

## **Efektivitas Ekstrak Daun Bidara (*Ziziphus mauritiana*) Terhadap Kadar Gula Darah pada Tikus Wistar yang Diinduksi Aloksan**

### ***The Effectiveness of Bidara Leaf Extract (*Ziziphus mauritiana*) on Blood Sugar Levels in Rats Induced by Alloxan***

**Zata Amani Fahdina Putri<sup>1</sup>, Maya Dian Rakhmawatie<sup>2</sup>, Yanuarita Tursinawati<sup>3</sup>**

<sup>1, 2, 3</sup> Mahasiswa Kedokteran Universitas Muhammadiyah Semarang, Semarang

Corresponding author : zataamanifp.unimus@gmail.com

#### **Abstrak**

**Pendahuluan:** DM merupakan penyakit metabolik gangguan sistem endokrin yang bermanifestasi hilangnya penyerapan karbohidrat. Beberapa penderita DM melakukan pengobatan tradisional salah satunya daun Bidara. Daun Bidara memiliki flavonoid yang dijadikan sebagai salah satu metode pengobatan alternatif untuk mengendalikan kadar gula darah penderita DM. Flavonoid bekerja dengan cara hambat kerja enzim alfa-glukosidase sehingga kadar gula yang akan terserap oleh usus berkurang dan menurunkan kadar gula darah. Tujuan penelitian ini yaitu mengetahui efektivitas dari ekstrak daun Bidara terhadap kadar gula darah tikus Wistar yang telah diinduksi aloksan.

**Metode:** Penelitian ini merupakan sebuah penelitian eksperimental metode *true experimental* dengan *pre-post control group design*. Pengambilan sampel dilakukan dengan panduan WHO terkait penggunaan hewan uji coba minimal 5 ekor tiap kelompok. Didapatkan 15 ekor tikus jantan galur Wistar sebagai sampel penelitian, terbagi menjadi kelompok induksi aloksan dan ekstrak daun bidara 60 mg/200gbb (P1), kelompok metformin 9 mg/200gbb (P3), dan kelompok kombinasi (P3). Perbedaan kadar gula darah sebelum dan setelah perlakuan pada setiap kelompok diuji menggunakan jenis uji *paired t-test*.

**Hasil:** Hasil uji analisis didapatkan bahwa waktu induksi aloksan optimal pada hari ke-3 penginduksian dan ekstrak daun bidara, metformin, serta kombinasi ekstrak daun bidara dan metformin memiliki efek dalam menurunkan kadar gula darah pada tikus yang telah diinduksi aloksan 20 mg/200gbb secara signifikan pada hari ke-4 intervensi ( $p=0,035$ ) dengan kelompok P3 yang paling signifikan ( $p=0,002$ ).

**Kesimpulan:** Ekstrak daun bidara dengan dosis 60 mg/200 gbb memiliki efek penurunan kadar gula darah secara signifikan pada tikus yang diinduksi aloksan dihari ke-4 intervensi.

**Kata Kunci :** Ekstrak daun bidara, Metformin, Diabetes melitus, Aloksan, Kadar gula darah.

#### **Abstract**

**Background :** DM is a metabolic disease of endocrine system disorders which manifests as loss of absorption of carbohydrates. Some DM sufferers use traditional medicine, one of which is Bidara leaves. Bidara leaves have flavonoids which are used as an alternative treatment to control blood sugar levels in DM sufferers. Flavonoids inhibit the work of the alpha-glucosidase enzyme so that the sugar level that will be absorbed by the intestine is reduced and lowers the sugar level in the blood. The purpose of this study was to determine the effectiveness of Bidara leaf extract on alloxan-induced Wistar rats' blood sugar levels.

**Methods :** This research is an experimental research with a true experimental method with a pre-post control group design. Sampling was carried out according to WHO guidelines regarding the use of a minimum of 5 experimental animals per group. Fifteen male Wistar rats were obtained as research samples, divided into the induction group of alloxan and 60 mg/200 gbb of bidara leaf extract (P1), the 9 mg/200 gbb metformin group (P3), and the combination group (P3). Differences in blood sugar levels before and after treatment in each group were tested using the paired t-test.

**Results :** The results of the analysis test found that the optimal induction time of alloxan dose of 20 mg/200 gbb on the 3rd day of induction and the intervention given had a significant effect on reducing blood sugar levels in rats induced by alloxan 20 mg/200 gbb on the 4th day of the intervention ( $p=0,035$ ) with the control group P3 is the most significant ( $p=0.002$ ).

**Conclusion:** Bidara leaf extract has a significant effect on reducing blood sugar levels in rats that have been induced by alloxan.

**Keywords:** Bidara leaf extract, Metformin, Diabetes mellitus, Alloxan, Blood sugar level

## PENDAHULUAN

Diabetes melitus adalah suatu kondisi gangguan metabolisme endokrin yang bermanifestasi dalam hilangnya toleransi terhadap karbohidrat. Penderita DM biasanya akan mengeluhkan beberapa hal yang menjadi keluhan klasik berupa poliuri (sering berkemih), polifagi (sering merasa lapar), dan polidipsi (sering merasa haus). DM menjadi salah satu *non-communicable disease* atau penyakit tidak menular yang sering disebut sebagai *silent killer disease*. Sebanyak 1,5 juta kasus kematian di tahun 2012 disebabkan oleh DM dan sebanyak 60% dari kasus tersebut berasal dari negara-negara asia (Al-Ishaq et al., 2019). *International Diabetes Federation* memperkirakan sekitar 463 juta orang dengan rentang usia 20-79 tahun di seluruh dunia menderita diabetes melitus pada tahun 2019. Di Indonesia pada tahun 2019, kasus diabetes melitus terjadi sebanyak 10,7% dan menjadi negara dengan urutan ke-7 terbanyak di dunia (Kementerian kesehatan republik indonesia, 2020).

Diabetes melitus ditandai dengan adanya kadar gula darah yang tinggi akibat dari defisiensi insulin baik absolut maupun relatif, disfungsi sel, serta resistensi insulin.<sup>3</sup> Pada normalnya nilai kadar gula darah sewaktu sekitar 90 mg/dL dan gula darah puasa berkisar antara 80-125 mg/dL. Berdasarkan *American Diabetes Association* (ADA), diabetes melitus dapat didiagnosa menggunakan tes glukosa darah puasa (GDP), glukosa plasma 2 jam setelah tes glukosa oral, dan HbA1c. Kadar gula di darah dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti pola makan, aktivitas harian, pengaruh obat-obatan, serta genetic (Care & Suppl, 2022).

DM memiliki bahaya yang sangat besar bagi penderitanya, DM dapat memicu penyakit seperti jantung koroner, stroke, gagal ginjal, gangren, bahkan dapat sebabkan kematian (Dyson et al., 2018). Salah satu pengobatan untuk penderita DM adalah metformin yang digunakan sebagai obat lini pertama DM dikarenakan minimum efek samping dan terjangkau, serta mudah dikombinasi dengan obat hipoglikemik lainnya. Penderita DM cenderung mengkombinasi metformin dengan obat hipoglikemik lain untuk menurunkan glukosa darah dengan lebih efektif (Yasin et al., 2022). Beberapa penderita DM pun mulai mencoba pengobatan tradisional untuk mengontrol kadar gula darah dikarenakan obat kimiawi yang memiliki efek samping berkepanjangan (Care & Suppl, 2022). Salah satu dari obat herbal yang dikonsumsi yaitu daun Bidara (*Ziziphus mauritiana*) yang diketahui memiliki kandungan antidiabetik dan anti-hiperglikemia. Kandungan pada daun Bidara (*Ziziphus mauritiana*) yaitu zat aktif seperti flavonoid, karotenoid, metil ester, alkaloid, fenol, kuercetin, terpenoid, dan saponin yang berperan sebagai antidiabetic (Siregar, 2020).

Penelitian terkait daun Bidara pernah dilakukan oleh Ratinovea Mustafa Anwar pada 32 tikus *Sprague dawley* yang telah di induksi aloksan (150 mg/kgBb) dan diberikan tablet ekstrak daun Bidara dengan dosis variasi yaitu 75 mg, 100 mg, dan 150 mg, didapatkan hasil signifikansi penurunan kadar gula darah pada tikus yang diinduksi

aloksan dengan perlakuan berupa ekstrak daun Bidara (*Ziziphus mauritiana*) sebesar 0,005 ( $P < 0,05$ ) yang artinya pemberian tablet ekstrak daun Bidara pada tikus *Sprague dawley* terinduksi aloksan memberikan efek penurunan glukosa dalam darah. (Ratinovea Mustafia Anwar, 2020) Penelitian yang akan dilakukan memiliki keunggulan berupa menggunakan ekstrak daun Bidara (*Ziziphus mauritiana*) yang sudah terdaftar BPOM dan sudah teruji toksisitas sehingga lebih aman. Lalu dalam penelitian ini juga dilakukan perbandingan keefektivitasan antara ekstrak daun Bidara (*Ziziphus mauritiana*) dengan metformin dalam menurunkan kadar gula darah pada tikus model diabetes.

## METODE

Penelitian ini menggunakan metode *true experimental* dengan *pre-post control group design*. Dalam penelitian ini akan dilakukan 3 jenis perlakuan pada 3 kelompok sampel yaitu kelompok ekstrak daun bidara dosis 60 mg/200 gbb, kelompok metformin 9 mg/200 gbb, dan kelompok kombinasi ekstrak daun bidara dan metformin. Pada semua sampel akan dilakukan pengukuran kadar gula darah puasa terlebih dahulu untuk memantau pengaruh dari ekstrak daun Bidara (*Ziziphus mauritiana*) terhadap kadar gula darah pada tikus galur Wistar. Pengukuran kadar gula darah sebelum diinduksi aloksan berguna untuk melihat perkembangan dari kenaikan kadar gula dalam darah sebagai penentu terjadinya hiperglikemia pada tikus dengan acuan hasil gula darah puasa  $\geq 126$  mg/dl. Penginduksian aloksan diberikan dengan dosis 20 mg/200 gbb secara intraperitoneal. Selanjutnya dilakukan pengukuran kadar gula darah puasa setelah induksi aloksan untuk melihat perubahan kenaikan kadar gula darah dari tiap kelompok eksperimen. Pemberian intervensi berupa ekstrak daun bidara dan metformin dilakukan setelah sepekan penginduksian aloksan dengan pengukuran kadar gula darah dilakukan pada hari ke-4 dan hari ke-7 intervensi berlangsung. Populasi target pada penelitian ini adalah seluruh tikus galur Wistar dan populasi terjangkau pada penelitian ini adalah 15 tikus galur Wistar yang diinduksi aloksan. Penentuan besar sampel yang digunakan dalam penelitian ini menggunakan sampel minimal WHO yaitu 5 ekor/kelompok. Maka besar sampel untuk 3 kelompok uji sebanyak 15 ekor tikus Wistar. Pada penelitian ini, teknik pengambilan sampel menggunakan *random sampling*.

Penelitian ini menggunakan analisis data univariat dan analisa data bivariat. Data yang di analisa secara univariat adalah kadar gula darah sebelum dan sesudah diberikan perlakuan berupa metformin dan/atau ekstrak daun Bidara (*Ziziphus mauritiana*). Sedangkan analisis bivariat dilakukan untuk mengetahui interaksi antara dua variabel berupa korelatif, komparatif, dan asosiatif yang terlebih dahulu dilakukan uji normalitas menggunakan uji *Saphiro-Wilk* dengan asumsi apabila hasil olah  $P > 0,05$  maka sampel berdistribusi normal yang kemudian dilakukan uji homogenitas. Data yang berdistribusi normal di analisa menggunakan uji *Paired T-Test* dengan asumsi nilai hasil uji signifikansi  $P < 0,05$ , maka dinyatakan hipotesis diterima. Penelitian ini telah memiliki *ethical clearance* dengan nomor 0745/EA/KEPK/2022 oleh Komite Penelitian Kesehatan Poltekkes Kemenkes Semarang dan dilakukan penelitian di Laboratorium Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam UNNES. Waktu penelitian dilaksanakan selama bulan November 2022.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Analisa univariat dilakukan untuk mendeskripsikan variabel ataupun data penelitian, dalam penelitian ini, analisis univariat yang dilakukan adalah rata-rata dan standar deviasi pada berat badan tikus dan kadar gula darah tiap kelompok intervensi.

Tabel 1 Rata-rata dan standar deviasi berat badan tikus pre-eksperimen

Kelompok Intervensi	n	Rata-rata ± SD (gram)
<b>P1*</b>	5	155,40 ± 4,278
<b>P2*</b>	5	158,00 ± 5,000
<b>P3*</b>	5	159,40 ± 2,302
<b>Total</b>	15	157,60 ± 4,102

\*P1 : Kelompok ekstrak daun bidara 60 mg/200gbb.

\*P2 : kelompok Metformin 9 mg/200gbb.

\*P3 : kelompok kombinasi ekstrak daun bidara 60 mg/dll dan metformin 9 mg/200gbb.

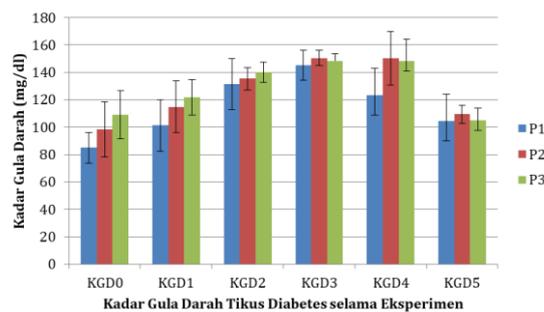
Berdasarkan tabel didapatkan kesimpulan yaitu seluruh kelompok eksperimen memiliki variasi berat badan yang sama rata atau homogen dikarenakan memiliki standar deviasi kurang dari sama dengan 5 persen ( $\leq 5\%$ ). Berat badan memiliki kaitan dengan kejadian diabetes melitus, penderita diabetes melitus akan mengalami adanya defisiensi insulin yang akan mengganggu proses metabolisme lemak dan protein sehingga akan terjadi adanya penurunan berat badan. Sedangkan pada penderita yang mengalami obesitas akan mengalami simpanan asam lemak yang berlebihan dan akan membentuk senyawa berupa trigliserol. Asam lemak nantinya akan menimbulkan adanya stres oksidatif sehingga kadar gula dalam darah akan terpengaruh dan menimbulkan efek hiperglikemia (Rias & Sutikno, 2017).

Dalam penelitian yang telah dilakukan oleh Lia Amalia, dkk, pada tahun 2020 didapatkan hasil adanya kaitan antara berat badan berupa *overweight* dengan kejadian diabetes melitus tipe 2 di Puskesmas Bulango Utara (Amalia et al., 2022). Lalu pada penelitian yang telah dilakukan pada tikus diabetes didapatkan pula hasil bahwa keadaan diabetes memiliki kaitan berupa penurunan berat badan. (Ni Ketut Sri Puspati, Made Suma Anthara, 2013). Pada penelitian ini terdapat data awal berat badan tikus sebelum dilakukan eksperimen namun tidak dilakukan pengukuran berat badan selama eksperimen untuk melihat kaitan antara berat badan dengan diabetes.

Tabel 2 selisih rata-rata KGD selama induksi aloksan dan intervensi

Kelompok Intervensi	KGD1-KGD0	KGD2-KGD0	KGD3-KGD0	KGD4-KGD3	KGD5-KGD3
<b>P1</b>	16,2	46,4	60,4	22	41
<b>P2</b>	16,4	37	52	41,2	41
<b>P3</b>	12,8	31	39,2	53,2	43,6

Berdasarkan dari tabel didapatkan selisih kadar gula darah baik saat induksi aloksan dan juga saat dilakukannya intervensi pada seluruh tikus *Wistar*.



Gambar 1 Rata-rata dan standar deviasi kadar gula darah tikus eksperimen

Pada grafik yang tersaji menunjukkan kadar gula darah tiap kelompok intervensi. Seluruh kelompok intervensi memiliki waktu optimal induksi aloksan berdasarkan acuan kadar gula darah puasa tikus yaitu  $\geq 126$  mg/dl pada hari ke-5 (KGD2) dengan rata-rata kelompok P1 sebesar 131,40 mg/dl, kelompok P2 sebesar 135,40 mg/dl, dan kelompok P3 sebesar 140,20 mg/dl. Pada pengukuran gula darah hari ke-4 (KGD4) setelah dilakukan intervensi, seluruh kelompok intervensi mengalami penurunan sampai mencapai nilai normal kadar gula darah puasa tikus dengan nilai kelompok P1 sebesar 123,40 mg/dl, kelompok P2 sebesar 109,20 mg/dl, dan kelompok P3 sebesar 95,20 mg/dl. Namun pada hari ke-7 (KGD5) intervensi, hanya kelompok P1 saja yang mengalami penurunan dengan nilai kadar gula darah puasa sebesar 104,40 mg/dl. Kelompok P2 mengalami kenaikan yang kecil dengan nilai kadar gula darah sebesar 109,40 mg/dl, sedangkan kelompok P3 mengalami kenaikan yang cukup besar dengan nilai kadar gula darah puasa sebesar 104,80 mg/dl.

### Uji Normalitas Induksi Aloksan

Tabel 1 Uji normalitas kadar gula darah tikus selama induksi aloksan

Kelompok intervensi	P (shapiro wilk)		
	KGD1	KGD2	KGD3
P1	0,675	0,058	0,637
P2	0,484	0,257	0,739
P3	0,795	0,867	0,253

P1 : Kelompok ekstrak daun bidara

P2 : Kelompok Metformin

P3 : Kelompok kombinasi ekstrak Daun bidara dan Metformin

Berdasarkan tabel yang tersaji dapat disimpulkan bahwa semua data terdistribusi normal dengan nilai acuan normalitas p-value lebih dari sama dengan 0,05 ( $\geq 0,05$ ).

### Uji Normalitas Intervensi

Tabel 2 Uji normalitas kadar gula darah tikus selama intervensi

Kelompok intervensi	P (shapiro wilk)	
	KGD4	KGD5
P1	0,514	0,058
P2	0,810	0,446
P3	0,788	0,814

P1 : Kelompok ekstrak daun bidara

P2 : Kelompok Metformin  
P3 : Kelompok kombinasi ekstrak Daun bidara dan Metformin

Berdasarkan tabel yang tersaji dapat disimpulkan bahwa semua data terdistribusi normal dengan nilai acuan normalitas p-value lebih dari sama dengan 0,05 ( $\geq 0,05$ ).

### Uji homogenitas

Tabel 3 Uji homogenitas kadar gula darah tikus selama eksperimen

Kelompok intervensi	HOMOGENITAS (levene)					
	KGD0	KGD1	KGD2	KGD3	KGD4	KGD5
P1						
P2	0,626	0,897	0,002*	0,293	0,791	0,027*
P3						

P1 : Kelompok ekstrak daun bidara  
P2 : Kelompok Metformin  
P3 : Kelompok kombinasi ekstrak Daun bidara dan Metformin  
\* : Distribusi data tidak homogen

Berdasarkan tabel dapat dilihat bahwa kelompok P1, P2, dan P3 pada data KGD2 memiliki nilai 0,002 ( $< 0,05$ ) dan KGD5 memiliki nilai 0,027 ( $< 0,05$ ). Maka dapat disimpulkan seluruh kelompok baik P1, P2, dan P3 homogen pada seluruh data KGD kecuali KGD2 dan KGD5.

Tabel 6 Uji homogenitas KGD tikus dengan selisih selama intervensi

Kelompok intervensi	HOMOGENITAS (Levene)	
	KGD4-KGD3	KGD5-KGD3
P1		
P2	0,542	0,015*
P3		

P1 : Kelompok ekstrak daun bidara  
P2 : Kelompok Metformin  
P3 : Kelompok kombinasi ekstrak Daun bidara dan Metformin  
\* : Distribusi data tidak homogen

Berdasarkan tabel dapat dilihat bahwa kelompok P1, P2, dan P3 pada data KGD4-KGD3 memiliki nilai 0,542 ( $> 0,05$ ) dan KGD5-KGD3 memiliki nilai 0,015 ( $< 0,05$ ). Maka dapat disimpulkan seluruh kelompok baik P1, P2, dan P3 homogen pada data KGD4-KGD3 dan tidak homogen pada data KGD5-KGD3.

### Analisis bivariat

#### Uji Paired T-Test Induksi Aloksan

Tabel 7 Uji Paired T-Test kadar gula darah tikus selama induksi aloksan

Kelompok intervensi	Paired T-Test		
	KGD0-KGD1	KGD0-KGD2	KGD0-KGD3
P1	0,016	0,003	0,000
P2	0,000	0,005	0,003
P3	0,071	0,026	0,014

P1 : Kelompok ekstrak daun bidara  
P2 : Kelompok Metformin  
P3 : Kelompok kombinasi ekstrak Daun bidara dan Metformin

Berdasarkan tabel dapat disimpulkan bahwa seluruh kelompok eksperimen yang diinduksi aloksan memiliki perbedaan yang berarti antar kelompok P1, P2, dan P3 dengan nilai *p-value* kurang dari 0,05 ( $p < 0,05$ ) dikarenakan acuan nilai *p-value* untuk signifikansi adalah kurang dari 0,05 ( $p < 0,05$ ). Aloksan dengan dosis 20 mg/200gbb memiliki waktu optimal penginduksian dengan target hiperglikemia pada hari ke-3 selama induksi. Dalam penelitian yang telah dilakukan, penggunaan metode *pretest-posttest* untuk berguna untuk menentukan perkembangan aktivitas induksi aloksan selama penginduksian berlangsung. Lalu diperlukan adanya gambaran histopatologi dari anatomi hati dan pankreas untuk melihat kerusakan yang disebabkan oleh aloksan sehingga mekanisme kerja aloksan dapat diketahui lebih baik.

### Uji Paired T-Test Intervensi

Tabel 8 Uji Paired T-Test kadar gula darah tikus selama intervensi

Kelompok intervensi	Paired T-Test	
	KGD3-KGD4	KGD3-KGD5
P1	0,011	0,010
P2	0,008	0,000
P3	0,002	0,000

P1 : Kelompok ekstrak daun bidara

P2 : Kelompok Metformin

P3 : Kelompok kombinasi ekstrak Daun bidara dan Metformin

\* : Hasil data tidak signifikan

Berdasarkan tabel yang tersaji dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan signifikan pada kelompok P1, P2, dan P3 setelah empat hari diberi perlakuan (KGD3-KGD4) dan tujuh hari perlakuan (KGD3-KGD5) berupa ekstrak daun bidara dengan dosis 60 mg/200gbb dan metformin dengan dosis 9 mg/200gbb. Waktu optimal dari dilakukannya intervensi pada seluruh kelompok perlakuan dengan hasil signifikan yaitu pada hari ke-4 intervensi. Dalam penelitian yang telah dilakukan, data yang tersaji berupa kadar gula darah tikus diabetes sebanyak dua kali yaitu pada hari ke-4 dan ke-7 masa intervensi sehingga diperlukannya data awal atau hari pertama dilakukan intervensi untuk melihat bagaimana pengaruh intervensi yang diberikan terhadap kadar gula darah tikus diabetes. Lalu diperlukan pula gambaran histopatologi organ pankreas dan hati untuk melihat bagaimana mekanisme kerja ekstrak daun bidara dan juga metformin maupun kombinasi anatar keduanya dalam mencegah kerusakan berlanjut akibat dari induksi aloksan.

### Uji Kruskall Wallis KGD

Tabel 9 Uji Kruskall Wallis KGD tikus dengan selisih selama intervensi

Kelompok intervensi	Kruskall Wallis	
	KGD4-KGD3	KGD5-KGD3
P1		
P2	0,035	0,673
P3		

P1 : Kelompok ekstrak daun bidara

P2 : Kelompok Metformin

P3 : Kelompok kombinasi ekstrak Daun bidara dan Metformin

\* : Distribusi data tidak homogen

Berdasarkan tabel yang tersaji, hasil yang didapatkan dengan data selisih KGD4-KGD3 dan KGD5-KGD3 menunjukkan nilai yang berbeda, dimana pada KGD4-KGD3 didapatkan hasil yang signifikan, sedangkan pada data KGD5-KGD3 didapatkan nilai yang lebih besar dari 0,05 atau dianggap tidak signifikan. Maka dapat disimpulkan bahwa waktu optimal dari dilakukannya intervensi pada seluruh kelompok perlakuan dengan hasil signifikan yaitu pada hari ke-4 intervensi. Dalam penelitian yang telah dilakukan, data yang tersaji berupa kadar gula darah tikus diabetes sebanyak dua kali yaitu pada hari ke-4 dan ke-7 masa intervensi sehingga diperlukannya data awal atau hari pertama dilakukan intervensi untuk melihat bagaimana pengaruh intervensi yang diberikan terhadap kadar gula darah tikus diabetes. Lalu diperlukan pula gambaran histopatologi organ pankreas dan hati untuk melihat bagaimana mekanisme kerja ekstrak daun bidara dan juga metformin maupun kombinasi anatar keduanya dalam mencegah kerusakan berlanjut akibat dari induksi aloksan.

### Uji Mann Whitney intervensi

Dilakukannya uji *mann whitney* untuk mengetahui kelompok paling efektif dalam penurunan KGD selama masa intervensi. Terdapat 3 kali pengujian antar kelompok, yaitu:

#### a. P1-P2

Tabel 10 Uji Mann Whitney KGD4-KGD3 kelompok P1-P2

Kelompok intervensi	Mann Whitney KGD4-KGD3
P1	0,095
P2	

P1 : Kelompok ekstrak daun bidara  
P2 : Kelompok Metformin

Berdasarkan tabel yang disajikan, didapatkan hasil perbandingan antara kelompok P1 dengan P2 memiliki nilai lebih dari 0,05 ( $>0,05$ ) sehingga tidak ada perbedaan yang signifikan antar kelompok.

#### b. P1-P3

Tabel 11 Uji Mann Whitney KGD4-KGD3 kelompok P1-P3

Kelompok intervensi	Mann Whitney KGD4-KGD3
P1	0,016
P3	

P1 : Kelompok ekstrak daun bidara  
P2 : Kelompok Metformin

Berdasarkan tabel yang disajikan, didapatkan hasil perbandingan antara kelompok P1 dengan P3 memiliki nilai kurang dari 0,05 ( $<0,05$ ) sehingga ada perbedaan yang signifikan antar kelompok.

**c. P2-P3**

Tabel 12 Uji Mann Whitney KGD4-KGD3 kelompok P2-P3

Kelompok intervensi	Mann Whitney KGD4-KGD3
P2	0,421
P3	

P1 : Kelompok ekstrak daun bidara

P2 : Kelompok Metformin

Berdasarkan tabel yang disajikan, didapatkan hasil perbandingan antara kelompok P1 dengan P2 memiliki nilai lebih dari 0,05 ( $>0,05$ ) sehingga tidak ada perbedaan yang signifikan antar kelompok.

**Model tikus diabetes dengan induksi aloksan**

Penelitian ini menggunakan aloksan dengan dosis 20 mg/200gbb untuk membuat model diabetes pada tikus galur wistar jantan sebanyak 15 ekor tikus. Aloksan sendiri merupakan suatu substrat yang diperoleh dari oksidasi asam urat dan menjadi salah satu bahan kimia untuk penginduksian hewan coba sebagai model diabetes. Aloksan telah banyak berhasil sebagai bahan induksi untuk model diabetes pada hewan coba seperti tikus, kucing, monyet, kelinci, serta anjing. Aloksan dapat diberikan secara intraperitoneal, intravena, dan subkutan dengan dosis yang bervariasi berkisar antara 90 mg/kgbb sampai 200 mg/kgbb. Induksi aloksan memiliki mekanisme penghambatan selektif sekresi insulin yang dirangsang glukosa dan pembentukan ROS (Reactive Oxygen Species) dengan hasil nekrosis selektif sel  $\beta$ -pankreas. Penghambatan sekresi insulin dari sel  $\beta$ -pankreas yang disebabkan oleh ROS menyumbang fase diabetogenesitas dalam induksi aloksan pada hewan coba (Macdonald & Mohammed, 2018).

Aloksan memiliki kesamaan struktur secara molekular dengan glukosa sehingga dapat diangkut melalui mekanisme transportasi difusi melibatkan protein yang disebut GLUT-2 di membran plasma sel. Aloksan tidak menghambat aktivitas GLUT-2 sehingga ketika terserap oleh sel  $\beta$ -pankreas akan menghasilkan toksisitas di dalam sel-sel tersebut. Pada 30 menit pertama setelah induksi aloksan terdapat perubahan konsentrasi glukosa darah, selanjutnya setelah 1 jam induksi aloksan akan masuk ke fase dimana terdapat peningkatan kadar glukosa darah yang dihasilkan oleh efek sementara dari aloksan. Pada fase tersebut menimbulkan efek hiperglikemia pertama dari aloksan dan berlangsung selama 2 sampai 4 jam (Ni Ketut Sri Puspanti, Made Suma Anthara, 2013).

Penggunaan aloksan dalam pembuatan model DM tipe 2 yaitu untuk menghindarkan dari faktor perancu berupa hiperlipidemia sehingga hanya difokuskan pada kejadian hiperglikemia dengan efek timbulnya penurunan sekresi insulin karena adanya gangguan pada sel-sel di pankreas (Husna et al., 2019). Waktu paling optimal untuk aloksan memberikan efek hiperglikemia pada tikus memiliki variasi yang berbeda tergantung dengan model dan dosis penelitian yang dilakukan, namun pada beberapa penelitian didapatkan hasil bahwa hari ke-3 induksi aloksan dosis 120 mg/kgbb telah menimbulkan efek hiperglikemia pada tikus (Swastini et al., 2018). Pada penelitian yang telah dilakukan, maka didapatkan hasil bahwa aloksan dengan dosis 20 mg/200 gbb memiliki waktu paling mendekati optimal pada hari ke-7 dilakukannya penginduksian aloksan untuk menimbulkan efek hiperglikemia pada tikus galur Wistar jantan.

## Penggunaan Glukometer Pada Pengukuran Kadar Gula Darah Tikus Diabetes

Penelitian ini menggunakan glukometer untuk mengukur kadar gula darah tikus diabetes dengan merek EasyTouch. Penggunaan glukometer dalam penelitian dengan pengukuran kadar gula dalam darah yang dilakukan pada hewan sangatlah umum, terutama untuk hewan pengerat seperti tikus, dimana penggunaan glukometer hanya memerlukan sedikit sampel darah sehingga meringankan ketidaknyamanan dan nyeri pada tikus (Togashi et al., 2016). Dalam sebuah penelitian yang membandingkan antara penggunaan glukometer dibanding dengan uji plasma darah laboratorium menunjukkan adanya perbedaan nilai kadar gula darah dimana glukometer memiliki nilai yang lebih tinggi dan memiliki perbedaan yang signifikan ( $p\text{-value} < 0,05$ ) namun masih dapat digunakan sebagai pengukuran kadar gula darah secara mandiri dengan pengoreksian hasil menggunakan uji plasma laboratorium (Togashi et al., 2016). Pengukuran kadar gula darah menggunakan glukometer juga memiliki kegunaan untuk menunjukkan kontrol glikemik dengan hasil yang cepat serta sederhana (Kennard et al., 2021). Cara kerja glukometer dalam mengukur kadar gula darah pada tikus yaitu dengan meneteskan darah ke strip glukosa yang mengandung enzim glukosa oksidase dimana enzim ini akan bereaksi dengan glukosa di darah yang selanjutnya akan menghasilkan sinyal listrik dan kemudian hasilnya akan terukur oleh glukometer tersebut (Saputra et al., 2018), (Nery et al., 2016). Glukometer memiliki beberapa kekurangan dalam penggunaannya sebagai alat ukur kadar gula darah yaitu tingkat akurasi yang belum diketahui, hasil yang dipengaruhi oleh kadar bilirubin, hematokrit, dan juga lipid, serta suhu dan volume sampel yang kurang (Fajarna et al., 2022).

## Pengaruh ekstrak daun bidara terhadap kadar gula darah puasa tikus induksi aloksan

Penelitian ini menggunakan ekstrak daun bidara yang diproduksi oleh cv. Ardhi Jaya yang berlokasi di Jogjakarta. Dalam ekstrak daun bidara terdapat kandungan flavonoid yang merupakan suatu senyawa golongan fenol yang keberadaannya dominan dalam sebuah tanaman, termasuk pada golongan tumbuhan angiospermae dengan contoh Bidara. Susunan konfigurasi terdiri dari C6-C3-C6 yang memiliki 15 atom karbon dimana dua cincin aromatiknya dihubungkan melalui 3 atom karbon. Flavonoid pun dikaitkan dengan spektrum luas dari efek peningkatan kesehatan dan juga menjadi komponen utama dalam obat-obatan maupun kosmetik. Hal ini dikarenakan flavonoid bersifat antioksidan, anti-diabetik, anti-inflamasi, anti-mutagenik, dan anti-karsinogenik, ditambah dengan kapasitas untuk memodulasi fungsi dari enzim seluler utama dengan contoh seperti enzim *xantine oxidase (XO)*, *cyclo-oxygenase (COX)*, *lipoxigenase*, dan *phosphoinositide 3-kinase* (Panche et al., 2016). Flavonoid melakukan beberapa fungsi seperti pencernaan karbohidrat, pelepasan insulin, deposisi adiposa, dan penyerapan glukosa di dalam jaringan yang responsif dengan insulin melalui jalur pensinyalan sel yang berbeda (Al-Ishaq et al., 2019). Flavonoid akan diserap dalam usus kecil oleh sel-sel epitel melalui difusi pasif yang dilanjutkan dengan konjugasi flavonoid oleh organ metabolisme terbesar seperti hati melalui proses metilasi, glukuronidasi, dan sulfasi untuk menjadikannya senyawa fenolik dan hidrofilik yang lebih kecil sehingga dapat diekskresikan dan didistribusikan lebih mudah dalam aliran darah (Yen et al., 2021).

Salah satu enzim yang terikat membran dan paling penting dalam pencernaan karbohidrat yang ditemukan di epitel usus kecil adalah  $\alpha$ -glukosidase. Penghambatan  $\alpha$ -glukosidase dapat menunda degradasi gula kompleks menjadi glukosa, yang membantu

menunda penyerapan glukosa di usus kecil sehingga kadar gula darah postprandial menurun. Flavonoid mampu menghambat pencernaan karbohidrat dan penyerapan glukosa, bersama dengan pengaturan sekresi insulin melalui beberapa jalur pensinyalan. Hal ini dicapai karena flavonoid dapat dengan mudah menghambat enzim pencernaan karbohidrat dan transporter glukosa yang membantu dalam mencapai normoglikemia dalam sirkulasi darah. Mekanisme ini relatif penting sebagai pendekatan terapeutik terhadap DM. Efek anti-diabetes modulasi flavonoid mengurangi apoptosis dan resistensi insulin dan meningkatkan sekresi insulin dan translokasi GLUT 4 (Karim et al., 2021).

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dan melihat dari data kadar gula darah sebelum dan sesudah dilakukannya intervensi didapatkan hasil bahwa kelompok P1 atau kelompok ekstrak daun bidara dengan dosis 60 mg/200gbb memiliki efek penurunan kadar gula darah pada tikus hiperglikemia dengan baik dan stabil. Hal ini didukung dengan hasil yang signifikan pada hari ke-4 dilakukannya intervensi pada seluruh kelompok tikus eksperimen dengan nilai p-value kurang dari 0,05 ( $p < 0,05$ ). Pada penelitian yang dilakukan oleh Hemant Une, dkk, didapatkan hasil bahwa flavonoid dalam ekstrak daun bidara dengan dosis 200 mg/kgbb memiliki efek hipoglikemia pada tikus induksi aloksan yang sebanding dengan metformin meskipun penurunan kadar gula darah tidak terlihat secara signifikan (Une et al., 2013).

Penelitian ini pun menggunakan metformin dengan merek Hexpharm 500 mg sebagai perbandingan dengan kelompok ekstrak daun bidara serta dilakukan pula kombinasi intervensi dengan ekstrak daun bidara. Metformin merupakan obat yang paling banyak diresepkan dalam pengobatan diabetes melitus dan direkomendasikan sebagai terapi lini pertama dalam diabetes melitus tipe 2 dengan profil keamanan obat yang baik, pencegahan kenaikan berat badan, serta biaya yang murah menjadi nilai lebih dari metformin. Metformin telah terbukti meningkatkan kontrol glikemik melalui beberapa mekanisme, yaitu inhibisi glukoneogenesis, menurunkan penyerapan glukosa di usus besar, dan meningkatkan sekresi GLP-1 (Top et al., 2022).

Metformin juga mengurangi aktivitas kompleks mitokondria yang mengakibatkan penurunan adenosin trifosfat dan peningkatan kandungan adenosin monofosfat serta mengaktivasi enzim AMPK (adenosine monophosphate-activated protein kinase). Metformin dan flavonoid bekerja bersama dalam menurunkan kadar gula dalam darah melalui mekanisme penurunan absorpsi glukosa di usus sehingga kadar gula dalam darah dapat menurun. Pada sebuah penelitian, flavonoid merangsang jalur AMPK yang analog dengan mekanisme metformin dalam menurunkan kadar gula darah (Al-Ishaq et al., 2019).

## KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, maka dapat disimpulkan bahwa waktu optimal dalam induksi aloksan pada hari ke-3 dilakukannya penginduksian pada seluruh tikus galur wistar jantan dengan seluruh kelompok memiliki p-value kurang dari 0,05 ( $p < 0,05$ ). Kadar gula darah pada kelompok P1 (ekstrak daun bidara), P2 (metformin), dan P3 (kombinasi ekstrak daun bidara dan metformin) memiliki perbedaan dan efek penurunan yang signifikan sebelum dan sesudah dilakukannya intervensi. Waktu optimal intervensi dilakukan secara signifikan adalah hari ke-4 intervensi.

Penelitian ini disarankan menggunakan kelompok kontrol positif untuk mengetahui pengaruh tiap kelompok intervensi dengan lebih baik. Penelitian ini dapat ditambahkan histopatologi organ untuk melihat mekanisme kerja aloksan

pada tiap kelompok intervensi. Penelitian ini disarankan untuk mengukur berat badan tikus selama induksi aloksan dan intervensi tiap kelompok.

## DAFTAR PUSTAKA

- Al-Ishaq, R. K., Abotaleb, M., Kubatka, P., Kajo, K., & Büsselberg, D. (2019). Flavonoids and their anti-diabetic effects: Cellular mechanisms and effects to improve blood sugar levels. *Biomolecules*, 9(9). <https://doi.org/10.3390/biom9090430>
- Amalia, L., Mokodompis, Y., & Ismail, G. A. (2022). Hubungan Overweight Dengan Kejadian Diabetes Mellitus Tipe 2 Di Wilayah Kerja Puskesmas Bulango Utara. *Jambura Journal of Epidemiology*, 1(1), 11–19. <https://doi.org/10.37905/jje.v1i1.14623>
- Care, D., & Suppl, S. S. (2022). Classification and diagnosis of diabetes : standards of medical care in diabetes — 2022. *Diabetes Care*, 45(Suppl), 517–538.
- Dyson, P. A., Twenefour, D., Breen, C., Duncan, A., Elvin, E., Goff, L., Hill, A., Kalsi, P., Marsland, N., McArdle, P., Mellor, D., Oliver, L., & Watson, K. (2018). Diabetes UK evidence-based nutrition guidelines for the prevention and management of diabetes. *Diabetic Medicine*, 35(5), 541–547. <https://doi.org/10.1111/dme.13603>
- Fajarna, F., Putri, S. K., & Irayana, N. I. (2022). Perbedaan kadar glukosa darah berdasarkan hasil pemeriksaan spektrofotometer dengan glukometer di UPTD Puskesmas Sukajaya Kota Sabang. *Jurnal SAGO Gizi Dan Kesehatan*, 4(1), 89. <https://doi.org/10.30867/gikes.v4i1.1068>
- Husna, F., Suyatna, F. D., Arozal, W., & Purwaningsih, E. H. (2019). Model Hewan Coba pada Penelitian Diabetes. *Pharmaceutical Sciences and Research*, 6(3), 131–141. <https://doi.org/10.7454/psr.v6i3.4531>
- Karim, F., Susilawati, S., Oswari, L. D., Fadiya, F., & Nadya, N. (2021). Uji Aktivitas Penghambatan Enzim  $\alpha$ -glucosidase Ekstrak Air dan Ekstrak Etanol Kayu Kuning (*Arcangelisia flava*). *Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan Publikasi Ilmiah Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya*, 8(1), 53–60. <https://doi.org/10.32539/v8i1.13118>
- Kementrian kesehatan republik indonesia. (2020). Tetap Produktif, Cegah Dan Atasi Diabetes Mellitus. In *pusat data dan informasi kementerian kesehatan RI*.
- Kennard, M. R., Daniels Gatward, L. F., Roberts, A. G., White, E. R. P., Nandi, M., & King, A. J. F. (2021). The use of mice in diabetes research: The impact of experimental protocols. *Diabetic Medicine*, 38(12), 1–12. <https://doi.org/10.1111/dme.14705>
- Macdonald, O., & Mohammed, A. (2018). ScienceDirect Alloxan-induced diabetes , a common model for evaluating the glycemic-control potential of therapeutic compounds and plants extracts in experimental studies. *Medicina*, 53(6), 365–374. <https://doi.org/10.1016/j.medici.2018.02.001>
- Nery, E. W., Kundys, M., Jeleń, P. S., & Jönsson-Niedziółka, M. (2016). Electrochemical glucose sensing: Is there still room for improvement? *Analytical Chemistry*, 88(23), 11271–11282. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.6b03151>
- NI KETUT SRI PUSPATI, MADE SUMA ANTHARA, A. A. G. O. D. (2013). Pertambahan Bobot Badan Tikus Diabetes Mellitus dengan Pemberian Ekstrak Etanol Buah Naga Daging Putih. *Indonesia Medicus Veterinus 2013*, 2(2), 225–

234.

- Panche, A. N., Diwan, A. D., & Chandra, S. R. (2016). Flavonoids: An overview. *Journal of Nutritional Science*, 5. <https://doi.org/10.1017/jns.2016.41>
- Ratinovea Mustafia Anwar. (2020). *Formulasi Sediaan Tablet Ekstrak Daun Bidara (Ziziphus Mauritiana L.) Sebagai Antidiabetes Pada Tikus (Sprague Dawley) Yang Diinduksi Aloksan*.
- Rias, A. Y., & Sutikno, E. (2017). Hubungan Antara Berat Badan Dengan Kadar Gula Darah Acak Pada Tikus Diabetes Mellitus. *Jurnal Wiyata*, 72–77.
- Saputra, N. T., Suartha, I. N., & Dharmayudha, A. A. G. O. (2018). Agen Diabetagonik Streptozotocin untuk Membuat Tikus Putih Jantan Diabetes Mellitus. *Buletin Veteriner Udayana*, 10(2), 116. <https://doi.org/10.24843/bulvet.2018.v10.i02.p02>
- Siregar, M. (2020). Berbagai Manfaat Daun Bidara (*Ziziphus mauritiana* Lamk) Bagi Kesehatan di Indonesia: Meta Analisis. *Jurnal Pandu Husada*, 1(2), 75. <https://doi.org/10.30596/jph.v1i2.4415>
- Swastini, D. A., Shaswati, G. A. P. A., Widnyana, I. P. S., Amin, A., Kusuma, L. A. S., Putra, A. A. R. Y., & Samirana, P. O. (2018). Penurunan Kadar Glukosa Darah dan Gambaran Histopatologi Pankreas dengan Pemberian Gula Aren (*Arenga pinnata*) pada Tikus Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Aloksan. *Indonesia Medicus Veterinus*, 7(2), 10. <https://doi.org/10.19087/imv.2018.7.2.94>
- Togashi, Y., Shirakawa, J., Okuyama, T., Yamazaki, S., Kyohara, M., Miyazawa, A., Suzuki, T., Hamada, M., & Terauchi, Y. (2016). Evaluation of the appropriateness of using glucometers for measuring the blood glucose levels in mice. *Scientific Reports*, 6, 1–9. <https://doi.org/10.1038/srep25465>
- Top, W. M. C., Kooy, A., & Stehouwer, C. D. A. (2022). Metformin: A Narrative Review of Its Potential Benefits for Cardiovascular Disease, Cancer and Dementia. *Pharmaceuticals*, 15(3), 1–20. <https://doi.org/10.3390/ph15030312>
- Une, H., Ghodke, M. S., Mubashir, M., & Naik, J. B. (2013). Effects of *Zizyphus mauritiana* Lam. leaves extract in alloxan induced diabetes and its secondary complications in rats. *Pharmacia Sinica*, 4(2), 92–97.
- Yasin, Y. S., Hashim, W. S., & Qader, S. M. (2022). Evaluation of metformin performance on alloxan-induced diabetic rabbits. *Journal of Medicine and Life*, 15(3), 405–407. <https://doi.org/10.25122/jml-2021-0417>
- Yen, F. S., Qin, C. S., Tan, S., Xuan, S., Ying, P. J., Le, H. Y., Darmarajan, T., Gunasekaran, B., & Salvamani, S. (2021). *Hypoglycemic Effects of Plant Flavonoids : A Review. 2021*.