

Effect of Cherry Leaves Steeping (*Muntingia calabura*) to Glucose Levels of Male Rat (*Rattus norvegicus*) Diabetes Melitus Streptozotocin-induced

Pengaruh Seduhan Daun Talok (*Muntingia calabura*) Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Diabetes Melitus yang Diinduksi *Streptozotocin*.

Rijal Maulana Haqim

Mahasiswa Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan UMY, Bagian Fisiologi FKIK UMY

Abstract

Diabetes melitus (DM) is a degenerative disease that have many complications such as retinopathy, nephropathy and neuropathy. Alternative treatment to control DM is a cherry Plan containing flavonoids. The aim of this study was to assess the effect of cherry leaves on steeping form in to decrease blood sugar levels in *streptozotocin*-induced *Rattus norvegicus*. This study is an experimental research with pre and post test control design. Samples included for this research were 25 *Rattus norvegicus* divided into 5 groups. Group 1 (placebo), group 2 (metformin), group 3 (steeping leaves of cherry 250mg/200gramBB), group 4 (steeping leaves of cherry 500mg/200gramBB), and group 5 (cherry leaves steeping 750mg/200gramBB). The duration for this study was 21 days. 1-5 group induced with streptozotocin for 7 days and then treated for 14 days. Streptozotocin dose 65 mg/kg given along nicotinamide 230mg/kg body weight for induction of type 2 diabetes mellitus in the rat (GDP > 200). Cherry leaves steeping made by mixing dry cherry leaf with 3.6 ml of water and given to rat according to the weight of each sample. Fasting blood sugar level were taken three times, therefore pre-induction of streptozotocin, pre-treatment and post-treatment using GOD-PAP enzymatic method. Data were analyzed using *paired t-test* and *One Way Anova*. The results showed lowest GDP level pre-induction of STZ is (68,28mg/dl) and The highest is (78,41mg/dl). GDP level post-induction STZ range (212,56 mg/dl-237,68 mg/dl) showed all sampel had become DM (GDP > 200mg/dl). The mean decrease GDP each group post-treatment group 1 (+0,42mg/dl), group 2 (-85,10mg/dl), group 3 (-52,14mg/dl), group 4 (-65,90mg/dl), group 5 (-90,01mg/dl). The conclusion of this study is steeping leaves of cherry can decrease GDP levels significantly ($p=0,0001$) with optimal dose 750mg/200gramBB, but further research is needed to a maximum dose that can decrease GDP to normal.

Keywords: diabetes mellitus, glucose levels, *Muntingia calabura*, *streptozotocin*

Intisari

Diabetes mellitus merupakan penyakit degeneratif yang memiliki berbagai macam komplikasi seperti retinopati, nefropati dan neuropati. Pengobatan alternatif untuk kontrol diabetes melitus adalah tanaman talok yang mengandung flavonoid. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menguji pengaruh seduhan daun talok dalam penurunan kadar gula darah pada *Rattus norvegicus* yang diinduksi *streptozotocin* (STZ). Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan rancangan penelitian *pre and post test control design*. Sampel yang dibutuhkan dalam penelitian ini sebanyak 25 ekor *Rattus norvegicus* dibagi menjadi 5 kelompok. Kelompok 1 (placebo), kelompok 2 (metformin), kelompok 3 (seduhan daun talok 250mg/200gramBB), kelompok 4 (seduhan daun talok 500mg/200gramBB), dan kelompok 5 (seduhan daun talok 750mg/200gramBB). Lama waktu penelitian 21 hari. Kelompok 1-5 diinduksi dengan streptozotocin selama 7 hari kemudian diberi perlakuan selama 14 hari. *Streptozotocin* dosis 65 mg/kgBB diberikan bersama *nicotinamide* 230mg/kgBB untuk induksi diabetes melitus tipe 2 pada tikus putih (GDP > 200). Seduhan daun talok dibuat dengan mencampur daun talok kering sesuai dosis, dengan 3,6 ml air dan diberikan sesuai berat badan masing-masing sampel. Pengambilan kadar gula darah puasa (GDP) pre-induksi streptozotocin, pre-perlakuan dan post-perlakuan menggunakan metode enzimatis GOD-PAP. Data dianalisis menggunakan uji *paired-t-test* dan uji *One Way Anova*. Hasil menunjukkan kadar GDP tikus pre-induksi STZ terendah (68,28mg/dl) dan tertinggi (78,41mg/dl). Kadar GDP tikus post-induksi STZ range (212,56 mg/dl-237,68 mg/dl) menunjukkan semua tikus menjadi diabetes melitus (GDP > 200mg/dl). Rerata penurunan kadar GDP masing-masing kelompok 1-5 post-perlakuan (+0,42mg/dl), (-85,10mg/dl), (-52,14mg/dl), (-65,90mg/dl), (-90,01mg/dl). Kesimpulan penelitian ini adalah seduhan daun talok dapat menurunkan kadar GDP secara bermakna ($p=0,0001$) dengan dosis optimal 750mg/200gramBB namun perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk dosis maksimal agar kadar GDP sampel menjadi normal.

Kata Kunci: diabetes mellitus, kadar glukosa, *Muntingia calabura*, *streptozotocin*

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan satu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemik yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya¹.

Diagnosis diabetes melitus ditegakkan atas dasar pemeriksaan kadar glukosa darah. Penggunaan bahan darah utuh (*wholeblood*), vena, ataupun angka kriteria diagnostik yang berbeda sesuai pembakuan oleh WHO. Sedangkan untuk tujuan pemantauan hasil pengobatan dapat dilakukan dengan menggunakan pemeriksaan glukosa darah kapiler dengan glukometer^{11 13}.

Faktor risiko diabetes melitus terdiri dari dua yaitu faktor risiko yang dapat dimodifikasi dan faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi. Faktor risiko yang dapat dimodifikasi antara lain obesitas, glukosa plasma tinggi, metabolisme lipid abnormal, aktifitas fisik yang kurang, merokok, hipertensi. Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi antara lain usia,

jenis kelamin, ras/etnis, genetic, riwayat keluarga, riwayat melahirkan bayi dengan berat badan lahir > 4000 gram¹¹.

Secara garis besar, komplikasi diabetes melitus dibagi menjadi komplikasi vaskular (retinopati, nefropati, neuropati) dan komplikasi berdasarkan derajat keparahan (akut dan kronis)¹¹.

Penatalaksana diabetes melitus secara umum memiliki tujuan untuk meningkatkan kualitas hidup penyandang diabetes. Untuk mencapai tujuan tersebut perlu dilakukan pengendalian glukosa darah, tekanan darah, berat badan, dan profil lipid, melalui pengelolaan pasien secara holistik dengan mengajarkan perawatan mandiri dan perubahan perilaku¹¹.

Talok (*Muntingia calabura*) merupakan jenis tanaman yang banyak ada di Indonesia. Di berbagai bagian talok terkandung zat yang dipercaya dapat menurunkan kadar gula darah, yaitu Flavonoid⁵.

Flavonoid dapat berperan sebagai antioksidan, penghambat yang kuat terhadap GLUT 2 pada mukosa

usus, suatu lintasan absorpsi glukosa dan fruktosa pada membran usus, dan penghambatan fosfodiesterase sehingga kadar cAMP dalam sel β pankreas meninggi⁵⁸⁹.

Tujuan penelitian ini adalah untuk menguji pengaruh seduhan daun talok terhadap kadar gula darah puasa tikus putih jantan diabetes melitus yang diinduksi streptozotocin.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental laboratorium untuk menguji pengaruh seduhan daun talok terhadap penurunan kadar gula darah pada *rattus novergicus* yang diinduksi *streptozotocin* dengan rancangan *pre- and post control design*.

Sampel yang diuji adalah 25 ekor *Rattus novergicus strain Sprague dawley* dengan 5 ekor pada masing-masing kelompok perlakuan. Terdapat 5 kelompok yaitu: kelompok kontrol negatif (placebo), kelompok kontrol positif (diberi metformin 0,09mg/200gramBB), kelompok perlakuan dengan tiga dosis kandungan

seduhan daun talok(250mg/200gramBB,500mg/200gramBB, 750mg/200gramBB).

Sebagai kriteria inklusi adalah *Rattus novergicus strain Sprague Dawley* jantan yang berusia 1-2 bulan dan memiliki berat badan sekitar 100-200 gram. Adapun *Rattus novergicus* yang sakit, cacat, tidak bergerak aktif dan mati sebelum penelitian berakhir, dikeluarkan dari sampel penelitian.

Sebagai variabel bebas adalah seduhan daun talok dengan dosis 250mg/200gramBB,500mg/200gramBB,750mg/200gramBB; sedangkan variabel tergantungan berupa : kadar gula darah puasa masing- masing subyek. Variabel terkendali meliputi usia, jenis kelamin, berat badan, pola diit, tempat penelitian, waktu pemeriksaan, lama perlakuan.

Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah daun talok, metformin, *streptozotocin*, *nicotinamid*, plasma darah, aquades, air mendidih.

Alat yang digunakan adalah kandang tikus, timbangan, sonde oral tikus, spektrofotometer, spuit, pipet, vertex, dan tabung sentrifugasi.

Penelitian telah dilakukan di Laboratorium PAU UGM. Waktu penelitian dari bulan April sampai Juni 2015.

Pelaksananya diawali dengan pemilihan *Rattus norvegicus* jantan yang sehat, kemudian dilakukan adaptasi *Rattus norvegicus* selama 7 hari sebelum perlakuan. Selama adaptasi *Rattus norvegicus* hanya diberi air putih dan pakan *pellet*, setelahnya dilakukan pengukuran kadar gula darah puasa dan penimbangan berat badan untuk menghitung dosis induksi *streptozotocin*¹².

Rattus norvegicus kelima kelompok diinduksi *streptozotocin* dosis 65 mg/kgBB dan nicotinamide 230 mg/kgBB selama 7 hari. Setelah 7 hari, dilakukan pemeriksaan kadar gula darah puasa kembali. *Rattus norvegicus* dinyatakan DM (GDP>200),

dilakukan pemberian seduhan daun talok dilakukan 1 kali sehari dengan dosis sesuai kelompok perlakuan dengan sonde oral. Dosis seduhan daun 250mg/200gramBB, 500mg/200gramBB, 750mg/200gramBB. Lama perlakuan selama 14 hari¹².

Hari ke-15 Semua kelompok hewan uji diambil darahnya untuk diperiksa gula darah puasanya. Analisa data menggunakan sebelum dan sesudah perlakuan menggunakan *paired-t-test*, untuk menilai perbandingan signifikansi dosis antar kelompok maka dilakuakn uji *One Way Anova*.

HASIL PENELITIAN

Hasil pengamatan yang dilakukan dengan mencatat BB *Rattus novergicus* sebelum dan sesudah induksi *streptozotocin* serta mencatat nilai kadar GDP sebelum induksi STZ, sebelum dan sesudah perlakuan.

Tabel 1. Rerata Berat Badan Tikus Putih (*Rattus novergicus*) Sebelum Induksi *Streptozotocin*.

Kelompok	Rerata Berat Badan (gram) \pm SD
Placebo	160,80 \pm 5,76
Metformin	158,00 \pm 5,96
P1 (250 mg talok)	156,80 \pm 4,82
P2 (500 mg talok)	168,00 \pm 3,16
P3 (750 mg talok)	166,80 \pm 6,65

Tabel 1 menunjukkan rerata berat badan tertinggi ada pada kelompok perlakuan 2 (500 mg talok) dengan nilai 168 gram. Rerata berat badan terendah ada pada kelompok perlakuan 1 (250 mg talok) dengan nilai 156,8 gram. Semua tikus memiliki berat badan diatas 150 gram.

Tabel 2. Rerata Glukosa Darah Puasa Tikus Putih (*Rattus novergicus*) Sebelum dan sesudah Induksi *Streptozotocin*.

Kelompok	Glukosa Darah Puasa (mg/dl) \pm SD		Nilai p (<i>paired-t-test</i>)
	Sebelum STZ	Sesudah STZ	
Placebo	71,59 \pm 1,90	231,04 \pm 1,94	0,0001
Metformin	72,69 \pm 2,68	227,54 \pm 5,96	0,0001
P1 (250mg talok)	73,24 \pm 3,18	217,10 \pm 3,10	0,0001
P2 (500 mg talok)	71,37 \pm 2,47	233,21 \pm 3,19	0,0001
P3 (750 mg talok)	70,48 \pm 1,80	223,91 \pm 4,83	0,0001

Tabel 2 menunjukkan terjadi peningkatan yang bermakna kadar GDP tikus putih (*Rattus novergicus*) sesudah diinjeksi *streptozotocin* ($p < 0,05$). Seluruh kelompok dinyatakan tikus diabetes melitus dengan kadar GDP > 200 mg/dl (Mangkoewidjojo, 2006)

Tabel 3. Rerata Berat Badan Tikus Putih (*Rattus novergicus*) Sesudah Induksi *Streptozotocin*.

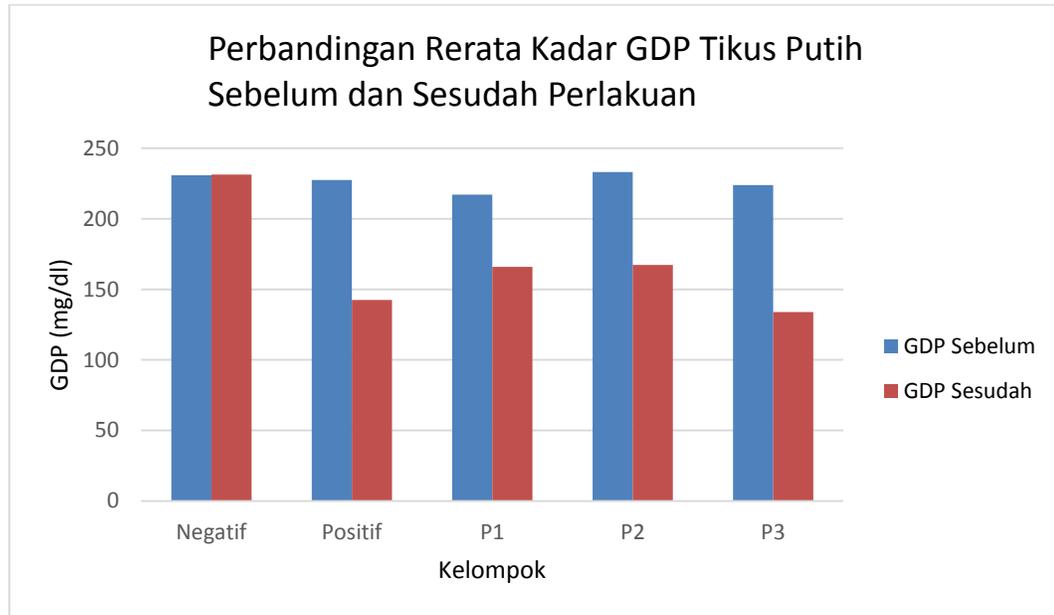
Kelompok	Rerata Berat Badan (gram) \pm SD
Placebo	157,80 \pm 5,36
Metformin	156,00 \pm 5,96
P1 (250mg talok)	154,20 \pm 4,15
P2 (500 mg talok)	164,40 \pm 4,34
P3 (750 mg talok)	164,80 \pm 6,10

Tabel 3 menunjukkan rerata berat badan tikus semua kelompok sesudah diinduksi *streptozotocin*. Rerata berat badan tertinggi ada pada kelompok perlakuan 3 (750 mg talok) dengan nilai 164,8 gram. Rerata berat badan terendah ada pada kelompok perlakuan 1 (250 mg talok) dengan nilai 154,2 gram.

Tabel 4. Rerata Glukosa Darah Puasa Tikus Putih (*Rattus novergicus*) Sebelum Perlakuan dan Sesudah Perlakuan

Kelompok	Glukosa Darah Puasa (mg/dl) \pm SD		Nilai p (<i>paired-t-Test</i>)
	Sebelum Perlakuan	Sesudah Perlakuan	
Placebo	231,04 \pm 1,94	231,46 \pm 1,90	0,077
Metformin	227,54 \pm 5,96	142,44 \pm 4,98	0,0001
P1 (250mg talok)	217,10 \pm 3,10	165,85 \pm 2,69	0,0001
P2 (500 mg talok)	233,21 \pm 3,19	167,32 \pm 2,67	0,0001
P3 (750 mg talok)	223,91 \pm 4,83	133,90 \pm 3,09	0,0001

Tabel 4 menunjukkan terjadi penurunan kadar GDP yang bermakna pada tikus putih (*Rattus novergicus*) kelompok kontrol positif, P1, P2, dan P3 ($p < 0,05$). Kelompok negatif tidak mengalami penurunan kadar GDP yang bermakna karena tidak mendapat intervensi perlakuan (placebo) ($p > 0,05$). Keterangan lebih mendalam mengenai perubahan kadar GDP tikus putih (*Rattus novergicus*) dapat dilihat dari grafik Perbandingan Rerata GDP Tikus putih sebelum dan sesudah perlakuan.



Gambar 1. Grafik Perbandingan Kadar GDP Tikus Putih Sebelum dan Sesudah Perlakuan

Tabel 6. Selisih Penurunan Kadar Glukosa Darah Puasa Tikus Putih (*Rattus novergicus*) Sesudah Perlakuan dan Sebelum Perlakuan

Kelompok	Rerata Penurunan GDP \pm SD (mg/dl)	Nilai p (One Way Anova)
Placebo	0,42 \pm 0,40	0,0001
Metformin	- 85,10 \pm 2,83	
P1 (250mg talok)	- 52,14 \pm 2,02	
P2 (500 mg talok)	- 65,90 \pm 0,92	
P3 (750 mg talok)	- 90,01 \pm 2,93	

Tabel 6 menunjukkan rerata penurunan kadar gula darah puasa tikus sesudah diberi perlakuan dengan sebelum diberi perlakuan. Penurunan tertinggi ada pada kelompok seduhan daun talok 750mg/200gramBB (P3) dengan nilai -90,01 mg/dl. Penurunan terendah ada pada kelompok placebo dengan nilai 0,42. Nilai $p=0,0001$ ($<0,05$) menunjukkan terdapat perbedaan yang bermakna dari semua kelompok percobaan pada penelitian ini.

PEMBAHASAN

Analisis data pada penelitian ini didapatkan persebaran data yang normal, sehingga untuk menguji data pre dan post perlakuan digunakan uji *paired-t-test* untuk membandingkan 2 kelompok data yang saling berhubungan. Uji *paired-t-test* merupakan uji untuk data parametrik.

Hasil analisis data menggunakan *Paired-t-test* terhadap perubahan kadar GDP tikus putih sebelum dan sesudah induksi *streptozotocin* menunjukkan perubahan yang bermakna pada kelima kelompok dengan nilai $p=0,0001$ ($p<0,05$). Uji *Paired-t-test* digunakan untuk membandingkan 2 kelompok data yang saling berhubungan. Seluruh sampel dinyatakan diabetes melitus tipe 2 (GDP > 200) (Mangkoewidjojo, 2006). *Streptozotocin*, [2-deoksi-2- (3-metil-

3-nitrosourea) 1-D-glukopiranosil] adalah antibiotik yang dihasilkan oleh *Streptomyces achromogenes* dan analog nitrosourea di mana N-metil-N Nitrosourea berikatan dengan karbon-2 dari heksosa (Lanzen, 2008). Mekanisme kerja *streptozotocin* terhadap sel β pankreas adalah dengan mengganggu oksidasi glukosa (Szkudelski, 2001), menurunkan sintesis dan sekresi insulin (Szkudelski, 2001), dan mengganggu transportasi glukosa dan aktivitas glukokinase (Islam, 2012). Toksisitas *streptozotocin* timbul akibat metilasi DNA dan aktivasi pol-ADP-ribose polimerase (PARP) yang dapat menyebabkan *delesi* DNA dan kematian sel β pankreas, stres oksidatif dan produksi *nitric oxide* (NO) (Bedoya *et al*, 1996).

Nicotinamid (piridin-3-karboksamida) adalah vitamin B3

(niacin) derivat dengan kapasitas antioksidan yang mengurangi efek dari *streptozotocin* (Szkudelski, 2012). *Nicotinamid* (NA) melindungi sel β pankreas terhadap *streptozotocin* dengan cara mengambil radikal bebas oksigen dan *nitric oxide*, inhibitor PARP, dan memelihara DNA+.

Berbagai penelitian telah dilakukan menggunakan model tikus yang diinduksi *streptozotocin* dan *nicotinamid* untuk mendapatkan tikus putih diabetes melitus tipe 2. Penelitian yang dilakukan Nagarajan (2013) membuktikan tikus putih yang diinduksi *streptozotocin* dosis 60 mg/kg dan 120 mg/kg *nicotinamid* menunjukkan gejala-gejala diabetes melitus tipe 2 seperti hiperglikemik, poliuri dan glukosuria. Penelitian lain yang dilakukan Ghasemi menemukan bahwa dosis efektif *streptozotocin*

adalah 65 mg/kg dan NA 230 mg/kg (Ghasemi, 1998).

Insulin yang dihasilkan oleh sel β pankreas meregulasi transport glukosa darah untuk digunakan, dengan berikatan dengan reseptor-reseptornya yang ada di jaringan perifer, sebagian jaringan lemak, dan jaringan otot. Pada penderita diabetes melitus tipe 2, terjadi resistensi dari aktivitas insulin, sehingga tidak dapat berikatan dengan reseptor-reseptornya di jaringan perifer, lemak maupun pada jaringan otot. Hal ini menyebabkan insulin tidak dapat digunakan (Chew, 2006).

Penyebab diabetes melitus tipe 2 adalah kombinasi dari resistensi insulin perifer dan sekresi yang tidak memadai oleh sel β pankreas (Romes, 2015). Hal tersebut bisa didominasi resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif, atau dominasi efek

sekresi insulin disertai resistensi insulin (Perkeni, 2011). Resistensi insulin adalah kondisi dimana sel-sel jaringan tubuh dan otot tidak peka atau sudah resisten terhadap insulin. Resistensi insulin telah dikaitkan dengan peningkatan kadar asam lemak bebas dan sitokin proinflamasi dalam plasma, penurunan transport glukosa ke dalam sel otot, produksi glukosa hepatic meningkat, dan peningkatan pemecahan lemak (Romes, 2015).

Diabetes melitus tipe 2 merupakan suatu penyakit multisistem dengan ciri hiperglikemik akibat kelainan kerja insulin. Kelainan kerja insulin tersebut menyebabkan abnormalitas dalam metabolisme karbohidrat, lemak dan protein. Hiperglikemik kronik pada diabetes berhubungan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi atau kegagalan

beberapa organ tubuh, terutama mata, ginjal, saraf, jantung dan pembuluh darah (PERKENI, 2011).

Diabetes melitus tipe 2 memiliki beberapa kelainan yang ditandai dengan hiperglikemik yang disebabkan oleh kombinasi dari resistensi insulin, sekresi insulin yang tidak memadai, dan sekresi glukagon yang berlebihan (Romes, 2015). Gejala dan tanda pada diabetes melitus tipe 2 kebanyakan asimtomatik. Namun bisa dilihat dari beberapa manifestasi klinis seperti volume urin yang besar dalam periode tertentu (Poliuri), rasa haus dan intake cairan kronik yang berlebihan (Polidipsi), makan yang berlebihan (Polifagi), berat badan menurun, dan penglihatan kabur.

Setelah tikus mendapatkan perlakuan sesuai dengan kelompoknya masing-masing dan didapatkan data

kadar GDP setelah perlakuan selama 14 hari, data kembali diolah menggunakan uji *paired-t-test*. Hasil analisis data menggunakan metode *paired-t-test* menunjukkan penurunan kadar GDP yang bermakna pada kelompok metformin, talok 250mg/200gramBB, talok 500mg/200gramBB, dan talok 750mg/200gramBB dengan nilai $p=0,0001$ ($p<0,05$). Kelompok placebo tidak mengalami penurunan kadar GDP yang bermakna dengan nilai $p=0,77$ ($p>0,05$).

Untuk menilai dosis pemberian seduhan daun talok terhadap kadar GDP, dilakukan uji *One Way Anova* untuk pesebaran data normal dan homogen. Dari uji *One Way Anova* didapatkan nilai $p=0,0001$ ($p<0,05$) yang artinya rata-rata penurunan kadar GDP dari kelima perlakuan tersebut berbeda. Untuk menentukan dosis

mana yang paling efektif dalam menurunkan kadar GDP maka dilakukan uji analisis *Post-Hoc*. dari hasil uji *Post-hoc* menunjukkan kelompok talok 750mg/200gramBB memiliki pengaruh penurunan kadar GDP yang paling efektif.

Sesuai dengan rekomendasi penatalaksanaan diabetes melitus tipe 2 dari *European Association for The Study of Diabetes* (EASD) dan *American Diabetes Association* (ADA) yang menempatkan kondisi, keinginan, kemampuan, dan toleransi pasien sebagai fokus utama dalam pengambilan keputusan (Ramesh, 2015). Tujuh poin rekomendasi dari EASD dan ADA adalah terapi untuk menurunkan glukosa dan menormalkan level glikemik, diet, olahraga, dan pendidikan sebagai dasar dari program pengobatan, penggunaan metformin

sebagai obat lini pertama kecuali kontraindikasi, setelah metformin, penggunaan 1 atau 2 obat oral atau injeksi tambahan, dengan tujuan meminimalkan efek samping jika mungkin, terapi tunggal insulin atau dengan agen lain jika diperlukan untuk mempertahankan kontrol glukosa darah, jika memungkinkan, semua keputusan pengobatan harus melibatkan pasien dengan fokus pada preferensi pasien dan kebutuhan pasien, fokus utama dari pengurangan resiko kardiovaskular

Dalam 7 poin rekomendasi EASD dan ADA, metformin ditempatkan sebagai obat lini pertama dalam penanganan diabetes melitus tipe 2. Dalam penelitian ini metformin terbukti efektif dalam menurunkan kadar GDP tikus putih diabetes melitus tipe 2 ($p < 0,05$). Metformin merupakan

obat golongan Biguanid. Metformin terdapat dalam konsentrasi yang tinggi dalam usus dan hati. Metformin menurunkan glukosa darah melalui pengaruhnya terhadap kerja insulin pada tingkat seluler, distal reseptor insulin dan menurunkan produksi glukosa hati (Soegondo, 2009).

Hasil analisis menunjukkan bahwa seduhan daun talok juga terbukti dapat menurunkan kadar GDP secara bermakna pada tikus putih diabetes melitus ($p < 0,05$) dikarenakan kandungan yang dimiliki oleh daun talok, yaitu flavonoid. Sebelumnya masih jarang penelitian yang bertujuan untuk menguji pengaruh daun talok (*Muntingia calabura*). Penelitian yang dilakukan Vembriato (2014) menguji pengaruh ekstrak buah talok (*Muntingia calabura*) terhadap kadar gula darah tikus putih (*Rattus*

novergicus) yang diinduksi *streptozotocin*. Vembriato membagi menjadi lima kelompok yaitu kelompok 1 (kontrol normal), kelompok 2 (placebo), kelompok 3 (ekstrak buah kersen 100 mg/kgBB), kelompok 4 (ekstrak buah kersen 200 mg/kgBB), kelompok 5 (ekstrak buah kersen 400 mg/kgBB). Hasil penelitian membuktikan kadar gula darah tikus putih (*Rattus novergicus*) diabetes melitus yang mengalami perlakuan ekstrak buah talok menurun secara signifikan dengan dosis paling efektif 100 mg/kgBB (Vembriato, 2014).

Menurut Verdayanti (2009) buah talok merupakan salah satu tumbuhan yang diduga mengandung bahan aktif yang berkhasiat sebagai anti diabetes. Bahan tersebut adalah flavonoid. Selain pada buah, flavonoid juga diduga terdapat pada bagian lain

dari tumbuhan talok, terutama daun talok. *Flavonoid* terutama quercetin berperan sebagai antioksidan yang dapat menurunkan stres oksidatif dan akan menimbulkan efek protektif sel β pankreas dan dapat meningkatkan sensitifitas insulin (Nijveldt *et al*, 2001). Flavonoid juga dapat menghambat GLUT 2 yang dapat menyebabkan pengurangan penyerapan glukosa dan fruktosa dari usus sehingga kadar glukosa darah turun (Oran *et al*, 2007). Flavonoid juga memiliki mekanisme penghambatan fosfodiesterase sehingga kadar cAMP dalam sel β pankreas meninggi. Hal ini akan merangsang sekresi insulin melalui jalur Ca (Ohno *et al*, 1993).

Hasil penelitian menunjukkan rerata kadar gula darah puasa post-perlakuan pada seluruh kelompok perlakuan seduhan daun talok dan

metformin ada pada angka >125 mg/dl. Menurut *American Diabetes Association* (2013), kriteria diagnosis diabetes melitus bisa ditegakkan melalui nilai gula darah puasa ≥ 125 mg/dL (7,0 mmol/L). Puasa didefinisikan: tidak mendapat *intake* glukosa selama delapan jam terakhir. Hal ini menunjukkan seduhan daun talok dan metformin berpengaruh dalam penurunan kadar gula darah puasa tikus putih diabetes melitus, namun masih dalam kondisi angka gula darah belum normal, sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai dosis optimal seduhan daun talok .

KESIMPULAN

Pemberian seduhan daun talok (*Muntingia calabura*) dosis 250mg/200gramBB, 500mg/200gramBB, 750mg/200gramBB dapat

menurunkan kadar glukosa darah pada tikus putih (*Rattus novergicus*) jantan diabetes melitus yang diinduksi *streptozotocin* dengan dosis optimal 750mg/200gramBB.

SARAN

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai dosis seduhan daun talok (*Muntingia calabura*) maksimal yang dapat diberikan kepada manusia.
2. Perlu dilakukan penelitian mengenai efek samping seduhan daun talok.
3. Perlu dilakukan penelitian manfaat seduhan daun talok terhadap kadar glukosa darah dengan pembandingan jenis obat yang lain.

REFERENSI

1. Akbar, N. (2006). Kelainan enzim pada penyakit hati. Dalam Sudoyo, A. W., Setyohadi, B., Alwi, I., Simadibrata K., M., Setiati, S. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*, Jilid I. Edisi IV. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
2. American Diabetes Association. (2015). Standards of medical care in diabetes-2015. *The Journal Of Clinical And Applied Research And Education*.,vol (38), sup (1).

3. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. (2013). *Riset Kesehatan Dasar*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
4. Dorland, W. A. N. 2010. *Dorland's Illustrated Medical Dictionary* (29th ed.). Hartanto, H. et al. (ahli bahasa), Jakarta: EGC
5. Ghasemi A. (2014). Streptozotocin-nicotinamide-induced rat model of type 2 diabetes. Impact Factor: 0.73
DOI:10.1556/APhysiol.101.2014.4.2 ACTA PHYSIOLOGICA HUNGARICA
6. Manaf A. (2014). Insulin: mekanisme sekresi dan aspek metabolisme *In Ilmu penyakit dalam* (6th ed) (pp. 2350-2357). Jakarta: Interna Publishing
7. Mangkoewidjojo, S. (2006) Hewan laboratorium dalam penelitian biomedik. Fakultas Kedokteran Hewan UGM. Yogyakarta. 31-32.
8. Nijveldt, R.J. 2001. Flavonoid: A Review of Probable Mechanism of Action and Potential Applications. *Am J Clin Nutr.* 74: 418-25
9. Oran K, Jian S, Shenglin C, Rushad D, Peter E, Jae BP, and Mark L. *Membrane Transport Structure* 30. Cook MN, Girman CJ, Stein PP, Alexander CM, and Holman RR. *Glycemic Control Continues to SVCT1 And GLUT2, Intestinal Transporters for Deteriorate After Sulfonylureas are Added to Vitamin C and Glucose*. The Journal of Biological Metformin among Patients with Type 2 Diabetes. Chemistry. 2002; 277(18): 15252-15260.
10. Panjuantiningrum F. (2009). Pengaruh pemberian buah naga merah (*hylocereus polyrhizus*) terhadap kadar glukosa darah Tikus putih yang diinduksi aloksan. Surakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret.
11. PERKENI. (2011). *Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia*.
12. Vembriarto J.P., Rahmad S, (2014) Pengaruh Ekstrak Buah Kersen (*Muntingia calabura*) Terhadap Kadar Gula Darah Tikus Putih (*Rattus novergicus*) yang Diinduksi *Streptozotocin* (STZ). Yogyakarta: IFakultas Kedokteran Hewan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta
13. *World Health Organization. (2014). Global Status Report on Noncommunicable Disease 2014. Geneva: World Health Organization.*