

# EFEK HIPOGLIKEMIK INFUSA DAUN TANAMAN MAKASAR, *Brucea javanica* (L) Merr, PADA TIKUS HIPERGLIKEMIK YANG DIINDUKSI ALOKSAN

HANDA MULIASARI<sup>1</sup>, CANDRA DWIPAYANA HAMDIN<sup>1</sup>, MUHSINUL IHSAN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Farmasi, Universitas Mataram, Jalan Majapahit No.62 Mataram NTB

<sup>2</sup>Jurusan Biologi, Fakultas Tarbiyah dan Keguruan, Universitas Islam Negeri Mataram, Jalan Gajah Mada Mataram NTB

## ABSTRACT

*Brucea javanica* (L) Merr is a local plant used traditionally for diabetic medication in Lombok Island. The *B. javanica* seed has been recognized to have an antidiabetic effect, while the impact of the leave extract was understudied. The purpose of this research was to determine the effect of *B. javanica* leaves infusion on the blood glucose level of alloxan-induced diabetic rats. *B. javanica* leaves extract were applied by soaking leaves into hot water (95°C) to obtain the extract concentration of 5% (w/v). This experiment provides four treatments to rats within 15 days with five replicates for each treatment. The treatments for rats were K1 a positive control, K2 a negative control, K3 a healthy control, and P1 treated with leave infused water. The diabetic condition for K1, K2, and P1 was induced with an intravenous injection of 125 mg/kgBW alloxan monohydrate to the rats. After stable diabetic condition, K1 rats were treated with Glibenclamide (0,25 mg/kgBW), K2 rats were untreated, P1 rats were administered with leaves infused water of *B. javanica* (L) Merr 3 ml/day. K3 rats were uninduced and untreated. The hypoglycemic effect was observed by estimating the fasting blood glucose level of the rats every three days. After 15 days of treatments, P1 rats blood glucose level reduced by the 13,30%, while K1 rats 22,04%. The decrease in blood glucose level of both K1 and P1 rats have not reached the average blood glucose level of healthy rats. The result of the statistical analysis showed the infused extract effect was not significantly differed compared to positive control ( $P < 0.05$ ).

KEY WORDS: hypoglycemic effect, *Brucea javanica* (L) Merr, infused extract, alloxan, hyperglycemic rat

Penulis korespondensi: HANDA MULIASARI | email: handamuliasari@gmail.com

Dikirim: 20-10-2017 | Diterima: 27-11-2017

## PENDAHULUAN

Diabetes mellitus (DM) merupakan penyakit kelainan metabolisme yang menjadi masalah global dan serius dengan kasus kematian 5,1 juta jiwa pertahun (Eid *et al.*, 2014). Menurut *International Diabetes Federation* (IDF), sekitar 285 juta orang terkena diabetes di dunia dan diperkirakan jumlah ini meningkat menjadi 438 juta pada tahun 2030 (Chackrewarthy & Tahbrew, 2014). Komplikasi DM menyebabkan lebih dari 1 juta orang diamputasi, setengah juta mengalami gagal ginjal, dan 1,5 juta orang mengalami kebutaan setiap tahunnya. Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO) tahun 2000, Indonesia menempati urutan keempat kasus DM tertinggi setelah India, Cina, dan Amerika Serikat, dengan prevalensi 8,6% dari total populasi (Nasution *et al.*, 2014; Eid *et al.*, 2014).

Kasus DM yang paling banyak ditemukan (90% kasus) adalah DM tipe 2 (Chang *et al.*, 2013; Coman *et al.*, 2012) yang utamanya disebabkan oleh gangguan metabolisme glukosa. Pengobatan DM selama ini menggunakan terapi insulin dan obat-obatan sintetik seperti sulfonilurea, biguanida, dan inhibitor  $\alpha$ -glycosidase, namun pengobatan tersebut relatif mahal dan menimbulkan berbagai efek samping seperti gangguan pencernaan, kelainan darah (anemia hemolisis) dan hipoglikemik (Issa & Bule, 2015; Njogu *et al.*, 2016). Pengobatan berbasis tumbuhan menjadi alternatif yang murah, sederhana, dan aman; sehingga pencarian agen antidiabetes alami terus dikembangkan (Prameswari & Widjanarko, 2014; Osadabel *et al.*, 2014).

Berbagai penelitian telah melaporkan sekitar 400 tumbuhan dan senyawa yang diketahui memiliki aktivitas antidiabetes secara *in vivo* dan atau *in vitro* (Chang *et al.*, 2013). Salah satu tumbuhan di Pulau Lombok yang diketahui memiliki aktivitas antidiabetes yang cukup tinggi berdasarkan pengalaman empiris masyarakat di daerah Sesaot (Kecamatan Narmada, Kabupaten Lombok Barat) adalah biji buah makasar (*Brucea javanica* (L.) Merr) (Okuyama *et al.*, 1990). Tanaman ini dikenal juga dengan "Tanaman Wali" karena dipercaya memiliki aktivitas antidiabetes (Ablat *et al.*, 2014), disamping aktivitas lainnya seperti antikanker (Sakaki, *et al.*, 1986) dan antimalaria (Hout *et al.*, 2006). Ablat *et al.*, (2017) melaporkan fraksi etanol dan etil asetat ekstrak etanol biji buah makasar dapat menurunkan kadar gula darah mencit diabetes dan menghambat aktivitas enzim  $\alpha$ -glukosidase. Namun demikian, aktivitas antidiabetes infusa daun tanaman makasar belum dilaporkan. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui aktivitas antidiabetes ekstrak infusa daun tanaman makasar (*Brucea javanica* (L.) Merr).

## METODE

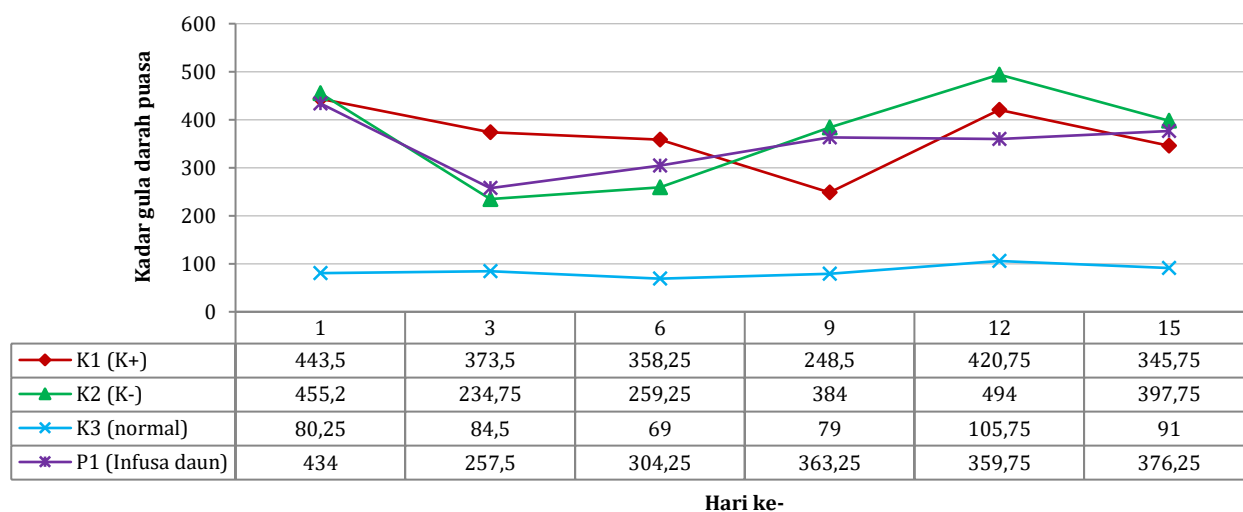
Daun tanaman makasar diperoleh dari Desa Sesaot, Lombok Barat, NTB. Tanaman makasar telah dideterminasi di Laboratorium Biologi Universitas Mataram dengan No spesimen: 03/HM/buah makasar. Daun tanaman makasar sebanyak 5 gram direbus dengan 100 ml air pada suhu 95 °C selama  $\pm 15$  menit. Air rebusan daun tanaman makasar didinginkan, kemudian ditambahkan akuades sampai volume 100 ml. Konsentrasi infusa daun tanaman makasar yaitu 5% selanjutnya digunakan untuk pengujian aktivitas antidiabetes terhadap hewan uji tikus.

Hewan uji tikus (*Rattus norvegicus*) jantan galur Wistar dibeli dari Lab. Fakultas Farmasi Universitas Udayana, Bali. Sebanyak 20 ekor tikus putih galur Wistar ditimbang dan diaklimasi terlebih dahulu selama 2 minggu sebelum perlakuan. Tikus selanjutnya dibagi menjadi empat kelompok secara random, yaitu tiga kelompok kontrol dan satu kelompok perlakuan. Kelompok kontrol yaitu kontrol positif (K1) (diinduksi aloksan (125 mg/kg BB) dan diberi obat glibenclamid 0,25 mg/kg BB per hari), kontrol negatif (K2) (diinduksi aloksan dan tidak diberi obat glibenclamid), kontrol normal (K3) (tidak diinduksi aloksan dan tidak diberi obat glibenclamid); sedangkan kelompok perlakuan (P1) (diinduksi aloksan dan diberi ekstrak infusa daun tanaman makasar 5% sebanyak 3 ml/ekor/hari). Induksi aloksan dilakukan secara intravena dengan dosis 125 mg/kgBB. Kadar gula darah puasa tikus diukur setiap tiga hari menggunakan alat GlucoDr™ Test Meter (model: AGM-2100; Korea).

Data kadar gula darah puasa semua kelompok hewan uji dianalisis menggunakan program SPSS yaitu analisis ANOVA dilanjutkan dengan analisis LSD.

**HASIL DAN PEMBAHASAN**

Efek hipoglikemik infusa daun tanaman makasar diamati pada hewan uji tikus galur wistar yang diinduksi aloksan. Hasil pengamatan rata-rata kadar gula darah puasa semua kelompok perlakuan tercantum pada Gambar 1. Data kadar gula darah puasa pada hari pertama pengamatan merupakan kadar gula darah puasa tikus setelah 3 hari diinduksi dengan aloksan. Diperkirakan setelah 3 hari induksi, kadar gula darah puasa tikus hiperglikemik telah stabil. Pada hari yang sama, setelah pengamatan kadar gula darah puasa, tikus diberi perlakuan sesuai dengan kelompok perlakuan.



**Gambar 1.** Grafik rerata kadar gula darah puasa tikus pada semua kelompok perlakuan

Berdasarkan data pada Gambar 1, terjadi penurunan kadar gula darah puasa pada hari ke-3 perlakuan baik pada kontrol positif, kontrol negatif, dan infusa daun tanaman makasar. Penurunan kadar gula darah puasa pada infusa daun (40,66%) lebih besar daripada kontrol positif (15,78%). Penurunan kadar gula darah puasa pada kontrol negatif disebabkan oleh umpan balik negatif hormon insulin. Sel-sel β pankreas yang belum rusak mensekresikan insulin sebagai bentuk respon homeostasis terhadap kenaikan gula darah. Pada hari ke-6 dan ke-9, terjadi kenaikan kadar gula darah puasa pada perlakuan infusa daun, sedangkan pada kontrol positif tetap mengalami penurunan. Hari ke-12 dan ke-15 pengamatan kadar gula darah puasa, infusa daun dapat mempertahankan kadar gula darah puasa hewan uji; sedangkan kontrol positif mengalami kenaikan dan penurunan kembali. Persentase penurunan kadar gula darah puasa infusa daun setelah 15 hari perlakuan adalah 13,30%, sedangkan kontrol positif sebesar 22,04%. Berdasarkan analisis statistik, kadar gula darah puasa tikus pada hari ke-15 antara kelompok perlakuan dengan infusa daun dan semua perlakuan lainnya tidak berbeda nyata kecuali dengan kontrol normal (Tabel 1).

**Tabel 1.** Hasil analisis statistik kadar gula darah puasa tikus pada semua kelompok perlakuan pada pada hari ke-15

Perlakuan	Rata-rata kadar gula darah puasa hari ke-15 ± SEM
Kontrol positif	345,75 ± 52,36 <sup>a</sup>
Kontrol negatif	397,75 ± 93,20 <sup>a</sup>
Kontrol normal	91 ± 2,38 <sup>b</sup>
Infusa daun	287,15 ± 49,30 <sup>a</sup>

Keterangan: Angka yang diikuti huruf berbeda menunjukkan perbedaan yang signifikan ( $P < 0,05$ ), SEM = Standar Error Mean

Perlakuan infusa daun dan kontrol positif belum mampu menurunkan kadar gula darah puasa tikus hiperglikemik mencapai kadar normal. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh konsentrasi dan dosis infusa daun yang digunakan belum optimal. Dosis infusa daun 5% yang digunakan merupakan dosis awal yang diujicobakan untuk mengetahui efek hipoglikemik infusa daun tanaman makasar. Beberapa penelitian lainnya yang mengkaji efek hipoglikemik ekstrak air daun tanaman menggunakan dosis minimal 5% dan 10% (Njagi *et al.*, 2015). Adapun dosis obat glibenclamid yang digunakan merupakan dosis tunggal yang terlalu rendah, sehingga tidak dapat menurunkan kadar gula darah puasa tikus mencapai kadar gula normal.

Dosis tunggal yang seharusnya digunakan adalah 2x0,25mg/kg BB sesuai dengan hasil konversi dari dosis manusia (5 mg/70 kg BB) (Medscape, 2017).

Induksi dengan aloksan menyebabkan kerusakan pada pankreas tikus. Aloksan bekerja mereduksi sel-sel  $\beta$  pankreas dengan membentuk spesies reaktif oksigen seperti nitrat oksida (Njogu *et al.*, 2016), sehingga pankreas tidak dapat mensintesis insulin dengan normal dan tikus menjadi hiperglikemik (Walvekar *et al.*, 2016). Pemberian obat glibenclamid (golongan sulfonilurea) pada kontrol positif dapat meningkatkan sekresi insulin dari pankreas. Mekanisme kerja glibenclamid dalam menurunkan kadar gula darah kemungkinan melalui interaksinya dengan reseptor sulfonilurea pada sel  $\beta$  atau mengganggu kanal potasium ATP-sensitive pada sel  $\beta$  pankreas sehingga dapat meningkatkan sekresi insulin (Papich, 2016).

Mekanisme penurunan kadar gula darah puasa tikus hiperglikemik setelah pemberian ekstrak tanaman makasar belum diketahui dengan pasti. Noorshahida *et al.*, (2009) menyatakan kemungkinan mekanisme ekstrak biji buah makasar dalam menurunkan kadar gula darah puasa yaitu merangsang sekresi insulin dan memperbaiki kerusakan sel  $\beta$  pankreas setelah dirusak oleh aloksan. Penurunan kadar gula darah puasa tikus setelah pemberian infusa daun tanaman makasar memungkinkannya dapat memperbaiki kerusakan sel  $\beta$  pankreas dan merangsang sintesis insulin.

Senyawa-senyawa yang dilaporkan bertanggung jawab pada efek hipoglikemik tikus diabetes dalam ekstrak biji buah makasar adalah brucein A dan D (Noorshahida *et al.*, 2009), sedangkan pada bagian daun belum dilaporkan. Dengan demikian, senyawa aktif antidiabetes dalam ekstrak daun tanaman makasar masih memerlukan kajian lebih lanjut.

## KESIMPULAN

Ekstrak infusa daun tanaman makasar dosis 5% dapat menurunkan kadar gula darah puasa tikus yang diinduksi dengan aloksan meskipun hasilnya tidak signifikan.

## DAFTAR REFERENSI

Ablat A, Mohamad J, Awang K, Shilpi JA, Arya A. 2014. Evaluation of Antidiabetic and Antioxidant Properties of *Brucea javanica* Seed. Hindawi Publishing Corporation, The Scientific World Journal, volume 2014, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/786130>.

Chackrewarthy S, Tahbrev MI. 2014. Hypoglycaemic and Hypolipidaemic Effects of an Ethylacetate Fraction of *Artocarpus heterophyllus* Leaves. Chapter 12. <http://dx.doi.org/10.5772/52538>

Chang CLT, Lin Y, Bartolome AP, Chen YC, Chiu SC, Yang WC. 2013. Review Article Herbal Therapies for Type 2 Diabetes Mellitus: Chemistry, Biology, and Potential Application of Selected Plants and Compounds. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. Vol. 2013. Article ID 378657. Hindawi Publishing Corporation. 33 p.

Coman C, Rugina OD, Socaciu C. 2012. Plants and Natural Compounds with Antidiabetic Action. *Notulae Botanicae Horti Agrobotanici Cluj-Napoca*. 40(1):314-325, Print ISSN 0255-965X; Electronic 1842-4309.

Eid HM, Haddad PS. 2014. Review Article: Mechanisms of Action of Indigenous Antidiabetic Plants from the Boreal Forest of Northeastern Canada. *Journal of Advances in Endocrinology*. 2014:1-11.

Issa IA, Bule MH. 2015. Hypoglycemic Effect of Aqueous and Methanolic Extract of *Artemisia afra* on Alloxan Induced Diabetic Swiss Albino Mice. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. Volume 2015. Article ID 752486. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/752486>. 5 p.

Hout S, Chea A, Bun S, Elias R, Gasquet M, Timon-David P, Balansard G, Azas N. 2006. Screening of selected indigenous plants of Cambodia for antiplasmodial activity. *Journal of Ethnopharmacology*. 107(1):12-18.

Medscape. 2017. Glyburide: Dosing and uses. <https://reference.medscape.com>.

Nasution R, Barus T, Nasution P, Saidi N. 2014. Isolation and Structure Elucidation of Steroid from Leaves of *Artocarpus camansi* (Kulu) as Antidiabetic. *International Journal of PharmTech Research CODEN (USA)*. 6(4):1279-1285.

Njagi JM, Ngugi MP, Kibiti CM, Ngeranwa J, Njue W, Gathumbi P, Njagi E. 2015. Hypoglycemic effect of *Helichrysum odoratissimum* in alloxan induced diabetic mice. *The Journal of Phytopharmacology (JPHYTO)*. 4(1):30-33.

Njogu SM, Arika WM, Nyamai DW, Ngugi MP, Machocho AK, Ngeranwa JN, Njagi ENM. 2016. Hypoglycemic effect of aqueous and ethyl acetate leaf extract of *Maytenus putterkloides* in alloxan induced diabetic mice. *Journal of Diabetes & Metabolism*. 7(6):685.

Noorshahida A, Wong TW, Choo CY. 2009. Hypoglycemic effect of quassonoids from *Brucea javanica* (L) Merr (Simaroubaceae) seeds. *Journal of Ethnopharmacology*. 124(3):586-591.

Okuyama E, Gao LH, Yamazaki M. 1990. Studies on pharmacologically active principles from Indonesia crude drugs. III. Toxic components from *Brucea javanica* (L) Merr. *Yakugaku Zasshi*. 110(11):834-838.

Osadebel PO, Odoh EU, Uzor PF. 2014. Review: The search for new hypoglycemic agents from plants. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 8(11):292-303.

Papich MG. 2016. *Saunders Handbook of Veterinary Drugs* (Fourth Edition). P. 359-360. <http://doi.org/10.1016/B978-0-323-24485-5-00283-7>.

Prameswari OM, Widjanarko SB. 2014. Uji Efek Ekstrak Air Daun Pandan Wangi Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Dan Histopatologi Tikus Diabetes Mellitus. *Jurnal Pangan dan Agroindustri*. 2(2):16-27.

Sakaki T, Yoshimura S, Tsuyuki T, Takahashi T, Honda T, Nakanishi T. 1986. Structures of Yadaniosides K, M, N, and O, New Quassinoid Glycosides from *Brucea javanica* (L) MERR. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. 59(11):3541-3546.

Walvekar MV, Potphode ND, Desai SS, Deshmukh VM. 2016. Histological Studies on Islets of Langerhans of Pancreas in Diabetic Mice after Curcumin Administration. *International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 8(9):1314-1318.

World Health Organization. 2000. *Global Report On Diabetes*. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf)