Ganitri Leave (*Elaeocarpus Ganitrus* Roxb) with the Variation of Carbopol 940 against *Eschericia Coli* Bacteria. *In Prosiding Univercity Research Colloquium*, 804–814.
- Teodhora, C., Nugroho, A. E., dan Widodo, P. (2017). Aktivitas Antidiabetes Kombinasi Ekstrak Etanol Daun Sirih Merah (*Piper crocatum*) dan Buah Mahkota Dewa (*Phaleria*

macrocarpa) pada Tikus diinduksi Streptozotosin-Nikotinamid. *Sainstech Farma*, 10(2), 17–22.

Ulfah, M., Salsabilla, D., dan Sukawati, E. (2020). Standarisasi Non Spesifik Ekstrak Etanol Daun Kecapi (*Sandoricum Koetjape* Merr.) dan Ekstrak Etanol Daun Keluwih (*Artocarpus communis*). *Jurnal Ilmu Farmasi dan Farmasi Klinik*, 16(02), 105. <https://doi.org/10.31942/jiffk.v16i02.3234>

Wells, B. G., Dipiro, J. T., Schwinghammer, T. L., dan Dipiro, C. V. (2015). *Pharmacotherapy Handbook Seventh Edition*. United States of America: McGraw-Hill Companies, Inc.

Zukhruf, N., Kiromah, W., Husein, S., dan Rahayu, T. P. (2021). Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Daun Ganitri (*Elaeocarpus ganitrus* Roxb .) dengan Metode DPPH (2 , 2 Difenil-1-Pikrilhidazil). *Pharmacon Jurnal Farmasi Indonesia*, 18(1), 60–67



© 2023 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International (CC BY-SA 4.0) license (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>).