

STUDI POTENSI INTERAKSI FARMAKODINAMIK METFORMIN DAN EKSTRAK ETANOL DAUN KERSEN (*Muntingia calabura* L.) TERHADAP PERUBAHAN KADAR GLUKOSA DARAH PADA TIKUS

Akbar Awaluddin¹, Rahmad Aksa¹, Hilda Rama Septiani¹
Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Makassar

ABSTRAK

Telah dilakukan penelitian uji potensi interaksi farmakodinamik metformin dan ekstrak etanol daun kersen (*Muntingia calabura* L.) terhadap perubahan kadar glukosa darah pada tikus (*Rattus novergicus*). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui dosis hipoglikemik terbaik serta untuk mengetahui perbandingan efek hipoglikemik pemberian metformin tunggal dengan kombinasi ekstrak etanol daun kersen (*Muntingia calabura* L.) dan metformin terhadap perubahan kadar glukosa darah pada tikus (*Rattus novergicus*). Pemberian ekstrak etanol daun kersen dan metformin diberikan secara per oral. Sebanyak 18 ekor tikus putih jantan yang dibagi menjadi 6 kelompok, kelompok satu Na.CMC 1% sebagai kontrol negatif, kelompok II metformin 500 mg sebagai kontrol positif, kelompok III ekstrak etanol daun kersen dosis 0,31 g/kgBB, kelompok IV ekstrak etanol daun kersen dosis 0,18 g/kgBB dan metformin 500 mg, kelompok V ekstrak etanol daun kersen dosis 0,25 g/kgBB dan metformin 500 mg, kelompok VI ekstrak etanol daun kersen dosis 0,31 g/kgBB dan metformin 500 mg. pengukuran dilakukan pada menit ke 0 sebagai kadar glukosa darah awal (T_0), satu jam setelah pemberian larutan uji (T_1), dan menit ke 30 ($T_{0,5}$), 60 (T_{g1}), 90 ($T_{g1,5}$), dan 120 (T_{g2}) setelah pemberian glukosa. Kadar glukosa darah diukur menggunakan humalyzer. Data yang di dapatkan kemudian diolah dengan *analysis of variance* (ANOVA). Analisis data yang dilakukan menunjukkan bahwa kombinasi antara metformin dan ekstrak etanol daun kersen berefek antagonis terhadap perubahan kadar glukosa darah pada tikus (*Rattus novergicus*).

Kata kunci: Daun kersen (*Muntingia calabura* L.), Flavonoid Humalyzer, Kadar glukosa darah, Metformin.

PENDAHULUAN

Indonesia sangat kaya dengan sumber daya alam hayati berupa tanaman obat. Banyak diantara tanaman tersebut digunakan sebagai obat tradisional oleh masyarakat secara turun temurun baik untuk menjaga kesehatan, mencegah dan atau mengobati penyakit. Beberapa tanaman telah dilaporkan memiliki efek antidiabetes, seperti teh hijau (Rohdiana, dkk, 2012), ekstrak etanol kulit batang matoa (Mataputun, P S, et al, 2013), ekstrak etanol sisa penyulingan kulit batang kayu manis (Afrianti, dkk, 2014).

Senyawa flavonoid diketahui mampu menghambat kerja dari GLUT2 (Glucose Transporter 2), suatu protein transporter glukosa yang terdapat pada membran usus. GLUT2 (Glucose Transporter 2) merupakan pengangkut glukosa dari saluran cerna masuk kedalam darah sehingga apabila GLUT2

(Glucose Transporter 2) dihambat, glukosa yang masuk kedalam darah berkurang dan tidak terjadi penumpukan glukosa dalam darah (Apriyanti, E, 2016).

Interaksi antara obat modern dan obat tradisional merupakan masalah yang perlu dicermati, tidak terkecuali dalam pengobatan diabetes mellitus (Okta dan Sofia, 2013). Ada beberapa interaksi tanaman herbal dengan obat modern yang digunakan secara bersama untuk penyakit diabetes mellitus seperti : campuran ekstrak buah pare (*Momordica charantia*) dan buncis (*Phaseolus vulgaris*) digunakan bersama dengan metformin dapat menurunkan kadar gula darah pada tikus dengan efek sinergisme optimal (Achmad, dkk, 2016), kombinasi metformin dengan ekstrak campuran sambiloto (*Andrographis paniculata*) dan salam (*Syzygium polyanthum*) dapat menurunkan kadar gula darah puasa

secara signifikan (Suharmiati dan Roosihermiatie, B, 2012).

Potensi interaksi ekstrak tanaman obat daun kersen (*Muntingia calabura* L.) dengan metformin perlu dilakukan untuk mengetahui interaksi yang bisa terjadi.

METODE PENELITIAN

1. Alat dan Bahan

Adapun alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah Aluminum foil, alat-alat gelas, batang pengaduk, cawan porselin, centrifuge, freeze dryer, humalyzer, kain flanel, rotary evaporator, spoit oral, spoit terumo toples, tabung vacutainer, tabung eppendorf, timbangan analitik, timbangan hewan

Bahan yang digunakan yaitu 4-Aminophenazone, Buffer fosfat (pH 7,5), Dietileter, Ekstrak etanol daun kersen (*Muntingia calabura* L.), Etanol 70%, glukosa oksidase, glukosa monohidrat 20%, glukosa, mutarotase, Natrium asetat phenol, peroxidase, stabilizer, tablet metformin HCl 500 mg, uranyl asetat.

2. Metode kerja

Pengambilan Sampel

Sampel daun kersen (*Muntingia calabura* L.) diperoleh di Makassar, Sulawesi Selatan.

Pengolahan Sampel

Daun kersen (*Muntingia calabura* L.) dicuci dengan air mengalir hingga bersih, dilakukan perajangan kemudian dikeringkan dengan cara diangin-anginkan dan terlindung dari sinar matahari, selanjutnya sampel siap diekstraksi.

Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Kersen

Pembuatan ekstrak etanol daun kersen dilakukan dengan metode maserasi, dengan perbandingan ekstrak dan pelarut. Dimasukkan ke dalam wadah kaca lalu direndam menggunakan pelarut etanol 70% sampai permukaan sampel terendam seluruhnya. Selanjutnya sampel didiamkan selama 3x24 jam pada tempat yang terlindung cahaya matahari sambil sekali-kali diaduk, lalu disaring. Residu dimaserasi

kembali sebanyak 2 kali. Filtrat yang diperoleh kemudian diuap-kan dengan alat *rotary evaporator* sampai terbentuk ekstrak kental, selanjutnya di keringkan dengan alat *free-ze dryer* hingga diperoleh ekstrak kering.

Dosis Glukosa

Dosis glukosa yang diberikan sebesar 2 g/kgBB

Pembuatan Larutan Glukosa 20%

Glukosa ditimbang sebanyak 2200 mg, kemudian dilarutkan dalam 10 ml aquadest

Pembuatan Suspensi Metformin

Dosis metformin HCl yang digunakan adalah dosis sediaan 500 mg. Dosis ini kemudian dikonversi ke dalam dosis untuk tikus yaitu dikalikan dengan faktor konversi dari manusia ke tikus yaitu 0,018. Maka dosis metformin untuk tikus adalah $500 \times 0,018 = 9 \text{ mg/kgBB}$. Selanjutnya metformin di timbang sebanyak 10,96 mg yang diperoleh dengan cara :

$$\frac{\text{Bobot yang diinginkan}}{\text{Dosis Etiket}} \times \text{Bobot rata-rata} \\ = \frac{9 \text{ mg}}{500 \text{ mg}} \times 606,43 = 10,96 \text{ mg}$$

Hasil metformin yang didapatkan kemudian dimasukkan kedalam lumpang dan ditambahkan dengan cairan koloidal Na.CMC 1% sedikit demi sedikit sambil digerus hingga membentuk cairan koloidal volume dicukupkan hingga 10 ml.

Penyiapan Hewan Uji

Hewan uji yang akan digunakan yaitu tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar dengan berat badan minimal 200 g dan usia 2-3 bulan. Hewan uji yang digunakan berjumlah 18 ekor yang dibagi dalam 6 kelompok, tiap kelompok terdiri 3 ekor tikus. Sebelum perlakuan, tikus diadaptasikan terlebih dahulu kurang lebih 1 minggu dan dipuasakan selama 18 jam.

Perlakuan Hewan Uji

Tikus yang telah dipuasakan selama 18 jam (tetap diberi air minum sebagai

pengganti cairan tubuh yang hilang selama dipuasakan), kemudian diukur kadar glukosa awalnya (T_0). Kelompok I diberi cairan koloidal Na.CMC 1% sebagai kontrol negatif, kelompok II diberi metformin 500 mg sebagai kontrol positif, kelompok III diberi ekstrak etanol daun kersen dosis 0,31 g/kgBB, kelompok IV diberi ekstrak etanol daun kersen dengan dosis 0,18 g/kgBB dan metformin 500 mg, kelompok V diberi ekstrak etanol daun kersen dosis 0,25 g/kgBB dan metformin 500 mg, dan kelompok VI diberi ekstrak etanol daun kersen dengan dosis 0,31 g/kgBB dan metformin 500 mg. Pengukuran kadar glukosa darah dilakukan kembali sebagai kadar glukosa satu jam (T_1) setelah pemberian larutan uji. Setelah dilakukan pengukuran, hewan uji diberikan larutan glukosa 20% dengan dosis 2 g/kg BB tikus secara per oral. Pengukuran dilakukan kembali pada menit ke 30 ($T_{0,5}$), 60(T_{g1}), 90($T_{g1,5}$), 120(T_{g2}) dengan menggunakan alat humalyzer.

Penentuan Kadar Glukosa Darah

Sampel darah hewan uji diambil secara intravena menggunakan spoit terumo 1 ml. Darah didiamkan dan disentrifus dengan kecepatan 5 rpm selama 20 menit lalu diukur dengan humalyzer. Persentase perubahan kadar glukosa dihitung dengan rumus :

$$\frac{\text{kadar glukosa awal} - \text{kadar glukosa akhir}}{\text{Kadar glukosa awal}} \times 100\%$$

Cara yang dapat dilakukan untuk menghitung konsentrasi glukosa yaitu :

$$C = 100 \times \frac{\Delta \text{Asampel}}{\Delta \text{Astandar}} \text{ (mg/dl)}$$

Analisis Data

Data yang diperoleh dari hasil pengukuran glukosa darah, Diuji statistik dengan metode Anova.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Diabetes Mellitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya (Ndraha, S, 2014).

Perolehan Ekstrak Daun Kersen

Pada penelitian ini sampel yang digunakan yaitu daun kersen (*Muntingia calabura* L.) sebanyak 3,5 kg. Sampel yang telah dikumpulkan kemudian di sortasi basah, dan dirajang kecil-kecil lalu dikeringkan dengan cara diangin-anginkan dan tidak dipanaskan dengan matahari langsung. Simplisia kering yang diperoleh sebesar 826 g, sampel kemudian diekstraksi dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 70% dengan perbandingan 1:10 dimana pelarut yang digunakan 8 liter 260 ml.

Tabel 1. % Rendamen Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.)

Sampel	Bobot Simplisia	Bobot Ekstrak Kental	Ekstrak Kering	%Rendamen	
				Ekstrak kental	Ekstrak kering
Daun Kersen	826 g	145 g	100 g	17,5	12,1

Filtrat yang diperoleh diuapkan dengan *rotary evaporator* hingga diperoleh ekstrak kental sebanyak 145 g. Ekstrak kental inilah yang kemudian akan dikeringkan dengan menggunakan *freeze dryer* dan diperoleh ekstrak kering sebesar 100 g. Rendamen ekstrak dihitung berdasarkan perbandingan berat akhir (berat ekstrak yang dihasilkan) dengan berat awal dikalikan dengan 100%.

Proses ekstraksi dilakukan dengan metode maserasi karena pengerjaannya lebih aman untuk semua metabolit sekunder termasuk yang tidak tahan terhadap pemanasan (Hasanah, dkk, 2016), sedangkan digunakan etanol 70% karena memiliki kemampuan menyaring senyawa pada rentang polaritas yang lebih luas mulai dari senyawa polar hingga semi polar (Harborne, 1987) dan pelarut etanol 70% juga berperan dalam menghasilkan rendamen yang tinggi karena dapat melarutkan senyawa

fitokimia lebih maksimal seperti flavonoid karena etanol 70% masih mengandung air yang cukup banyak (30%) yang membantu proses ekstraksi sehingga senyawa tersebut ada yang dapat tertarik dalam etanol dan ada pula yang tertarik dalam air (Sani, R.N, dkk, 2014).

Pengujian efek penggunaan bersama ekstrak etanol daun kersen (*Muntingia calabura* L) dan metformin 500 mg terhadap kadar glukosa darah pada tikus (*Rattus novergicus*) didapatkan hasil seperti pada tabel 2.

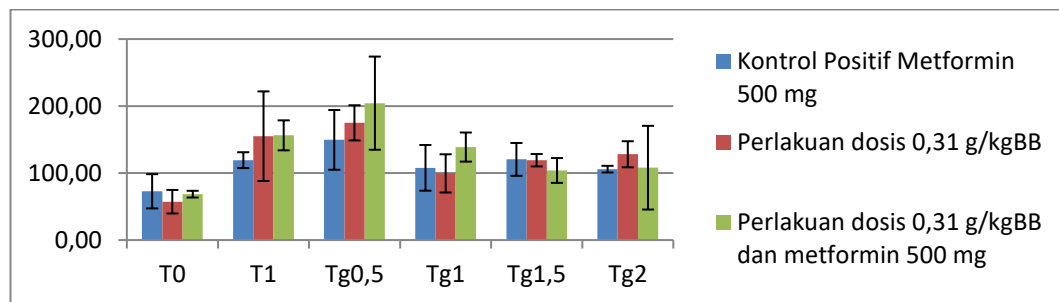
Hasil penetapan kadar glukosa darah pada semua kelompok menunjukkan nilai perubahan kadar glukosa darah yang berbeda-beda. Pengukuran kadar glukosa awal pada kontrol negatif nilai yang diperoleh masih dalam keadaan normal, tetapi pada menit ke satu jam setelah pemberian larutan uji dan setelah induksi glukosa pada masing-masing waktu nilai kadar glukosa darah mengalami peningkatan,

Tabel 2. Rata-rata (mg/dl) dan standar deviasi dari seluruh kelompok uji pada masing-masing waktu.

Kadar Glukosa Darah Rata-Rata ± SD (mg/dl)						
Waktu	Kontrol negatif	Kontrol positif	III	IV	V	VI
T ₀	44,14 ±1,4	72,82±25,5	57,24±17,5	69,38±4,3	67,17±14,8	68,51±5,0
T ₁	154,65±69,8	119,30±11,7	155,03±66,8	183,40±9,4	140,67±11,2	156,30±22,3
Tg _{0.5}	197,30±50,0	149,53±44,5	174,97±26,2	183,90±56,0	212,67±129,7	204,37±69,5
Tg ₁	120,06±38,2	107,80±34,1	99,50±28,5	100,03±35,5	104,36±8,4	138,80±21,7
Tg _{1.5}	131,23±23,1	120,39±24,5	119,17±9,2	127,70±8,3	77,71±8,4	103,89±18,5
Tg ₂	137,60±25,9	105,83±4,9	128,07±19,4	120,21±24,0	83,50±18,2	108,05±62,4

Penyebab terjadinya perubahan kadar glukosa darah diduga karena adanya interaksi antara obat herbal dan obat sintetik melalui interaksi farmakodinamik. Dimana interaksi farmako-

dinamik dapat mempengaruhi aksi obat secara kualitatif, baik melalui efek meningkatkan (aksi sinergis atau aditif) atau efek antagonis (gohil and patel, 2007)



Gambar 1. Grafik perbandingan antara data peningkatan rata-rata kadar glukosa darah tikus (*Rattus novergicus*). Kontrol positif metformin 500 mg, perlakuan dosis 0,31 g/kgBB, dan perlakuan dosis 0,31 /kgBB dan metformin 500 mg. (*Rattus novergicus*).

Analisis dilakukan dengan membandingkan antara data peningkatan rata-rata kadar glukosa darah tikus (*Rattus novergicus*). Kesimpulan tentang efek antagonis yang muncul sebagai hasil dari pengombinasian metformin dan ekstrak etanol daun kersen (*Muntingia calabura* L.) terhadap perubahan kadar glukosa darah pada tikus setelah pembebanan glukosa didapatkan setelah dilakukan analisis statistik. Antagonis obat terjadi ketika satu obat mengganggu dengan aksi lain, sehingga menyebabkan penurunan suatu obat. Dapat dilihat pada Grafik 2.

Berdasarkan uji normalitas untuk semua kelompok menunjukkan nilai signifikansi lebih besar dari $p > 0,05$. Maka dapat disimpulkan bahwa untuk data semua kelompok terdistribusi normal dan tidak berbeda secara bermakna kecuali pada kelompok dosis 0,25 g/kgBB dan metformin 500 mg menunjukkan nilai signifikansi lebih kecil dari $p < 0,05$. Levene test uji homogenitas diperoleh nilai signifikansi sebesar 0,24. Hal tersebut menunjukkan bahwa $p > 0,05$. Maka dapat disimpulkan bahwa seluruh kelompok menunjukkan data kadar glukosa darah tikus bervariasi homogen. Karena data homogen dan terdistribusi normal, maka analisis data dilanjutkan dengan uji One Way Anova yang kemudian dilanjutkan dengan tukey HSD dan pos-hoc Least Significance Different (LSD). Nilai signifikansi yang diperoleh pada semua kelompok yaitu $p > 0,05$.

KESIMPULAN

Pemberiaan ekstrak etanol daun kersen dan metformin 500 mg mempunyai efek hipoglikemik yang lebih kecil dibandingkan dengan pemberian tunggal ekstrak maupun metformin.

Kombinasi antara ekstrak etanol daun kersen dan metformin memberikan efek antagonis dalam merubah kadar glukosa darah pada tikus melalui interaksi farmakodinamik antara obat herbal dan obat sintetik.

Pemberiaan perlakuan dosis 0,25 g/kgBB ekstrak etanol daun kersen dan metformin 500 mg mempunyai efek yang lebih bagus dalam merubah kadar glukosa darah pada tikus (*Rattus novergicus*).

DAFTAR PUSTAKA

- Amanatie dan Sulistyowati, E, 2015, Structure Elucidation Of The Leaf Of *Tithonia Diversifolia* (Hemsl) Gray, Jurnal Sains dan Matematika, 23, 101-106.
- Afrianti, R., Mukhtar, M.H., Baksir, H. 2014, Uji Aktivitas Antidiabetes Tipe II Ekstrak Etanol Sisa Penyulingan Kulit Batang Kayu Manis Dengan Induksi Lemak Terhadap Mencit Putih Jantan, Scientia, 4, 51-54.
- Aer, B.N., Wullur, A.C., Citraningtyas, G. 2013, Uji Efek Ekstrak Etanol Kulit Terung Unggu (*Solanum melongena* L.) Terhadap Kadar Gula Darah Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus novergicus*), Jurnal Ilmiah Farmasi – Unstrat, 2, 2302-2493.

- Arum, YP., Supartono., Sudarmin. 2012, Isolasi Dan Uji Daya Antimikroba Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia Calabura L.*), *Jurnal Mipa*, 35, 165-174.
- Achmad, A., Regar, D.N., Harwoko, Efektivitas Ekstrak Buah Pare (*Momordica charanti*) Untuk Penurunan Kadar Gula Darah Dan AUC (Area Under Curve) Tikus, *Pharmaceutical Journal Of Indonesia*, 2, 25-29.
- Apriyanti, E, 2016, Efek Ekstrak Etanol Daun Kersen (*Muntingia Calabura L.*) Terhadap Penghambatan Peningkatan Kadar Gula Darah Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar, Disertasi, Dr., Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Ngudi Waluyo, Ungaran.
- Departemen Kesehatan RI, 2010, Suplemen I Farmakope Herbal Indonesia, Depkes RI, Jakarta.
- Departemen Kesehatan RI, 2000, Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat, Cetakan Pertama, Direktorat Jendral Pengawas Obat Dan Makanan Direktorat Pengawasan Obat Tradisional.
- Hasanah, M., Andriani, N., Noprizon. 2016, Pebandingan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Daun Kersen (*Muntingia calabura L.*) Hasil Ekstraksi Maserasi dan Refluks, *Scientia*, 6, 84-90.
- Mataputun, S.P., Rorong, JA. Pontoh, J. 2013, Aktivitas Inhibitor α - Glukosidase Ekstrak Kulit Batang Matoa (*Pometia Pinnata Spp*) Sebagai Agen Antihiperglikemik, *Jurnal Mipa Unstrat Online*, 2, 119-123.
- Okta, M.S dan Sofia, V. 2013, Pengaruh Nattokinase Terhadap Daya Kerja Metformin HCL Dalam Menurunkan Kadar Glukosa Darah Pada Tikus Putih Jantan (*Rattus novergicus*) Galur Wistar, *Jurnal Ilmiah Kefarmasian*, 3, 71-80.
- Rohdiana, D., Firmansyah, A., Setiawati, A., Yunita, N. 2015, Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Etanol Teh Hijau Pada Tikus Putih, *Jurnal Penelitian Teh dan Kina*, 15, 32-39.
- Salindeho, A., Mulyadi., Rottie, J. 2016, Pengaruh Senam Diabetes Melitis Terhadap Kadar Gula Darah Penderita Diabetes Melitus Tipe 2 Di Sanggar Senam Persadia Kabupaten Gorontalo, *Jurnal Keperawatan (e-kp)*, 4, 1-7.
- Suharmiati dan Roosiermiatie, B, 2012, Studi Pemanfaatan Dan Keamanan Kombinasi Metformin Dengan Ekstrak Campuran *Andrographis Paniculata* Dan *Syzygium Polyanthum* Untuk Pengobatan Diabetes Mellitus (Preliminary Study), *Buletin Penelitian Sistem Kesehatan*, 15, 110-119.
- Sani, R.N., Nisa, F.C., Andriani, R.D., Malingan, J.M, 2014, Analisis Rendamen Dan Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Mikroalgae *Tetraselmis chuii*, *Jurnal Pangan dan Agroindustri*, 2, 121-126.