

PENGARUH PEMBERIAN SARI BUAH MENGGKUDU (*Morinda citrifolia* Linn.) TERHADAP GLIBENKLAMID DALAM MENURUNKAN KADAR GLUKOSA DARAH TIKUS PUTIH JANTAN YANG DIBUAT DIABETES

Santi Purna Sari, Abdul Mun'im, Sri Wulandah Fitriani
Fakultas Farmasi, Universitas Indonesia
Kampus Baru UI, Depok, 16424

ABSTRACT

*Drug interactions can occur in the use of two or more drugs simultaneously, including the use of synthetic drug with herbal medicine. Combination of glibenclamide with noni juice (*Morinda citrifolia* Linn.) often used by diabetic patient to decrease their blood glucose level. The aim of this research was to know the interaction between glibenclamide and noni juice administration on blood glucose level. This research used 24 Sprague-Dawley male rats which were divided into 6 groups. Before the experiment, the rats were first induced by alloxan, except group 1, which was the normal control. Group 2 was the control of diabetic without given any drugs. Group 3 and 4 were the control of glibenclamide (0.9 mg/200 g body weight of rat) and of noni juice (2.5 ml/200 g body weight of rat) respectively. Group 5 and 6 were the interaction test group which were given glibenclamide (0.9 mg/200 g body weight rat) and noni juice (2.5 ml or 5.0 ml/200 g body weight of rat) with an hour interval. The blood glucose level was measured by using spectrophotometer with o-toluidine as reagent. The result of this research shows that noni juice at a dose 5.0 ml/200 g body weight rat was able to increased the reduction of blood glucose levels by glibenclamide after two weeks administration.*

Keywords : *Alloxan, Diabetes Mellitus, Glibenclamide, Herb-Drug Interaction, Morinda citrifolia Linn.*

ABSTRAK

Interaksi obat dapat terjadi pada penggunaan dua atau lebih obat secara bersamaan, termasuk penggunaan obat sintetik dengan obat herbal. Kombinasi glibenklamid dengan sari buah mengkudu seringkali digunakan pasien diabetes melitus untuk pemeliharaan kadar glukosa darah yang lebih baik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian sari buah mengkudu terhadap glibenklamid dalam menurunkan kadar glukosa darah tikus putih jantan yang dibuat diabetes. Penelitian ini menggunakan 24 ekor tikus putih jantan galur Sprague-Dawley yang terbagi dalam 6 kelompok. Sebelum diberi

Corresponding author: santi_p2000@yahoo.com

perlakuan, hewan uji dibuat diabetes dengan diinduksi aloksan (32 mg/200 g bb tikus) terlebih dahulu, kecuali kelompok 1 yang merupakan kontrol normal. Kelompok 2 merupakan kontrol diabetes yang tidak diberikan bahan uji. Kelompok 3 dan 4 adalah kelompok kontrol tunggal dari masing-masing bahan uji, yaitu glibenklamid (0,9 mg/200 g bb tikus) dan sari buah mengkudu (2,5 ml/200 g bb tikus). Kelompok 5 dan 6 adalah kelompok uji interaksi glibenklamid (0,9 mg/200 g bb tikus) dengan sari buah mengkudu (2,5 ml atau 5,0 ml/200 g bb tikus) dengan selang waktu pemberian satu jam. Kadar glukosa darah ditentukan menggunakan metode spektrofotometri dengan pereaksi o-toluidin. Hasil penelitian menunjukkan bahwa sari buah mengkudu dengan dosis 5,0 ml/200 g bb tikus dapat meningkatkan penurunan kadar glukosa darah oleh glibenklamid setelah dua minggu pemberian.

Kata Kunci: Aloksan, Diabetes Melitus, Glibenklamid, Interaksi Obat-Herbal, *Morinda citrifolia* Linn.

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) atau yang biasa dikenal sebagai penyakit kencing manis menjadi salah satu masalah kesehatan bagi masyarakat Indonesia setiap tahunnya. Pada tahun 2000 dilaporkan terdapat 8,4 juta jiwa penderita diabetes. Jumlah ini diprediksi akan mencapai 21,3 juta jiwa dan menduduki peringkat keempat dunia setelah India, China, dan Amerika Serikat pada tahun 2030 (Wild, Roglic, Green, Sicree, & King, 2004).

Penyakit kronis yang ditandai oleh tingginya kadar glukosa darah disertai gangguan metabolisme karbohidrat, lipid, dan protein ini tidak menyebabkan kematian secara langsung, tetapi dapat menyebabkan berbagai komplikasi bila pengelolaannya tidak tepat (WHO, 1999). Komplikasi dapat terjadi pada mikrovaskular, makrovaskular, dan neuropati yang tak jarang menyebabkan kematian (Triplitt, Reasner, & Isley, 2005). Untuk itu, pasien DM diharuskan mengendalikan kadar glukosa darahnya melalui diet, olahraga, penggunaan insulin ekso-gen, dan/atau mengkonsumsi obat anti-

diabetik oral dalam jangka waktu yang lama (Departemen Kesehatan RI, 2005).

Salah satu obat antidiabetik oral yang sering digunakan adalah glibenklamid. Antidiabetik oral golongan sulfonilurea ini bekerja merangsang sel β pankreas untuk mensekresi lebih banyak insulin. Meskipun waktu paruhnya pendek, glibenklamid memberikan efek hipoglikemik yang panjang, yaitu 12-24 jam sehingga cukup diberikan satu kali sehari (Suherman, 2007).

Untuk pengendalian kadar glukosa darah yang lebih baik, seringkali pasien berinisiatif mengkombinasi antidiabetik oral yang diresepkan dokter dengan obat herbal (Wibudi, Kiranadi, Manalu, Winarto, & Suyono, 2008). Penggunaan obat herbal dianggap aman dan tidak memiliki efek samping sehingga seringkali pasien mengkombinasikannya tanpa berkonsultasi terlebih dahulu kepada dokter (Colalto, 2010). Padahal, menggunakan lebih dari satu jenis obat berpotensi menimbulkan interaksi, termasuk mengkombinasikan obat sintetis dengan obat herbal (Setiawati, 2007).

Salah satu obat herbal yang terbukti efektif sebagai antidiabetes adalah sari buah mengkudu (*Morinda citrifolia*). Pemberian sari buah mengkudu pada dosis 2 ml/200 g bb tikus sebanyak dua kali sehari selama 20 hari terbukti dapat menurunkan kadar glukosa darah tikus yang diinduksi streptozotosin hingga mencapai 150 mg/dl. Hal ini diperkirakan karena kandungan saponin dan rutin di dalam sari buah mengkudu bekerja merangsang sekresi insulin dari sel β pankreas (Nayak, Marshall, Isitor, & Adogwa, 2010). Hasil penelitian lain memperkuat dugaan tersebut, dilaporkan adanya peningkatan kadar insulin pada hewan uji yang diberikan sari buah mengkudu (Rao, 2008). Selain itu, penelitian lain menyebutkan bahwa sari buah mengkudu memiliki pengaruh yang sebanding dengan glibenklamid dalam menurunkan kadar glukosa darah (Nuraini, 2001).

Penggunaan glibenklamid yang dikombinasikan dengan sari buah mengkudu dalam jangka waktu yang lama diduga dapat memperbesar resiko terjadinya hipoglikemia. Gejala-gejala terjadinya hipoglikemia adalah lapar, lemas, gemetar, sakit kepala, berkeringat dingin, detak jantung meningkat, hingga kejang. Hipoglikemia merupakan komplikasi akut DM yang paling berbahaya karena dapat mengakibatkan koma, kerusakan otak, atau bahkan kematian bila tidak cepat diatasi (Departemen Kesehatan RI, 2005). Berdasarkan uraian tersebut, perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui ada tidaknya interaksi pada penggunaan sari buah mengkudu oleh penderita DM yang mengkonsumsi glibenklamid dalam pengobatannya.

Penelitian ini bertujuan untuk mengeta-

hui pengaruh pemberian sari buah mengkudu (*Morinda citrifolia* Linn.) terhadap glibenklamid dalam menurunkan kadar glukosa darah tikus putih jantan yang dibuat diabetes.

METODE

Alat

Alat-alat yang digunakan pada penelitian ini adalah sonde oral, jarum dan alat suntik (Terumo), timbangan analitik (Ohaus), timbangan hewan (And), juicer (Sanyo), mikrotube, mikropipet (Socorex), spektrofotometer UV-Vis double-beam (Shimadzu UV-1601), vortex, pisau bedah (Braun), dan alat-alat gelas.

Bahan

Hewan uji yang digunakan pada penelitian ini adalah tikus putih jantan galur Sprague Dawley berumur kurang lebih 3 bulan dengan berat badan 180-250 g. Hewan uji diperoleh dari Bagian Non Ruminansia dan Satwa Harapan Fakultas Peternakan Institut Pertanian Bogor.

Bahan uji yang digunakan adalah sari buah mengkudu (*Morinda citrifolia* Linn.). Buah diperoleh dari kawasan Kampus UI, Depok yang dikumpulkan pada bulan April-Mei 2011 dengan kriteria buah belum matang, berwarna hijau keputihan, dan daging buah masih terasa keras. Determinasi tanaman mengkudu dilakukan di Pusat Penelitian Biologi Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia (LIPI) Bogor. Bahan uji lainnya adalah serbuk glibenklamid yang diperoleh dari PT. Mersifarma Tirmaku Mercusuaana.

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah alkohol 70% (PT. Ja-

karta), aloksan monohidrat (Sigma), asam asetat glasial (Mallinckrodt), asam benzoat (Merck), asam trikloroasetat (Merck), CMC (didistribusikan oleh PT. Brataco), glukosa anhidrat, heparin (PT. Pratapa Nirmala), larutan NaCl 0,9% (Otsuka), tiourea (Merck), dan o-toluidin (Merck).

Prosedur Kerja

Persiapan bahan dan hewan uji

Untuk menyiapkan sari buah mengkudu, buah yang telah dipetik didiamkan di bawah sinar matahari selama ±12 jam hingga kulit buah berwarna putih dan daging buah menjadi sedikit lunak. Kemudian buah dicuci dengan air hangat untuk menghilangkan jamur dan menghambat pertumbuhan mikroba yang peka terhadap panas (Nayak, Marshall, Isitor, & Adogwa, 2010). Buah diiris setebal 0,5 - 1 cm, lalu dimasukkan ke dalam juicer. Sari buah yang terbentuk ditampung dalam wadah terpisah. Penetapan dosis sari buah mengkudu dibuat sesuai dengan hasil penelitian sebelumnya, yaitu 2,5 ml/200 g bb

tikus dan 5,0 ml/200 g bb tikus (Nuraini, 2001).

Glibenklamid diberikan sesuai dosis efektif pada manusia (5 mg/hari) yang dikonversi berdasarkan rumus konversi Paget dan Barnes, sehingga dosis yang digunakan adalah 0,9 mg/200 g bb tikus.

Sebelum dilakukan penelitian, tikus diaklimatisasi terlebih dahulu selama 14 hari agar dapat menyesuaikan diri dengan kondisi lingkungan baru. Selama aklimatisasi, tikus diberi makanan dan minuman yang sama secara teratur setiap harinya. Pada tahap ini dilakukan pengamatan terhadap keadaan umum dan berat badan tikus secara rutin. Tikus yang diikutsertakan harus sehat dengan tanda-tanda mata jernih, bulu tidak berdiri, dan berwarna putih bersih, pertumbuhannya normal, suhu tubuh normal, dan tidak memperlihatkan kelainan berarti pada fesusnya (Departemen Kesehatan RI, 1979).

Tikus yang telah dipilih dikelompokkan secara acak menjadi enam kelompok perlakuan. Penentuan jumlah tikus tiap kelompok (n=4) dihitung berdasarkan

Tabel 1. Pembagian kelompok hewan uji

Nama Kelompok	Perlakuan	Jumlah Tikus (ekor)
KN	Kontrol normal, diberi CMC 0,5% (1 ml/200 g bb tikus)	4
KD	Kontrol perlakuan, dibuat diabetes dan diberi CMC 0,5% (1 ml/200 g bb tikus).	4
KG	Kontrol pembanding, dibuat diabetes dan diberi glibenklamid (0,9 mg/200 g bb tikus).	4
KM	Kontrol pembanding, dibuat diabetes dan diberi sari buah mengkudu (2,5 ml/200 g bb tikus)	4
ID1	Dibuat diabetes, kemudian diberi glibenklamid (0,9 mg/200 g bb tikus) dan sari buah mengkudu (2,5 ml/200 g bb tikus).	4
ID2	Dibuat diabetes, kemudian diberi glibenklamid (0,9 mg/200 g bb tikus) dan sari buah mengkudu (5,0 ml/200 g bb tikus).	4

Keterangan: KN: Kontrol Normal; KD: Kontrol Diabetes; KG: Kontrol Glibenklamid; KM: Kontrol Mengkudu; ID1: Interaksi Dosis 1; ID2: Interaksi Dosis 2

rumus empiris F0ederer sebagai berikut: $(n - 1)(t - 1) \geq 15$, dimana n menunjukkan jumlah ulangan minimal dari tiap perlakuan dan t menunjukkan jumlah perlakuan (Jusman & Halim, 2009). Pada penelitian ini, digunakan empat kelompok kontrol, yaitu kontrol normal, kontrol perlakuan, dan dua kelompok kontrol pembanding (Tabel 1.).

Induksi Diabetes pada Tikus

Sebelum diinduksi aloksan, hewan uji dipuaskan terlebih dahulu selama 8-12 jam namun tetap diberikan air minum. Pengukuran kadar glukosa darah puasa dilakukan untuk mengetahui kadar glukosa darah hewan uji sebelum diinduksi aloksan. Setelah itu, larutan aloksan monohidrat disuntikkan secara intraperitoneal dengan dosis 32 mg/200 g bb tikus pada kelompok KD, KG, KM, ID1, dan ID2. Setelah penyuntikan, tikus diberi makan dan minum seperti biasa (Yayasan Pengembangan Obat Bahan Alam Phyto Medica, 1993). Selanjutnya kadar glukosa darah diukur kembali pada hari ke-3 setelah induksi. Parameter keberhasilan penginduksian ialah kenaikan kadar glukosa darah puasa yang melebihi 150 mg/dL (Jain et al., 2010).

Pada hari ke-8 setelah induksi aloksan, bahan uji mulai diberikan sesuai perlakuan masing-masing kelompok seperti tertera pada Tabel 1. Untuk kelompok ID1 dan ID2, suspensi glibenklamid diberikan terlebih dahulu kemudian diikuti pemberian sari buah mengkudu satu jam setelahnya. Pemberian bahan uji dilakukan setiap hari dan pengamatan berlangsung selama 29 hari setelah induksi aloksan atau selama tiga minggu pemberian ba-

han uji.

Pengambilan Sampel

Sampel darah tikus diambil melalui ekor. Heparin digunakan sebagai antiokagulan. Kemudian darah disentrifugasi selama lima menit dengan kecepatan putaran 7000 rpm. Plasma darah dipisahkan dan disimpan di dalam lemari pendingin pada suhu 0-10oC.

Pengambilan sampel darah dilakukan pada tiga titik, yaitu sebelum pemberian bahan uji, jam ke-2 (T2), dan jam ke-4 (T4). Pada tiap kali pengukuran kadar glukosa darah sebelum pemberian bahan uji, tikus harus dipuaskan selama 10-12 jam terlebih dahulu untuk meminimalisir pengaruh zat-zat yang terkandung dalam makanan yang mungkin dapat mempengaruhi hasil penelitian. Pengambilan sampel darah dilakukan pada hari ke-1 (H1), hari ke-8 (H8), hari ke-15 (H15), dan hari ke-22 (H22) pemberian bahan uji.

Penetapan Kadar Glukosa Darah

Untuk menetapkan kadar glukosa sampel, sebanyak 1,0 ml larutan TCA 10% b/v ditambahkan ke dalam 0.1 ml plasma darah. Campuran disentrifuge dengan kecepatan 7000 rpm selama 5 menit. Selanjutnya 1,0 ml supernatan diambil dan ditambahkan dengan 4,0 ml pereaksi o-toluidin dalam tabung reaksi. Tabung reaksi dipanaskan di dalam penangas air bersuhu 100oC selama 10 menit, lalu didinginkan dalam beaker berisi air dingin selama 3 menit. Serapan diukur menggunakan spektrofotometer pada panjang gelombang maksimum. Hasil serapan kemudian dimasukkan ke dalam perhitungan sebagai berikut:

Kadar Glukosa Darah = $At/As \times 100$ mg/dL

Keterangan: At = serapan larutan uji

As = serapan larutan baku (larutan glukosa-standar)

Sebagai standar digunakan 0,1 ml larutan glukosa standar, sedangkan sebagai blangko digunakan 0,1 ml aquadest sebagai pengganti 0,1 ml sampel plasma darah. Setelah dipanaskan, larutan standar akan mengalami perubahan warna menjadi biru-hijau, sedangkan larutan blangko tidak mengalami perubahan warna apapun.

Hasil perhitungan kadar glukosa darah selama 22 hari pengamatan diolah secara statistik menggunakan SPSS. Analisis yang digunakan adalah uji distribusi normal (uji Shapiro-Wilk) dan uji homogenitas (uji Levene). Jika data yang dinyatakan terdistribusi normal dan homogen, uji dilanjutkan dengan uji analisis varian satu arah (ANOVA). Jika terdapat perbedaan yang signifikan, maka dilanjutkan dengan uji Beda Nyata Terkecil (BNT). Jika data yang diperoleh dinyatakan tidak terdistribusi normal dan/atau tidak homogen, uji dilanjutkan dengan analisis non parametrik (uji Kruskal-Wallis). Jika terdapat perbedaan yang bermakna, uji dilanjutkan dengan uji Mann-Whitney.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Aloksan adalah senyawa analog glukosa yang bersifat toksik dimana pengubahannya menjadi ion radikal hidroksi dapat mengakibatkan kematian sel β pankreas yang kemudian menghambat sekresi insulin (Frode dan Medeiros, 2007). Pemilihan aloksan sebagai agen penginduksi diabetes dikarenakan kemampuannya untuk membuat hewan uji

terkondisi sama seperti pasien DM. Selain itu, aloksan dapat menimbulkan keadaan hiperglikemia permanen dalam waktu yang cukup singkat, yaitu 2-3 hari setelah induksi (Yayasan Pengembangan Obat Bahan Alam Phyto Medica, 1993). Rentang dosis aloksan yang harus diberikan kepada hewan uji untuk menghasilkan keadaan "diabetes aloksan" sangat sempit. Apabila dosis sedikit lebih besar, hewan uji dapat mengalami toksisitas pada bagian sel tubular ginjal atau bahkan kematian (Lenzen, Tiedge, Jorns, & Munday, 1996).

Sari buah mengkudu dibuat menggunakan buah yang telah matang agar senyawa kimia dalam buah yang bermanfaat sebagai antihiperglikemia berada dalam jumlah optimum. Pematangan buah di pohon umumnya memakan waktu lebih lama dan sulit dipantau. Oleh karena itu, dilakukan pemanasan buah di bawah sinar matahari selama 12 jam untuk mempercepat pematangan. Pematangan tanpa sinar matahari atau diperam tidak dipilih karena dikhawatirkan buah akan menghasilkan alkohol sebagai akibat terjadinya glikolisis anaerob yang dapat mengurangi potensi zat berkhasiat (Heinecke, 1985).

Glibenklamid tidak dapat larut dalam air sehingga diberikan dalam bentuk suspensi menggunakan agen pensuspensi Carboxy Methyl Cellulose (CMC). Alasan pemilihan CMC dikarenakan sistem pencernaan tikus tidak memiliki enzim selulase, maka penggunaan CMC tidak akan berpengaruh pada kadar glukosa darah (Akhtar, Athar, & Yaqub, 1981). Akan tetapi, untuk menghilangkan pengaruh CMC pada hasil percobaan, kelompok kontrol normal dan kontrol diabetes diberikan larutan CMC 0,5% sebagai pengganti bahan uji.

Pengamatan dilakukan selama 22 hari pemberian bahan uji, dengan satu kali pengambilan sampel darah setiap minggunya. Pengambilan sampel darah dilakukan pada tiga titik, yaitu sebelum pemberian bahan uji, jam ke-2 (T2), dan ke-4 (T4) setelah pemberian glibenklamid. Pengambilan sampel darah sebelum perlakuan diperlukan untuk mengetahui efek jangka panjang pemberian bahan uji. Pengambilan sampel darah pada T2 dan T4 ditentukan berdasarkan waktu paruh glibenklamid, diharapkan baik kadar glibenklamid maupun mengkudu di dalam plasma darah berada dalam kadar maksimal. Hal tersebut akan mempermudah pengamatan terjadinya interaksi.

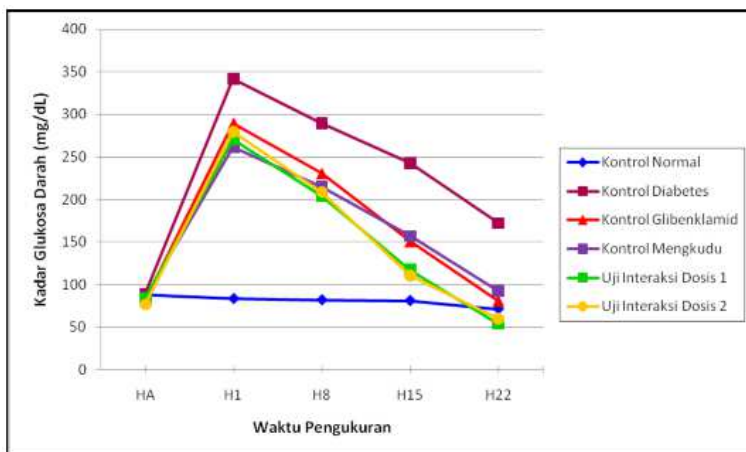
Setelah dipuaskan selama 10-12 jam, dilakukan pengukuran kadar glukosa darah. Berikut adalah hasil pengukuran kadar glukosa darah puasa rata-rata setiap kelompok uji.

Hasil pengukuran kadar glukosa darah puasa rata-rata pra-induksi (HA) mem-

perlihatkan data yang cukup beragam. Hal ini disebabkan karena adanya variasi biologis yang dimiliki tiap tikus sehingga tidak memungkinkan untuk memperoleh kadar glukosa darah puasa yang tepat sama antar tikus yang berbeda. Walaupun demikian, hasil uji statistik menunjukkan bahwa kadar glukosa darah puasa pra-induksi terdistribusi normal, homogen, dan tidak terdapat perbedaan bermakna antar kelompok.

Berdasarkan Gambar 1 Terlihat bahwa terjadi peningkatan kadar glukosa darah pada hari ke-8 setelah induksi aloksan (H1). Hal ini diperkuat dengan hasil uji statistik yang menyatakan bahwa terdapat perbedaan bermakna antara KN dengan semua kelompok. Bila dibandingkan dengan hasil uji statistik kadar glukosa darah puasa pra-induksi, adanya perbedaan bermakna ini menyatakan bahwa aloksan berhasil meningkatkan kadar glukosa darah.

Respon tubuh yang berbeda terhadap



Keterangan: HA: Hari induksi aloksan, H1: Hari pertama pemberian bahan uji; H8: Hari ke-8 pemberian bahan uji, H15: Hari ke-15 pemberian bahan uji, H22: Hari ke-22 pemberian bahan uji.

Gambar 1. Grafik kadar glukosa darah puasa rata-rata setiap kelompok uji

aloksan menghasilkan peningkatan kadar glukosa darah yang berbeda pula (Frode dan Medeiros, 2007). Peningkatan paling tinggi terjadi pada kelompok KD, dapat dilihat pada Gambar 1. Variasi data yang cukup beragam ini juga terlihat dari simpangan masing-masing kelompok yang jauh lebih besar dibandingkan SD kadar glukosa darah puasa pra- induksi. Setelah dilakukan uji statistik, diketahui bahwa peningkatan kadar glukosa darah kelompok KD tidak berbeda bermakna dengan peningkatan kadar glukosa darah kelompok lain yang juga diinduksi aloksan. Dengan demikian, perbedaan respon tubuh terhadap aloksan tidak menimbulkan masalah berarti dalam penelitian ini.

Hasil pengukuran kadar glukosa darah puasa H8 dan H15 menunjukkan adanya penurunan kadar glukosa darah yang cukup signifikan. Hal ini diperkuat dengan hasil uji statistik yang menyatakan bahwa terdapat perbedaan bermakna antara KD dengan semua kelompok dimana sebelumnya tidak ada perbedaan bermakna di antara kelompok yang diinduksi aloksan tersebut. Meski demikian, penurunan yang terjadi belum mampu mengembalikan kadar glukosa darah hewan uji kepada kadar normal. Terbukti dari hasil uji statistik, masih terdapat perbedaan bermakna antara kelompok KN dengan semua kelompok.

Hasil uji statistik kadar glukosa darah puasa H15 menyebutkan adanya perbedaan bermakna antara kelompok ID2 dengan KG dan KM. Hal ini terjadi karena penurunan kadar glukosa darah kelompok ID2 jauh lebih besar dibandingkan kelompok KG dan KM. Kejadian ini memperlihatkan terjadinya interaksi sinergis, dimana efek antihiperqlikemik

yang dihasilkan oleh kelompok kombinasi lebih besar dibandingkan kelompok tunggal masing-masing.

Hal yang sama juga terjadi pada H22. Penurunan kadar glukosa darah puasa kelompok kombinasi jauh lebih besar dibandingkan kelompok tunggal, bahkan ID1 dan ID2 mengalami hipoglikemia. Namun secara statistik, tidak terdapat perbedaan bermakna antara ID1 dan ID2 dengan kelompok KN. Ini dimungkinkan karena simpangan kelompok uji yang terlalu besar.

Perbedaan bermakna juga terjadi diantara kelompok KG dengan KM pada H22. Hal ini menjelaskan bahwa efek penurunan kadar glukosa darah glibenklamid secara jangka panjang lebih besar dibandingkan dengan mengkudu. Hal ini diduga karena kandungan glukosa yang dimiliki mengkudu menjaga agar kadar glukosa darah tetap berada pada rentang normal. Hal ini diperkuat dengan hasil uji statistik yang menyatakan bahwa tidak ada lagi perbedaan bermakna antara kelompok KG dengan KN, sedangkan kelompok KM masih berbeda bermakna dengan kelompok KN.

Penurunan kadar glukosa darah juga didukung oleh regenerasi sel β Langerhans pankreas. Hal ini terlihat dari penurunan kadar glukosa darah kelompok KD yang tidak diberikan bahan uji apapun. Induksi diabetogen aloksan tidak merusak seluruh sel β Langerhans pankreas sehingga insulin masih dapat disekresikan (Dor, 2004). Namun hal tersebut tidak mengganggu jalannya penelitian, karena kondisi "diabetes aloksan" mampu dipertahankan hingga hari terakhir pengujian. Terlihat dari kadar glukosa darah puasa rata-rata kelompok KD di hari ke-22 yang

masih memenuhi kriteria, yaitu > 150 mg/dL.

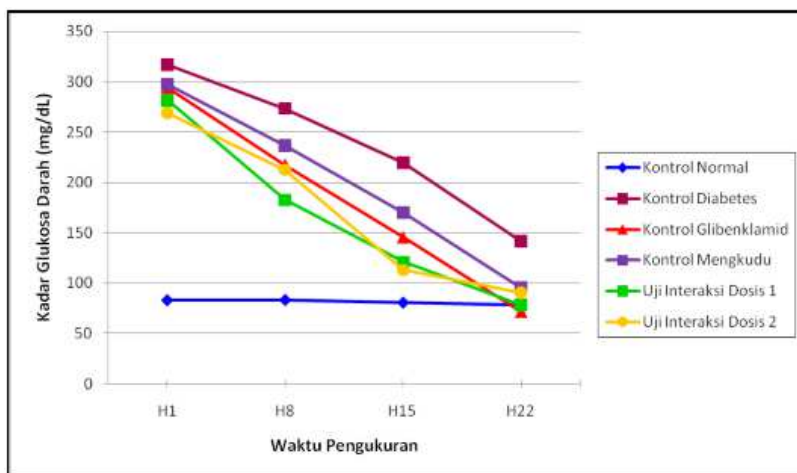
Setelah dilakukan pemberian bahan uji sesuai perlakuan masing-masing kelompok, terlihat adanya perubahan kadar glukosa darah sejak hari pertama pemberian bahan uji. Berikut adalah hasil pengukuran kadar glukosa darah rata-rata setelah 2 jam pemberian glibenklamid (T2).

Glibenklamid memiliki masa kerja yang panjang, yakni selama 12-24 jam sehingga cukup dilakukan pemberian tunggal. Hal ini diperkirakan karena 90-99% glibenklamid terikat pada protein plasma (Suherman, 2007). Hal tersebut memungkinkan kerja glibenklamid terjadi secara bertahap sehingga pada T2 hari pertama pemberian bahan uji, efek hipoglikemiknya belum terlihat dengan jelas.

Kelompok KM mengalami peningkatan kadar glukosa darah pada T2, baik pada H1 maupun hari-hari selanjutnya.

Peningkatan kadar glukosa darah ini diperkirakan karena sari buah mengkudu mengandung cukup banyak glukosa sebagai cadangan makanan (Asean Countries, 1993). Selain itu, selang waktu pemberian sari buah mengkudu dengan pengambilan sampel darah cukup pendek sehingga kadar glukosa yang berasal dari buah mengkudu masih cukup tinggi di dalam plasma darah.

Interaksi sinergis yang terlihat dari hasil pengukuran kadar glukosa darah puasa kelompok ID2 di hari ke-15, tidak terlihat pada T2 di hari yang sama. Hal ini disebabkan terjadinya peningkatan kadar glukosa darah akibat tingginya kadar glukosa yang terkandung di dalam sari buah mengkudu. Meski peningkatannya tidak terlalu besar, namun efek penurunan kadar glukosanya tidak berbeda bermakna dengan KG.



Keterangan: H1: Hari pertama pemberian bahan uji; H8: Hari ke-8 pemberian bahan uji, H15: Hari ke-15 pemberian bahan uji, H22: Hari ke-22 pemberian bahan uji.

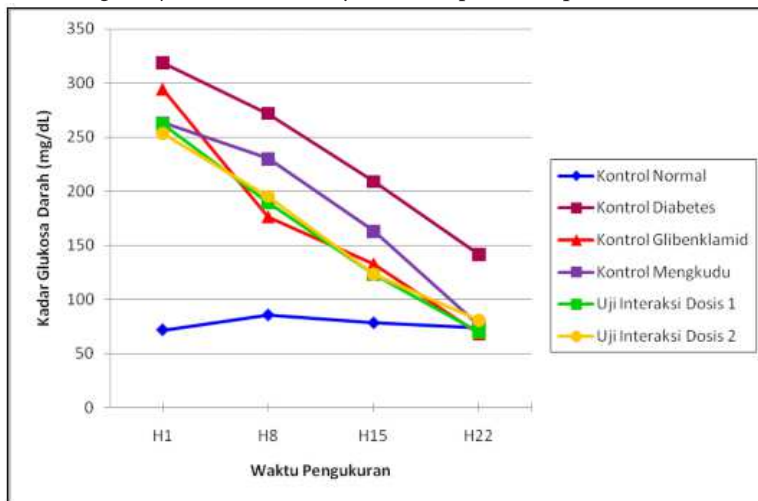
Gambar 2. Grafik kadar glukosa darah rata-rata pada jam ke-2 setelah pemberian glibenklamid

Tiga jam setelah pemberian sari buah mengkudu, kelompok KM mulai memperlihatkan efek antihiperглиkemiknya. Terlihat dari adanya penurunan kadar glukosa darah yang cukup signifikan meski tidak lebih besar dari KG, ID1, maupun ID2 dimana tidak terdapat perbedaan bermakna diantara kelompok-kelompok tersebut. Hasil pengukuran T2 dan T4 pada H22 memperlihatkan bahwa kadar glukosa darah hewan uji telah kembali normal. Hal ini diperkuat dengan hasil uji statistik yang memperlihatkan bahwa tidak ada lagi perbedaan bermakna antara kelompok KN dengan semua kelompok uji, kecuali kelompok KD.

Berdasarkan pembahasan di atas, dapat dilihat bahwa terjadi interaksi yang cukup signifikan antara glibenklamid dengan sari buah mengkudu pada kelompok ID2 di hari ke-15 pemberian bahan uji. Hal ini diduga terjadi karena adanya

kemiripan mekanisme kerja antara glibenklamid dengan sari buah mengkudu dalam menurunkan kadar glukosa darah. Peningkatan sekresi insulin dalam tubuh diduga tidak hanya terjadi karena perangsangan sel β pankreas oleh glibenklamid saja, melainkan juga oleh sari buah mengkudu. Hal tersebut memperbesar efek penurunan kadar glukosa yang dihasilkan.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa secara oral penggunaan sari buah mengkudu bersamaan dengan glibenklamid dapat memperbesar penurunan kadar glukosa darah. Interaksi sinergis terjadi pada penggunaan bersama glibenklamid (0,9 mg/ 200g bb tikus) dengan sari buah mengkudu (5,0 ml/ 200 g bb tikus) pada hari ke-15 pemberian bahan uji. Untuk itu, pengkombinasian glibenklamid dengan sari buah mengkudu dapat dilakukan oleh pasien diabetes untuk memperbesar penurunan kadar glukosa



Keterangan: H1: Hari pertama pemberian bahan uji; H8: Hari ke-8 pemberian bahan uji, H15: Hari ke-15 pemberian bahan uji, H22: Hari ke-22 pemberian bahan uji.

Gambar 3. Grafik kadar glukosa darah rata-rata pada jam ke-4 setelah pemberian glibenklamid

darah, tetapi tetap diperlukan pengawasan dalam penggunaannya, terutama jika digunakan lebih dari 15 hari.

KESIMPULAN

Pemberian sari buah mengkudu berpengaruh secara signifikan terhadap glibenklamid dalam menurunkan kadar glukosa darah tikus putih jantan yang dibuat diabetes pada kombinasi glibenklamid (0,9 mg/200 g bb tikus) dengan sari buah mengkudu (5,0 ml/200 g bb tikus) setelah dua minggu pemberian.

DAFTAR ACUAN

- Dor. 2005. Adult Pancreatic β are Performed by Cell Duplication Rather Than Stem Cell Differentiation. *Nature*, 429, 41-6.
- Heinecke RM. 1985. The Pharmacologically Active Ingridient of Noni. *Dalam: The University of Hawaii Bulletin*, hal.10-14.
- Jusman SW & Halim A. 2009. Oxidative Stress in Liver Tissue of Rat Induced by Chronic Systemic Hypoxia. *Makara Kesehatan*, 13 (1), 34-38.
- Lenzen S. 2008. The Mechanisms of Alloxan and Streptozotocin-Induced Diabetes. *Diabetologia*, 51, 216-226.
- Nayak BS, Marshall, Julien R, Isitor G, & Adogwa A. 2010. Hypoglycemic and Hepatoprotective Activity of Fermented Fruit Juice of *Morinda citrifolia* (Noni) in Diabetic Rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, Vol. 2011, No. 875293.
- Nuraini MF. 2001. Pengaruh Sari Buah Mengkudu (*Morinda citrifolia* Linn.) terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Putih Jantan yang Diinduksi dengan Aloksan. *Skripsi Sarjana Farmasi FMIPA UI*. Depok: Departemen Farmasi FMIPA UI.
- Rao USM, & Subramanian S. 2008. Biochemical Evaluation of Antihyperglycemic and Antioxidative Effects of *Morinda citrifolia* Fruit Extract Studied in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Medical Chemistry Research*, Vol.18, hal. 433-446.
- Setiawati A. 2007. Farmakokinetik Klinik. Dalam : Gunawan SG, Setiabudy R, Nafrialdy, Elysabeth. Farmakologi dan Terapi. Jakarta: Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Suherman SK. 2007. Insulin dan antidiabetik oral. Dalam : Gunawan SG, Setiabudy R, Nafrialdy, Elysabeth. Farmakologi dan Terapi. Jakarta: Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- World Health Organization. 2002. WHO Monographs on Selected Medicinal Plants. Vol 2. Geneva: World Health Organization, 15-20.
- World Health Organization. 2003. Manual of basic techniques for a health laboratory. (Ed. Ke-2). Geneva: World Health Organization.
- Yayasan Pengembangan Obat Bahan Alam. 1993. Penapisan Farmakologi, Pengujian Fitokimia dan Pengujian Klinik. Jakarta: Yayasan Pengembangan Obat Bahan Alam.