

ARTIKEL PENELITIAN

Potensi Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata*) sebagai Agen Terapi Hiperglikemia pada Mencit yang Diinduksi Aloksan

Bakti Gumelar, R.A. Retno Ekowati, Annisa Rahmah Furqanni

Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung

Abstrak

Biaya pengobatan diabetes melitus sangat mahal. Daun sirsak memiliki kandungan kimia flavonoid yang merangsang sekresi insulin, meningkatkan perbaikan atau proliferasi β -sel, dan meningkatkan efek insulin sehingga dapat dijadikan alternatif pengobatan diabetes melitus. Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata*) terhadap kadar glukosa darah pada mencit model hiperglikemik akibat induksi aloksan. Penelitian ini merupakan penelitian kuantitatif eksperimental dengan metode observasional dan menggunakan desain rancangan acak lengkap. Subjek penelitian adalah 30 ekor mencit jantan galur Swiss Webster yang terbagi dalam 6 kelompok, yaitu kelompok normal, kontrol negatif, kontrol positif metformin (1,3 mg/kgBB), ekstrak etanol daun sirsak konsentrasi 1 (7 g/kgBB), ekstrak etanol daun sirsak konsentrasi 2 (14 g/kgBB), dan ekstrak etanol daun sirsak konsentrasi 3 (28 g/kgBB). Pengukuran kadar gula darah puasa dilakukan setelah masa adaptasi, setelah diberi aloksan, setelah diberikan ekstrak etanol daun sirsak selama 7 hari dan 14 hari lalu 7 hari setelah pemberhentian perlakuan. Data dianalisis dengan menggunakan uji digunakan uji *repeated* ANOVA dan dilakukan uji *post-hoc* (Bonferroni) hasil penelitian untuk menunjukkan terdapat perbedaan bermakna antarkadar GDP seminggu setelah perlakuan pada subjek penelitian. Simpulan penelitian ini adalah semua konsentrasi ekstrak etanol daun sirsak dapat menurunkan kadar gula darah puasa.

Kata kunci: Aloksan, diabetes melitus, ekstrak etanol daun sirsak, metformin

Soursop Leaf Ethanol Extract (*Annona muricata*) Potential as Therapeutic Agent for Hyperglycemia in Alloxane-Induced Mice

Abstract

The cost of diabetes melitus treatment is expensive. Soursop leaves have chemical flavonoids that stimulate insulin secretion, improve repair or proliferation of β -cells and increase the effects of insulin so that it can be an alternative treatment of diabetes mellitus. This study aims to determine the effect of ethanol extract of soursop leaves (*Annona muricata*) to blood glucose level in mice of hyperglycemic model due to alloxan induction. This research is an experimental quantitative research with observational method and using a complete randomized design. The subjects of the research were 30 male swiss webster mice divided into 6 groups, which are normal group, negative control, positive control of metformin (1.3 mg/kgBW), ethanol extract of soursop leaves concentration 1 (7 g/kgBB), ethanol extract of soursop leaves concentration 2 (14 g/kgBB), and ethanol extract of soursop leaves concentration 3 (28 g/kgBB). The measurements of fasting blood glucose level were carried out after adaptation period, after the alloxan is given, after the ethanol extract of soursop leaves is given for 7 days and 14 days, then 7 days after the termination of the treatment. Data were analyzed by using repeated ANOVA test and post-hoc (Bonferroni) test. The result shows significant difference between GDP levels a week after the treatment on the research subject. The entire doses of ethanol extract of soursop leaves can decrease fasting blood glucose level.

Key words: Alloxan, diabetes mellitus, ethanol extract of soursop leaves, metformin

Korespondensi: Bakti Gumelar. Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung. Jl. Tamansari No. 22, Bandung, Indonesia. Telepon: (022) 4203368. Faksimile: (022) 4231213. E-mail: baktigumelar5@gmail.com

Pendahuluan

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit kronis yang disebabkan karena tubuh tidak bisa menghasilkan insulin atau tubuh hanya bisa sedikit menghasilkan insulin tapi tubuh tidak bisa menggunakannya secara efektif, Diabetes menyebabkan 1,5 juta kematian pada tahun 2012. Peningkatan kadar gula darah optimal menyebabkan 2,2 juta kematian tambahan, dengan meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular dan lainnya. Empat puluh tiga persen dari 3,7 juta kematian ini terjadi sebelum usia 70 tahun. Survei Internasional diabetes federation (IDF) tahun 2015 Indonesia berada di urutan ke 7 penderita diabetes tertinggi di dunia dengan jumlah 10 juta penderita dan di perkirakan pada tahun 2040 Indonesia akan naik menjadi urutan ke 6 dengan jumlah 16,2 juta penderita.¹ Diabetes melitus terbagi menjadi dua tipe yaitu DM tipe 1 dan DM tipe 2, keduanya menyebabkan adanya keabnormalan proses keseimbangan glukosa pada tubuh.

Biaya pengobatan DM sangat mahal, apalagi penderita DM terus menerus berobat supaya tidak terjadi komplikasi-komplikasi atau paling tidak memperlambat komplikasi yang sangat merugikan kehidupan penderita DM, oleh sebab itu penderita DM harus dideteksi sedini mungkin supaya komplikasi dapat diperlambat.³

Antioksidan adalah substansi nutrisi maupun non-nutrisi yang terkandung dalam bahan pangan, yang mampu mencegah atau memperlambat terjadinya kerusakan oksidatif dalam tubuh, kejadian penyakit seperti CHD (*Cardiovascular Heart Disease*), degenerasi macular, diabetes, kanker dan lain-lain dipicu kerusakan oksidatif. Antioksidan bekerja sebagai *free radical scavengers*, mencegah dan memperbaiki kerusakan yang disebabkan radikal bebas.⁴ Salah satu tanaman yang dijadikan sebagai sumber antioksidan yaitu ekstrak daun sirsak (*Annona muricata*).⁵

Semua bagian dari pohon sirsak bisa digunakan sebagai obat tradisional terhadap berbagai penyakit manusia. Buahnya bisa digunakan sebagai obat alami untuk reumatik nyeri, neuralgia, arthritis, diare, disentri, demam, malaria, parasit, reumatik, bergegas kulit dan juga dimakan untuk meningkatkan produksi ASI setelah melahirkan. Daunnya digunakan untuk mengobati sistitis, diabetes, sakit kepala dan insomnia. Selain itu, administrasi internal

rebusan daun ini diyakini menunjukkan efek anti-reumatik dan neuralgik, sedangkan daun dimasak topikal digunakan untuk mengobati abses dan reumatik.⁶ Pada penelitian yang dilakukan sebelumnya daun sirsak dengan dosis pemberian memiliki efek hipoglikemik diduga disebabkan oleh flavonoid yang merangsang sekresi insulin, meningkatkan perbaikan atau proliferasi β -sel dan meningkatkan efek dari insulin.⁷

Penelitian ini dilaksanakan untuk mengetahui potensi ekstrak etanol daun sirsak terhadap penurunan glukosa darah puasa pada mencit model hiperglikemik akibat diinduksi aloksan.

Metode

Jenis penelitian ini merupakan suatu penelitian eksperimental laboratoris dengan menggunakan rancangan acak lengkap (RAL). Subjek penelitian ini adalah mencit jantan galur swiss webster. Bahan penelitian ini adalah daun sirsak dari perkebunan manako Lembang Jawa Barat.

Pembuatan ekstrak etanol daun sirsak dilakukan di Laboratorium Farmakologi Klinik-RSUP Dr. Hasan Sadikin, Bandung. Dosis ekstrak etanol daun sirsak dibagi dalam satu kali pemberian dalam sehari dan diberikan selama 14 hari. Dosis pemberian aloksan yang digunakan pada hewan coba adalah 125 mg/kgBB. Aloksan disuntik secara intraperitoneal dengan dosis tunggal dan efek hiperglikemik akan muncul setelah 72 jam. Pemeriksaan kadar glukosa darah menggunakan metode enzimatik.

Dosis ekstrak daun sirsak (*Annona muricata*) pada tikus 100 g/kgBB,⁸ untuk penelitian ini melalui rumus Laurence-Bacharach maka didapatkan dosis yang dipergunakan pada mencit adalah sebagai berikut perlakuan 1 7 g/kgBB, perlakuan 2 14 g/kgBB dan perlakuan 3 28 g/kgBB.

Dosis metformin yang digunakan pada manusia 500 mg/kgBB,² untuk penelitian ini melalui rumus Laurence-Bacharach maka didapatkan dosis yang dipergunakan pada mencit adalah sebagai berikut:

$$500 \times 0,0026 = 1,3 \text{ mg/kgBB}$$

Hewan coba dibagi ke dalam enam kelompok untuk di adaptasikan selama 7 hari dengan pakan standar setelah 7 hari diukur GDP1.

Tahap selanjutnya hewan coba dibagi kedalam tiga kelompok: kelompok normal, kelompok control dan kelompok perlakuan: kelompok

normal yaitu kelompok 1 (hanya diberi air dan pakan standar). Kelompok kontrol dibagi dalam dua kelompok yaitu kelompok 2 dan 3 masing-masing diinduksi aloksan dosis 125 mg/kgBB dan kelompok perlakuan dibagi ke dalam tiga kelompok yaitu kelompok 4, 5 dan 6 masing-masing diinduksi aloksan untuk menimbulkan efek hiperglikemik lalu diukur GDP2.

Tahap selanjutnya kelompok 3 di beri air, makanan standar dan metformin 1,3 mg/kgBB dibagi dalam 1 kali pemberian dan diberikan selama 14 hari, kelompok 4 di beri air, makanan standar an ekstrak etanol daun sirsak 7 g/kgBB dibagi dalam 1 kali pemberian dan diberikan selama 14 hari. Kelompok 5 di beri air, makanan standard an ekstrak etanol daun sirsak 14 g/kgBB dibagi dalam 1 kali pemberian dan diberikan selama 14 hari. Kelompok 6 di beri air, makanan standar dan ekstrak etanol daun sirsak 28 g/kgBB dibagi dalam 1 kali pemberian dan diberikan selama 14 hari. Pada hari 7 dan 14 setelah pemberian metformin dan ekstrak etanol daun sirsak seluruh kelompok mencit diambil sampel darah vena dari ekor lalu lakukan pengukuran glukosa darah puasa (GDP3 dan GDP4) lalu setelahnya perlakuan di hentikan dan seluruh kelompok diberi air dan pakan standar selama 7 hari pada hari ke 7 kembali di lakukan pengukuran glukosa darah puasa (GDP5). Aspek etik penelitian ini telah mendapatkan pembahasan sebagaimana seharusnya.

Semua data yang diperoleh dinilai terlebih dahulu normalitas menggunakan uji Shapiro-Wilk

test selanjutnya diuji analisis parametrik dengan menggunakan *repeated analysis of variance* (ANOVA) untuk pengukuran pada sampel yang berpasangan pada tingkat kepercayaan 95%. Bila hasil *repeated* ANOVA menghasilkan $p < 0,05$, berarti menunjukkan perbedaan yang bermakna maka selanjutnya dilakukan analisis *post-hoc* untuk mengetahui kelompok mana saja yang mempunyai perbedaan bermakna. Uji statistik penelitian ini menggunakan program *statistical product and service solutions* (SPSS).

Hasil

Penelitian mengenai efek ekstrak etanol daun sirsak terhadap penurunan kadar glukosa darah puasa telah dilakukan pada 30 ekor mencit jantan galur Swiss Webster. Kelompok penelitian terbagi atas 6 (enam) kelompok, yaitu kelompok 1 (normal), kelompok 2 (kontrol negatif), kelompok 3 (kontrol positif) yang diberi metformin 1,3 mg/kgBB, kelompok 4 yang diberi ekstrak etanol daun sirsak 7 g/kgBB. Kelompok 5 yang diberi ekstrak etanol daun sirsak 14 g/kgBB dan kelompok 6 yang diberi ekstrak etanol daun sirsak 28 g/kgBB. Hasil pengukuran kadar GDP mencit pada masa akhir adaptasi, setelah diinduksi, hari ke 7, 14 perlakuan dan 7 hari setelah pemberhentian perilaku dapat dilihat pada Tabel 1.

Berdasarkan Tabel 1, pada kelompok 3, 4, 5, dan 6 terjadi penurunan kadar GDP3. Efek metformin dan ekstrak etanol daun sirsak terhadap penurunan kadar glukosa darah puasa

Tabel 1 Kadar GDP1, GDP2, GDP3, GDP4, GDP5 Rata-rata

Kelompok Perlakuan	Kadar GDP Rata-rata (mg/dl)				
	GDP1	GDP2	GDP3	GDP4	GDP5
1	95.75 (+4.03)	91.25 (+6.99)	90(+30.19)	111.5(+13.02)	103.5 (+5.06)
2	111.25 (+3,77)	381 (+219.83)	616 (+168)	96.5 ((+69.49)	128 (+21.08)
3	83,5 (+8,10)	276.5(+26.60)	171 (+35.93)	117.75 (+21.51)	105.75(+12.89)
4	91,.25(+20.27)	364 (+105.53)	149 (+55.11)	98.25(+17.75)	111.75(+19.31)
5	106.25 (+8.30)	341.75(+162.98)	98.25 (+17.86)	101(+25.57)	98.25(+7.63)
6	95.25(+11.81)	324.25 (+55.05)	116.5 (+35.15)	166(+92.78)	128(+28.76)

Keterangan: Kelompok 1 (kontrol normal): diet biasa, Kelompok 2 (kontrol negatif): aloksan monohidrat (+), Kelompok 3 (kontrol positif): aloksan monohidrat (+), metformin 3,5 g/kgBB, Kelompok 4 (konsentrasi 1): aloksan monohidrat (+), ekstrak etanol daun sirsak dengan konsentrasi 7 g/kgBB, Kelompok 5 (konsentrasi 2): aloksan monohidrat (+), ekstrak etanol daun sirsak dengan konsentrasi 14 g/kgBB, Kelompok 6 (konsentrasi 3): aloksan monohidrat (+), ekstrak etanol daun sirsak dengan konsentrasi 28 g/kgBB, GDP1: Kadar GDP setelah masa adaptasi, GDP2: Kadar GDP setelah induksi aloksan, GDP3: Kadar GDP setelah 7 hari perlakuan, GDP4: Kadar GDP setelah 14 hari perlakuan, GDP5: Kadar GDP setelah 7 hari pemberhentian perlakuan

Tabel 2 Perbedaan Nilai p Beda Rata-rata dalam Setiap Kelompok dari Waktu ke Waktu

Kelompok	GDP1	GDP2	GDP3	GDP4	GDP5
1	0.15		0.19		
		0.95		0.15	
2	0.04*		0.02*		
		0.31		0.43	
3	0.00*		0.02*		
		0.00*		0.44	
4	0.01*		0.22		
		0.02*		0.17	
5	0.07		0.90		
		0.07		0.83	
6	0.00*		0.26		
		0.00*		0.33	

Keterangan: *Uji *Repeated ANOVA* ($p < 0,05$: berbeda bermakna), GDP1: Kadar GDP setelah masa adaptasi, GDP2: Kadar GDP setelah induksi aloksan, GDP3: Kadar GDP setelah 7 hari perlakuan, GDP4: Kadar GDP setelah 14 hari perlakuan, GDP5: Kadar GDP setelah 7 hari pemberhentian perlakuan

dapat dilihat melalui perbedaan nilai p beda rerata dalam setiap kelompok dari waktu ke waktu yang terlihat pada Tabel 2.

Tabel 3 memperlihatkan bahwa pemberian ekstrak etanol daun sirsak mampu memberikan

Tabel 3 Perbandingan Selisih GDP2 dan GDP3

Kelompok	GDP2	GDP3	GDP2 – GDP3	p
1	91.25	90	1.25	0.95
2	381	616	-235	0,31
3	276,5	171	105,5	0,00
4	364	149	215	0.02
5	341,75	98,25	243,5	0,07
6	342,25	116,5	207,75	0,00
4		0.22		
	0.02*		0.17	
5		0.90		
	0.07		0.83	
6		0.26		
	0.00*		0.33	

Keterangan: *Uji *Repeated ANOVA* ($p < 0,05$: berbeda bermakna), GDP1: Kadar GDP setelah masa adaptasi, GDP2: Kadar GDP setelah induksi aloksan, GDP3: Kadar GDP setelah 7 hari perlakuan, GDP4: Kadar GDP setelah 14 hari perlakuan, GDP5: Kadar GDP setelah 7 hari pemberhentian perlakuan

Tabel 4 Perbandingan Selisih GDP2 dan GDP3

Selisih Antarkelompok	Selisih	p
2-1	-236.251	1.000
2-3	-340,5	0.000
2-4	-450	0.001
2-5	-478	0.037
2-6	-442,5	0,002

Keterangan: *Uji Bonferoni ($p < 0,05$: berbeda bermakna), Kelompok 1 (kontrol normal): diet biasa, Kelompok 2 (kontrol negatif): aloksan monohidrat (+), Kelompok 3 (kontrol positif): aloksan monohidrat (+), metformin 1,3 mg/kgBB, Kelompok 4 (konsentrasi 1): aloksan monohidrat (+), ekstrak etanol daun sirsak dengan konsentrasi 7 g/kgBB, Kelompok 5 (konsentrasi 2): aloksan monohidrat (+), ekstrak etanol daun sirsak dengan 14 g/kgBB, Kelompok 6 (konsentrasi 3): aloksan monohidrat (+), ekstrak etanol daun sirsak dengan konsentrasi 28 g/kgBB

efek terhadap penurunan kadar glukosa darah puasa pada mencit model hiperglikemik di mana p pada beda rerata GDP2 dan GDP3 dari hampir kelompok yang di beri perlakuan $p < 0,05$. Analisis statistik kemudian dilanjutkan dengan menggunakan uji *post-hoc* Bonferroni pada perbandingan selisih GDP2 dan GDP3 di Tabel 4.

Berdasarkan uji *post-hoc* Bonferroni perbandingan selisih GDP2 dan GDP3 pada kelompok 2 dan 3, 2 dan 4, 2 dan 5 dan 2 dan 6 menunjukkan signifikansi 0,000; 0,001; 0,037; dan 0,002. Hal ini menandakan perbedaan bermakna antara kelompok 2 dan 3, 2 dan 4, 2 dan 5 dan 2 dan 6. Ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol daun sirsak pada kelompok 4 (7 mg/kgBB), kelompok 5 (14 mg/kgBB) dan kelompok 6 (28 mg/kgBB) menurunkan glukosa darah puasa pada 7 hari setelah dilakukan perlakuan.

Pembahasan

Manfaat pemberian ekstrak etanol daun sirsak dapat dilihat pada hari ke-7 perlakuan. Kadar glukosa darah puasa rata-rata hari ke-7 perlakuan pada kelompok 4, 5, dan 6 yang diberi ekstrak etanol daun sirsak dengan dosis berbeda memiliki kadar GDP lebih kecil dibanding dengan kelompok 2 (kontrol negatif) yang diberi diet biasa dan GDP yang hampir sama dibanding dengan kelompok 3 (kontrol positif) yang diberi metformin. Penelitian mengenai efek penurunan kadar glukosa darah puasa telah dilaksanakan Adeyemi dkk.⁷, penelitiannya mempergunakan ekstrak metanol daun sirsak sebagai sediaan uji. Pada penelitian tersebut, ekstrak metanol

daun sirsak mampu menurunkan kadar glukosa darah puasa pada mencit model hiperglikemik. Hal ini memperkuat dugaan bahwa zat yang terdapat pada daun sirsak memiliki aktivitas hipoglikemik. Penurunan glukosa darah diduga oleh karena daun sirsak terdapat flavonoid, flavonoid yang merangsang sekresi insulin, meningkatkan perbaikan atau proliferasi β -sel dan meningkatkan efek dari insulin.

Pada penelitian ini dilakukan pengukuran glukosa darah puasa pada hari ke-7, 14 setelah perlakuan dan 7 hari setelah pemberhentian. Berdasarkan kadar glukosa darah puasa rata-rata pada hari ke 7, 14 perlakuan dan setelah pemberhentian perlakuan lalu analisis statistik menggunakan uji repeated ANOVA dan uji *post-hoc* Bonferoni diketahui bahwa konsentrasi ekstrak etanol daun sirsak dengan dosis 7 g/kgBB, 14 g/kgBB dan 28 g/kgBB menurunkan glukosa darah puasa pada hari ke-7 dan memiliki efek sama seperti metformin penurunan glukosa darah puasa diduga karena flavonoid sudah mulai memberikan efek penurunan GDP.

Simpulan

Pemberian ekstrak etanol daun sirsak dengan rentang dosis 7 g/kgBB sampai 28 mg/kgBB selama 7 hari mampu menurunkan kadar glukosa darah puasa pada mencit model hiperglikemik. Daun sirsak dapat dikembangkan sebagai salah satu terapi alternatif untuk pengobatan diabetes melitus di masyarakat setelah melalui pengujian lebih lanjut, terutama mengenai toksisitas dan uji klinik.

Ucapan Terima kasih

Ucapan terima kasih kami ucapkan kepada Laboratorium Farmakologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran (FK Unpad)

dan segenap pihak terkait lainnya yang telah memberi dukungan sehingga penelitian ini dapat terlaksana.

Daftar Pustaka

1. Diabetes. seventh ed.; 2015. doi:10.1289/image.ehp.v119.i03.
2. Jameson LFBKHL. Harrison's Principles of Internal Medicine. seventeenth.; 2009. doi:10.1036/0071466339.
3. PAPDI. Berita Papdi : Menenal Diabetes Melitus (DM). http://www.pbpapdi.org/papdi.php?pb=detil_berita&kd_berita=20. Accessed diunduh 13 februari 2017.
4. Winarsy H. Antioksidan Dan Radikal Bebas.; 2007.
5. Muthu S, Durairaj B. Evaluation of antioxidant and free radical scavenging activity of *Annona muricata*. Eur J Exp Biol. 2015;5(3):39-45.
6. Moghadamtousi SZ, Fadaeinasab M, Nikzad S, Mohan G, Ali HM, Kadir HA. *Annona muricata* (Annonaceae): A review of its traditional uses, isolated acetogenins and biological activities. Int J Mol Sci. 2015;16(7):15625-15658. doi:10.3390/ijms160715625.
7. Adeyemi DO, Komolafe OA, Adewole OS, Obuotor EM, Adenowo TK. Anti hyperglycemic activities of *Annona muricata* (Linn). African J Tradit Complement Altern Med AJTCAM. 2008;6(1):62-69. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20162043>. diunduh 12 februari 2017.
8. Rohilla A, Ali S. Alloxan Induced Diabetes : Mechanisms and Effects. 2012;3(2):819-823.
9. Yuniarti L, Sastramihardja HS, Purbaningsih W, Tejasari M, Respati T, Hestu E, Adithya A. Soursop effect in cervical cancer apoptosys mechanism. GMHC. 2014;2(1):6-14.