

Aktivitas Ekstrak Kulit Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*) sebagai Teraupetik Diabetes Mellitus terhadap Glukosa Darah, Leukosit dan Hemoglobin pada Tikus yang Diinduksi Aloksan

Miranti Candrarisna^{1*}, Ady Kurnianto²

Departemen Farmakologi dan Farmasi Fakultas Kedokteran Hewan¹
Departemen Ilmu Penyakit Dalam Veteriner Fakultas Kedokteran Hewan
Universitas Wijaya Kusuma Surabaya²

*e-mail: miranti_crs@yahoo.co.id

Abstrak

Tujuan Penelitian ini adalah untuk mengetahui efektivitas ekstrak kulit mahkota dewa sebagai terapeutika diabetes mellitus tipe 1 terhadap profil leukosit dan hemoglobin pada tikus yang diinduksi aloksan. Jenis penelitian ini eksperimental dengan menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL). Sampel Hewan yang digunakan adalah tikus jantan umur 5-6 minggu sebanyak 24 ekor. Kelompok tikus dibagi menjadi tiga kelompok, yaitu kelompok kontrol negatif (diinduksi aloksan 0,2 ml/ip tanpa diobati/P0), kontrol positif: diinduksi aloksan 0,2 ml/ip dan diobati sirupus ekstrak kulit buah mahkota dewa 50% diberikan 1 kali sehari (P1), diinduksi aloksan 0,2 ml/ip dan diobati sirupus ekstrak kulit buah mahkota dewa 50% sebanyak 2 kali sehari (P2). Semua tikus diberikan perlakuan pengobatan kulit buah mahkota dewa 50% selama 10 hari. Pengamatan dilakukan pada hari ke-0, 5, 10. Parameter pengamatan adalah kandungan senyawa aktif tanaman, kadar glukosa darah, profil leukosit (neutrofil, basofil dan eosinofil) dan hemoglobin. Semua data yang diperoleh, dilakukan analisis statistik dengan menggunakan ANOVA dengan taraf kepercayaan 95% (P=0,05). Hasil statistik menunjukkan bahwa pada tikus yang diobati sirupus kulit buah mahkota dewa 50% 2 kali sehari (P2) menunjukkan hasil yang paling baik daripada kelompok P0 dan P1. Analisis statistik menunjukkan F hitung > F tabel berarti terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok P2 dengan P0 dan P1 terhadap penurunan glukosa, peningkatan profil leukosit, dan nilai hemoglobin yang normal. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa aktifitas sirupus kulit buah mahkota dewa dosis 50% yang diberikan dua kali sehari selama 10 hari paling efektif digunakan sebagai terapeutika diabetes mellitus tipe-1 pada tikus putih yang diinduksi aloksan.

Kata Kunci: Ekstrak kulit buah Mahkota Dewa, diabetes mellitus, glukosa, leukosit, hemoglobin

Gods Crown (Phaleria macrocarpa) Peel Extract Activity as Therapeutic of Diabetes Mellitus against Blood Glucose, Leukocytes and Hemoglobin in the Rat Induced by Aloksan

Abstract

The purpose of this study was to determine the effectiveness of gods crown peel extract as therapeutic of diabetes mellitus against leukocyte and hemoglobin profiles in alloxan-induced rats. The type of this research is experimental by using Completely Randomized Design. Sample Animals used were rats aged 5-6 weeks as many as 24 male. Group of rats was divided into three groups, ie negative control group (untreated / P0), positive control: treated sirupus gods

crown peel extract of dose 50% given 1 times daily (P1), treated syrupus gods crown peel extract of dose 50% 2 times daily (P2) . All mice were given treatment of syrupus gods crown peel extract of dose 50% for 10 days. The statistical results show that in mice treated syrupus of the crown of the gods dose 50% 2 times a day (P2) showed the best results from the P0 and P1 groups. Statistical analysis showed F count were performed on days 0, 5, 10. Observation parameters were plant active compounds, blood glucose levels, leukocyte profiles (neutrophils, basophils and eusinophils) and hemoglobin. All data obtained, performed statistical analysis using ANOVA with 95% confidence level ($\alpha=0.05$). Analyse statistic shows that F count > F table mean there are significant differences between group P2 with P0 and P1 to decrease glucose, increase leukocyte profile, and normal hemoglobin value. The results of this study showed that activity of syrupus gods crown peel extract of dose 50% given twice daily for 10 days was most effectively used as a diabetes mellitus therapeutic was induced by alloxan in the rats.

Keywords: *gods crown peel extract, diabetes mellitus, blood glucose, leukocytes, hemoglobin.*

PENDAHULUAN

Diabetes Mellitus (DM) merupakan penyakit metabolik yang sering terjadi pada manusia dan hewan dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau kedua-duanya yang berhubungan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi, atau kegagalan beberapa organ tubuh (Sudoyo *et al*, 2014; Abbas and Maitra, 2005). Prevalensi *Diabetes Mellitus* pada manusia dan hewan setiap tahun semakin meningkat. Prevalensi DM pada manusia berkisar 75-80% sedangkan pada hewan berkisar 25-50%. Kasus DM pada hewan paling sering terjadi pada hewan kesayangan (anjing dan kucing) berkisar 40-50%, sedangkan pada hewan ternak besar (sapi, kambing, kerbau, dan babi) penderita DM kemungkinan ditemukan tetapi masih jarang dilaporkan (Dharmojono, 2010;

Subronto, 2006). Pada manusia dan hewan kesayangan, khususnya anjing dan kucing, *diabetes mellitus* digolongkan menjadi dua jenis yaitu DM tipe-1 dan type-2.

Diabetes mellitus adalah kelainan metabolik yang kompleks yang diakibatkan oleh ketidakcukupan insulin atau disfungsi insulin. Diabetes tipe I (*insulin dependent diabetes mellitus*) disebabkan karena ketidak mampuan pankreas untuk memproduksi hormon insulin. Pasien yang menderita DM tipe I sangat bergantung pada asupan insulin eksogen sementara pasien yang menderita diabetes tipe II (*non insulin dependent diabetes mellitus*) yaitu suatu keadaan hiperglikemia yang diakibatkan oleh insensitivitas sel terhadap insulin. Pada DM tipe II kadar insulin dapat mencapai normal atau sedikit menurun. *Diabetes mellitus* tipe ini dapat diobati dengan perubahan pola makan, olahraga, dan pengobatan. Diabetes tipe II bentuk

diabetes yang lebih umum adalah 90% populasi diabetes. Gejala untuk kedua kondisi diabetes meliputi: kadar gula dalam darah tinggi, rasa haus yang berlebihan, sering buang air kecil, kelaparan yang ekstrim dan kehilangan berat badan, penglihatan kabur, mual dan muntah, kelemahan dan kelelahan yang ekstrim, perubahan *mood* yang lekas marah.

Patofisiologi diabetes berdasarkan bukti eksperimental menunjukkan adanya keterlibatan radikal bebas dalam proses patogenesis diabetes, sehingga terjadi pengembangan komplikasi penyakit akibat diabetes. Radikal bebas mampu merusak molekul seluler, DNA, protein dan lipid yang menyebabkan fungsi seluler berubah. Beberapa studi ini mengungkapkan bahwa antioksidan mampu menetralkan radikal bebas efektif dalam mencegah diabetes akibat percobaan pada model hewan serta mengurangi tingkat keparahan komplikasi diabetes. (Dharmojono, 2010; Subronto, 2006; Perkeni, 2006). Aloksan sama seperti streptozotocin dengan dosis 120-150mg/kgBB yang diberikan secara intra peritoneal memiliki mekanisme kerja mampu merusak sel beta pankreas. Pemberian Aloksan dengan dosis minimal (120mg/kgBB) diberikan sekali secara intraperitoneal dapat merusak sel beta pankreas, tetapi tidak permanen, sehingga masih ada kemungkinan dapat

disembuhkan. Kondisi ini akan memicu terjadinya *diabetes mellitus*. Sedangkan Aloksan diberikan dosis maksimal (150mg/kgBB) diberikan sekali ataupun dosis minimal 120mg/kgBB tetapi diberikan terus menerus 5 hari berturut-turut secara intraperitoneal akan dapat merusak sel beta pankreas secara permanen, sehingga tidak mungkin disembuhkan. Kondisi ini akan memicu terjadinya diabetes mellitus (Dharmojono, 2010; Subronto, 2006; Perkeni, 2006, Filipponi *et al*, 1986).

Kejadian penyakit DM pada hewan dapat dipicu dan dipengaruhi oleh beberapa faktor. Prevalensi DM pada hewan kesayangan, terutama anjing dan kucing di Indonesia dapat berupa DM tipe-1 dan DM tipe-2. *Diabetes mellitus* yang paling banyak ditemukan pada hewan kesayangan anjing dan kucing peliharaan di rumah yang diberikan makanan dalam jumlah berlebihan setiap hari tetapi kurang melakukan aktivitas pergerakan yang lincah dan hanya tidur bermalas-malasan di dalam kandangnya, akan menyebabkan terjadi obesitas. Pada kondisi obesitas yang kemudian mengalami peningkatan berat badan walaupun <5kg/minggu telah cenderung memicu *diabetes mellitus* yang kemungkinan masih dapat disembuhkan. Sedangkan hewan kesayangan yang mengalami peningkatan berat badan 5-10kg/minggu atau lebih akan cenderung

memicu diabetes mellitus yang sulit disembuhkan (Dharmojono, 2010; Subronto, 2006).

Tanaman Mahkota dewa adalah salah satu tanaman herbal di Indonesia yang sangat bermanfaat dan memiliki kandungan bahan aktif berupa mineral, vitamin, alkaloid, flavonoid dan *vincristine* (polifenol) yang sangat berkhasiat sebagai obat kanker, obat diabetes, batu ginjal dan anti diare dan anti muntah dan lain-lain (Siswandono, 2014). Turunan Flavonoid di dalam kulit buah Mahkota Dewa diharapkan memiliki mekanisme kerja menghambat enzim matriks metaloproteinase, sehingga dapat menghambat sintesis protein yang digunakan untuk proses pertumbuhan dan pembentukan struktur dan fungsi sel virus, bakteri, jamur dan parasit (Lenny, 2006). Sedangkan unsur mineral-mineral di dalam kulit buah mahkota dewa mampu merangsang respon imun seluler sehingga dapat memodulasi terjadinya aktivasi sel-sel fagosit yang dapat membantu proses fagositosis terhadap sel agen penyakit yang terdapat di dalam tubuh host. Sedangkan vitamin-vitamin dapat digunakan untuk merangsang respon imun humoral sehingga dapat meningkatkan daya tahan tubuh dan memodulasi terjadinya peningkatan Immunoglobulin G (Ig G) pada tubuh host (Prasad, 2009). Kulit buah

mahkota dewa mengandung bahan aktif berupa mineral, vitamin, alkaloid dan flavonoid dan *vincristine* (polifenol) yang sangat bermanfaat sebagai anti oksidan yang mampu mengatasi salah satu penyakit degeneratif yaitu diabetes mellitus.

Kemampuan alkaloid flavonoid dan *vincristine* (polifenol) sebagai antioksidan dapat menangkap radikal hidroksi dan superoksida kemudian menetralkan radikal bebas sehingga melindungi sel dan mempertahankan keutuhan struktur sel dan jaringan/melakukan regenerasi pankreas terhadap reaksi yang tidak diinginkan (Siswandono, 2014; Suharmiati, 2003). Sel beta pankreas yang mengalami regenerasi dengan baik akan mampu mensekresikan hormon Insulin dalam jumlah yang seimbang.

Hormon insulin adalah hormon yang bertanggung jawab agar glukosa dapat masuk ke dalam sel dan selanjutnya dapat dipergunakan sebagai energi.

Hormon Insulin diproduksi oleh tubuh di dalam pankreas, terutama dikeluarkan oleh sel beta pankreas, yang sebagai respons terhadap meningkatnya glukosa darah di dalam darah. Peningkatan jumlah glukosa di dalam darah akan mengakibatkan penimbunan gula yang berlebih di dalam darah ini merupakan manifestasi penyakit diabetes melitus

(Suharmiati, 2003; Filippon *et al*, 2008; Szkudelski, 2008).

Berdasarkan hasil penelitian sebelumnya pada hewan percobaan *rat* (tikus putih) bahwa peningkatan kadar gula di dalam darah dapat dicegah jika karbohidrat dikonsumsi bersama serat makanan ataupun sayuran yang berasal dari tanaman obat anti diabetes yang dikonsumsi secara rutin. Hal ini sangat bermanfaat bagi penderita *diabetes mellitus* untuk mengurangi kerusakan sel beta pancreas penghasil hormon insulin tersebut (Sanjaya, 2006; Suharmiati, 2003; Nugroho dan Puwaningsih, 2004). Upaya pencegahan dan penanggulangan kasus *diabetes mellitus* pada manusia maupun hewan di Indonesia umumnya dilakukan dengan cara memberikan terapi pengobatan dengan menggunakan bahan baku obat paten. Harga obat paten yang relatif mahal, sering menimbulkan efek toksik bagi penggunaannya dan sulit diperoleh di daerah-daerah yang jauh dari perkotaan merupakan suatu kendala kasus diabetes mellitus sehingga sulit diobati di Indonesia. Kulit buah mahkota dewa merupakan alternatif bahan obat asal bahan alam tanaman asli negara Indonesia yang relatif murah, aman dan mudah diperoleh di Indonesia. Kulit buah mahkota dewa di dalam penelitian ini dan disajikan dalam bentuk sediaan bentuk sediaan obat

syropus kulit mahkota dewa dengan dosis 50% yang diberikan dengan rute pemberian berbeda selama 10 hari.

Keadaan diabetes dapat diinduksi dengan pemberian zat kimia. Zat kimia yang biasa di gunakan adalah aloksan, dimana aloksan merupakan diabetogenik yang dengan cepat menimbulkan hiperglikemia permanen dalam waktu dua sampai tiga hari. Aloksan secara selektif merusak sel beta pulau langerhans dalam pankreas yang mensekresi hormon insulin (Suharmiati, 2003). Pemberian aloksan adalah cara yang cepat untuk menghasilkan kondisi diabetik eksperimental (hiperglikemik) pada hewan percobaan. Tikus hiperglikemik dapat dihasilkan dengan menginjeksikan 120-150 mg/kgBB (Filipponi *et al*, 1986; Nugroho dan Puwaningsih, 2004). Aloksan dapat diberikan secara intravena, intraperitoneal, atau subkutan pada hewan percobaan (Szkudelski, 2001).

Pada penelitian hewan percobaan sering digunakan tikus putih galur wistar. Selain harganya yang murah, perawatannya pun mudah. Tikus wistar juga mudah dikembangbiakan. Tikus putih mempunyai kemampuan metabolik yang relatif cepat sehingga lebih sensitif bila digunakan dalam penelitian penggunaan obat yang berhubungan dengan metabolik tubuh (Kram and Keller, 2001).

METODE PENELITIAN

Penelitian dilaksanakan pada bulan Juni sampai Juli 2016, di Laboratorium Farmakologi dan Farmasi Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Wijaya Kusuma Surabaya, dan kandang hewan Klinik Hewan Aneka Satwa di Surabaya. Jenis penelitian eksperimental dengan 3 kelompok perlakuan dan 8 ulangan. Rancangan penelitian dengan rancangan acak lengkap (RAL).

Alat dan Bahan

Kulit buah mahkota dewa yang berasal dari perkebunan mahkota dewa di daerah Boyolali Jawa Tengah, kertas saring, *aquadest steril water injection*, timbangan digital, glukometer, kertas saring, gelas ukur, tabung Erlenmeyer 500ml, tabung *venoject* yang dilengkapi EDTA, botol obat, etiket obat, sonde tikus, Aloksan diperoleh dari PT Sigma Aldrich, USA, serbuk gergaji, kandang dan peralatan makan minum tikus dan pakan tikus, hewan coba tikus putih dewasa jenis kelamin jantan (*Ratus norvegicus*) galur wistar berat badan 200-250 gram sebanyak 24 ekor yang diperoleh dari peternakan tikus Exo Grimm Surabaya. Tikus putih yang diperoleh dalam kondisi sehat, lincah, dan nafsu makan baik, dilengkapi sertifikat kesehatan. Sebelum dilakukan penelitian, tikus putih dilakukan adaptasi selama 1 minggu dan dilakukan uji

Ethical Clearens (kelayakan hewan coba penelitian) di FKH Universitas Airlangga.

Prosedur Penelitian

Pembuatan obat sirupus kulit buah mahkota dewa.

Ekstrak kulit buah mahkota dewa berbentuk ekstrak kental ditimbang sebanyak 50 mg dan ditambahkan larutan cmc-na 0,1%, kemudian ditambahkan vehikulum *aquadest* steril ad 100 ml. Setelah itu disaring dan dimasukkan ke dalam botol 100 ml dan diberikan label berwarna putih yang menyatakan bahwa hanya digunakan untuk penggunaan dalam (Siswandono, 2014).

Perlakuan pada hewan coba

Kelompok tikus dibagi menjadi tiga kelompok, yaitu kelompok kontrol negatif (tanpa diobati/P0), kelompok kontrol positif (P1): diinduksi Aloksan dosis 120 mg/kgBB secara intra peritoneal, dan diberikan perlakuan *syrupus* ekstrak kulit buah mahkota dewa dosis 50% diberikan 1 kali sehari, dan kelompok P2: diinduksi Aloksan dosis 120 mg/kgBB secara intra peritoneal diberikan perlakuan *syrupus* ekstrak kulit buah mahkota dewa dosis 50% diberikan 2 kali sehari. Kelompok tikus (P1) dan (P2) diberikan perlakuan pemberian *syrupus* ekstrak kulit buah

mahkota dewa dosis 50% selama 10 hari. Pengambilan darah untuk pemeriksaan gula darah (glukosa darah) dilakukan darah sebanyak 1-2 tetes berasal dari vena ekor (vena coccygealis) dan untuk pemeriksaan profil leukosit dan hemoglobin dilakukan pengambilan darah sebanyak 1-3 ml berasal dari pembuluh darah di jantung (aorta jantung) kemudian ditampung dalam tabung *venoject* yang sudah diberi EDTA (suatu zat yang berfungsi untuk mencegah pembekuan darah). Pemeriksaan profil leukosit dan hemoglobin di laboratorium Pacar Keling Surabaya. Pengambilan darah dilakukan pada pembuluh darah di jantung (aorta jantung) tikus pada hari ke 0, ke-5 dan ke-10

HASIL

Tanaman mahkota dewa dari perkebunan di daerah Boyolali, Jawa Tengah. Sampel segar berupa: daun, akar, batang, buah, kulit buah dan bunga, Sampel bagian-bagian tanaman mahkota dewa diperiksa di Lembaga kajian Biologi LIPI, Pasuruan didapatkan hasil termasuk spesies *Phaleria macrocarpa*. Ekstraksi kulit buah mahkota dewa dengan larutan etanol absolute (polar), kemudian dilakukan pengujian standarisasi kualitatif (*screening test*) kulit buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) di Unit Layanan Pengujian

Mutu Obat di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga menunjukkan hasil sesuai yang pada Tabel 1 (Siswandono, 2014; Xiuhong *et al*, 2006).

Tabel 1. Hasil Standarisasi kualitatif (*screening test*) kulit buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*)

| Nama Senyawa | Reagen Perekasi | Uji TLC Perubahan warna noda |
|--------------------------|--|------------------------------|
| Alkaloid Triterpenoid | Dragendrof anisaldehyd asam sulfat | Jingga kecoklatan Ungu |
| Steroid | salwoski (H ₂ so ₄ pekat) | cincin merah |
| Flavonoid | Fe Cl ₂ 2% | Coklat tua |
| Polifenol | Fe Cl ₂ 2% | Hitam |
| Tanin | Fe Cl ₂ 2% | Hitam |

Tabel 2. Rerata glukosa darah pada tikus putih (*Rattus novergicus*)

| Perlakuan | Hari | Mean ± Std. Deviation |
|-----------|-------|-----------------------|
| P0 | Ke 0 | 50,08± 2,70 |
| | Ke 5 | 41,20 ± 1,76 |
| | Ke 10 | 34,80 ± 1, 36 |
| P1 | Ke 0 | 48,07± 2,88 |
| | Ke 5 | 40,97 ± 6,59 |
| | Ke 10 | 40,67 ± 8,71 |
| P2 | Ke 0 | 45,04 ± 6,68 |
| | Ke 5 | 35,74 ± 5,75 |
| | Ke 10 | 30,92 ± 4,70 |

Tabel 3. Rerata Jumlah Leukosit (Neutrofil, Basofil dan Eosinofil) pada darah Tikus Putih (*Rattus novergicus*)

| Perlakuan | Hari | Mean ± Std. Deviation |
|-----------|-------|-----------------------|
| P0 | Ke 0 | 49,75 ± 6,47 |
| | Ke 5 | 50,50 ± 9,07 |
| | Ke 10 | 70,00 ± 38,87 |
| P1 | Ke 0 | 50,50 ± 9,07 |
| | Ke 5 | 117,25 ± 7.16 |
| | Ke 10 | 90,88 ± 11,06 |
| P2 | Ke 0 | 47,75 ± 9,114 |
| | Ke 5 | 78,00 ± 10,19 |
| | Ke 10 | 64,38 ± 9,44 |

Tabel 4. Rerata Hemoglobin pada Tikus Putih (*Rattus novergicus*)

| Perlakuan | Hari | Mean \pm Std. Deviation |
|-----------|-------|---------------------------|
| P0 | Ke 0 | 6,88 \pm 8,097 |
| | Ke 5 | 6,75 \pm 1,19 |
| | Ke 10 | 10,075 \pm 3,19 |
| P1 | Ke 0 | 6,53 \pm 1,67 |
| | Ke 5 | 12,37 \pm 3,98 |
| | Ke 10 | 10,78 \pm 1,36 |
| P2 | Ke 0 | 6,87 \pm 8,08 |
| | Ke 5 | 7,175 \pm 4,34 |
| | Ke 10 | 13,25 \pm 7,81 |

PEMBAHASAN

Berdasarkan uji ANOVA (*Two ways ANOVA*) pada perlakuan di peroleh nilai F_{hitung} leukosit = 18.992 dan $p = 0,000$ ($p < 0,01$) pada variabel perlakuan diperoleh nilai F_{hitung} tabel = 2,09 dan $p = 0,023$ ($p > 0,01$), nilai *R Squared* leukosit = 240,877. Hal ini menunjukkan variabilitas perlakuan pada tikus putih dan hari pengamatan diperoleh kadar leukosit sebesar = 240,8 %. *Post Hoc Test* metode Duncan menunjukkan ada perbedaan yang signifikan kadar leukosit tikus putih yang diobati dan yang tidak diobati *syrupus* ekstrak kulit buah mahkota dewa satu kali sehari dan dua kali sehari dengan dosis 50% ($P=1,000$) dan diperoleh nilai rerata (mean) sebesar 240,8.

Pada hari ke-10, pada P0 mengalami peningkatan jumlah Leukosit dibandingkan dengan hari ke-5, sedangkan pada P1 dan P2 mengalami penurunan jumlah Leukosit dibandingkan dengan hari ke-5. Peningkatan jumlah Leukosit pada P0

mungkin dapat disebabkan karena pakan, kandang dan lingkungan tikus terkontaminasi oleh bakteri, virus dan jamur. Berdasarkan pemeriksaan laboratorium terhadap sampel darah tikus menunjukkan kelompok P0 terjadi peningkatan jumlah leukosit yang berasal dari akibat peningkatan jumlah sel Neutrofil, dan Basofil tidak disertai peningkatan jumlah sel eosinofil. Peningkatan jumlah leukosit yang berasal dari peningkatan jumlah sel eosinofil sering terjadi akibat adanya infestasi di dalam tubuh hospes (Subronto, 2006; Becker, 2010). Penurunan jumlah Leukosit yang terjadi pada P1 dan P2 disebabkan karena fungsi *syrupus* kulit buah mahkota dewa yang mempunyai bahan yang mengandung mineral digunakan oleh tubuh untuk membantu respon imun seluler, sedangkan vitamin dan flavonoid sering digunakan tubuh untuk meningkatkan respon imun humoral. Peningkatan respon imun humoral selalu ditandai peningkatan sel B yang mengaktivasi peningkatan kadar Immunoglobulin G, sedangkan peningkatan respon imun seluler sering ditandai peningkatan jumlah aktifitas sel-sel imun, terutama sel T helper1 dan sel T helper2 yang merupakan komponen utama yang berfungsi melakukan proses fagositosis terhadap suatu antigen penyakit (Abbas and Maitra, 2005). Sedangkan Alkaloid,

Fenol (Tannin) dan Flavonoid sangat efektif menghambat pertumbuhan dan membunuh mikroorganisme penyebab penyakit seperti: bakteri, virus, jamur, dan parasite (Siswandono, 2014; Becker, 2010).

Uji ANOVA (*two ways ANOVA*) pada variabel perlakuan di peroleh nilai F_{hitung} Hemoglobin = 2.431 dan $p = 0,000$ ($p < 0,01$) pada variabel perlakuan diperoleh nilai F_{hitung} tabel = 2,09 dan $p = 0,023$ ($p > 0,01$), nilai R^2 Hemoglobin = 0,916. Hal ini menunjukkan variabel perlakuan pada tikus putih dan hari pengamatan diperoleh kadar Hemoglobin sebesar = 91,6%. Hasil uji *post hoc test* metode Duncan menunjukkan ada perbedaan yang signifikan kadar leukosit tikus putih yang diobati *syrupus* ekstrak kulit mahkota dewa dosis 50% dengan pemberian dua kali sehari dibandingkan kelompok perlakuan yang lain, pada hari pengamatan dan ke -10 ($P=1,000$), dan diperoleh nilai rerata (*Mean*) kadar Hemoglobin sebesar 64,4.

Hemoglobin adalah substansi utama penyusun eritrosit yang terdiri dari protein (globin) dan bagian non-protein (heme). Hemoglobin dapat mengikat oksigen pada bagian heme membentuk oksihemoglobin. Kadar hemoglobin merupakan salah satu parameter untuk mengetahui terjadinya anemia. Afinitas hemoglobin terhadap oksigen dipengaruhi oleh pH, suhu dan konsentrasi hemoglobin di dalam eritrosit

dan tidak dipengaruhi secara langsung adanya peningkatan glukosa di dalam darah. Namun hemoglobin yang terglisosilasi/fraksi hemoglobin yang berikatan langsung dengan glukosa dikenal dengan HbA1c. HbA1c terbentuk dari glukosa yang terikat pada ujung rantai β molekul hemoglobin pada kadar glukosa darah tinggi, sehingga jumlah HbA1c yang terbentuk dalam darah dapat dipengaruhi oleh rerata konsentrasi glukosa darah. HbA1c yang terbentuk dalam tubuh akan terakumulasi dalam sel-sel darah merah dan akan terurai perlahan bersamaan dengan berakhirnya masa hidup sel darah merah (120 hari atau 3 bulan) (Xiuhong *et al*, 2006). Dengan demikian pemeriksaan HbA1c dapat menggambarkan konsentrasi glukosa darah rerata selama 2–3 bulan. Selain itu Hemoglobin juga memiliki kemampuan berikatan dengan oksigen sehingga oksigen dapat disuplai melalui pembuluh darah ke seluruh tubuh. Peningkatan glukosa darah akan mengakibatkan penurunan jumlah kadar hemoglobin sehingga terjadi pengurangan suplai oksigen ke seluruh tubuh, yang kemudian akan mengakibatkan penyakit-penyakit berat/parah atau yang disebut komplikasi penyakit pasca *diabetes mellitus* (Sudoyo *et al*, 2014; Perkeni, 2006). Oleh karena itu pemeriksaan terhadap kadar HbA1c sebaiknya dilakukan setiap 2 bulan

agar dapat digunakan untuk menilai tingkat keparahan penyakit akibat *Diabetes Mellitus*, sehingga dapat diberikan terapi untuk mencegah dan mencegah terjadinya komplikasi lebih lanjut (Suharmiati, 2003; Nugroho dan Puwaningsih, 2004).

Kandungan senyawa aktif yang terdapat di dalam tanaman obat mahkota dewa antara lain alkaloid ini mampu mempengaruhi metabolisme karbohidrat di dalam tubuh, yakni dengan cara merombak dan memecah gula-gula (glukosa) dalam proses metabolisme tersebut sehingga mengurangi penimbunan gula-gula (glukosa) di dalam darah. Flavonoid berfungsi mengaktivasi enzim matrix metallo proteinase yang mampu memecah proses sintesis asam lemak jenuh jadi tak jenuh yang dapat mempengaruhi metabolisme protein dan lemak di dalam tubuh. Metabolisme protein yang gagal mengakibatkan protein tertimbun akan mengakibatkan tubuh obesitas (Siswandono, 2014). Tubuh yang mengalami obesitas biasanya seiring dengan gangguan hormon insulin yang mengakibatkan glukosa di dalam darah tidak dapat dikatabolisme atau dipecah secara maksimal, sehingga terjadilah kondisi penimbunan glukosa di dalam darah (hiperglikemik). Oleh karena kondisi kegagalan proses metabolisme karbohidrat (hiperglikemik) di dalam tubuh maka dapat

memicu terjadinya diabetes melitus. Fenol atau alkaloid berfungsi untuk mempercepat hidrolisis dan reduksi asam karbosilat dalam metabolisme karbohidrat sehingga proses metabolisme karbohidrat lebih cepat yang pada akhirnya mempercepat proses perombakan gula-gula yang mengakibatkan pengurangan timbunan gula di dalam darah yang merupakan pemicu utama terjadinya diabetes militus tipe 1. Oleh karena itu dengan adanya fenol yang berasal dari tanaman menyebabkan metabolisme karbohidrat dapat di percepat dan tidak terjadi penumpukan sehingga diabetes militus tipe 1 dapat di cegah. Mineral merupakan salah satu senyawa kimia aktif yang berfungsi merangsang respon imun seluler dengan cara mengaktifkan sel T. Sedangkan Leukosit merupakan sel grannulosit yaitu salah satu komponen dari sel T. Oleh karena itu dengan memberikan ekstrak kulit buah mahkota dewa akan mengaktifkan sel T, sehingga dapat menyebabkan terjadinya peningkatan leukosit. Vitamin adalah salah satu senyawa kimia aktif yang berfungsi merangsang respon imun humoral dengan cara mengaktifkan sel B. Sel B akan menghasilkan Imunoglobulin. yang banyak ditemukan di dalam eritrosit. Sedangkan hemoglobin merupakan salah satu bagian dari eritrosit. Oleh karena itu dengan

memberikan syrupus ekstrak kulit mahkota dewa akan mengaktifkan sel B, sehingga dapat menyebabkan terjadinya peningkatan *erythrocyte* dan hemoglobin. Diabetes mellitus adalah salah satu penyakit akibat gangguan metabolisme di dalam tubuh. Selain itu pemberian induksi obat aloksan mengakibatkan peradangan hebat yang menyebabkan kerusakan sel dalam pankreas sehingga terjadi kegagalan memproduksi hormon Insulin. Hormon Insulin merupakan hormon yang mengatur keseimbangan gula darah di dalam tubuh. Jika Hormon Insulin terjadi gangguan maka dapat mempercepat terjadinya penyakit *diabetes mellitus*. Di dalam *syrupus* ekstrak kulit mahkota dewa mengandung beberapa senyawa kimia aktif yang mampu berfungsi memperbaiki kegagalan metabolisme atau perombakan karbohidrat, lemak, dan protein. Oleh karena itu *syrupus* ekstrak kulit mahkota dewa dapat digunakan sebagai salah satu alternatif obat untuk *diabetes mellitus* yaitu dengan cara menurunkan kadar gula darah (glukosa darah), meningkatkan leukosit dan menyeimbangkan kadar hemoglobin. Selain itu senyawa kimia aktif di dalam ekstrak kulit mahkota polifenol dan flavonoid memiliki mekanisme kerja sebagai anti oksidan yang mampu mengurangi dampak radikal bebas dan juga sebagai anti inflamasi. Hormon

Insulin adalah hormon yang bertanggung jawab agar glukosa dapat dimanfaatkan untuk energi oleh sel sebagai bagian dari metabolisme tubuh. Insulin diproduksi oleh tubuh di dalam kelenjar pankreas, hormon ini kemudian dikeluarkan oleh sel beta pankreas, terutama sebagai respons terhadap meningkatnya glukosa darah. Jika hormon Insulin yang dihasilkan dalam jumlah seimbang maka pengaturan glukosa darah dapat berfungsi lebih baik tidak terjadi peningkatan yang berlebihan sehingga *diabetes mellitus* dapat dicegah (Siswandono, 2014; Suharmiati, 2003).

KESIMPULAN

Syrupus ekstrak kulit mahkota dewa dosis 50% yang diberikan dua kali sehari selama 10 hari paling efektif digunakan sebagai terapeutika diabetes mellitus tipe 1 pada tikus putih yang diinduksi aloksan

SARAN

Perlu penelitian lebih lanjut dengan pemeriksaan ekspresi sitokin proinflamasi yang berpengaruh pada sel beta pancreas penghasil insulin dengan metode imunohistokimia dan molekuler.

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas AK and Maitra A, 2005. *The endocrine system*. Pathologic basis of disease. 7th ed. Philadelphia, USA : Elsevier Saunders : 1155 – 224
- Becker K, 2010. *Apicomplexan Parasites : Molecular Approaches toward Targeting Drug Development*. Wiley – Blackwell, Germany. 2(1): 3-20
- Dharmojo, 2010. *Penyakit - Penyakit Pada Anjing dan Kucing dan Permasalahannya*. Edisi kedua. Dharma Scientific Books. Jakarta
- Filipponi P, Gregorio F, Cristallini S, Ferrandina C, Nicoletti I, Santeusano F, 1986. Selective Impairment of Pancreatic A Cell Suppression by Glucose during Acute Alloxan – induced Insulinopenia: In Vitro Study on Isolated Perfused Rat Pancreas. *Endocrinology*. 119(1): 408-415
- Kram DJ and Keller KA, 2001. *Use of Laboratory Animal In Toxicology Studies*. Toxicology Testing Handbook. New York, USA
- Lenny S, 2006. Senyawa flavonoida, Fenil propanoida dan alkaloida. *Karya Ilmiah*. Universitas Sumatera Utara Repository, Sumatera Utara
- Nugroho BA dan Puwaningsih E, 2004. Pengaruh diet ekstrak rumput laut (*Eucheuma sp.*) terhadap kadar glukosa darah tikus putih (*Rattus norvegicus*) hiperglikemik. *Media Medika Indonesia*. 39(3): 154 – 60
- Perkeni, 2006. Konsensus pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 di Indonesia 2011. Jakarta
- Prasad, 2009. Zinc: Role in immunity, oxidative stress and chronic inflammation. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 12(6): 646-652
- Siswandono, 2014. *Phytochemistry. Pengembangan Obat Baru*. Departemen Kimia Medicine. Fakultas Farmasi. Universitas Airlangga, Surabaya
- Subronto, 2006. *Penyakit Infeksi Parasit Mikroba & Metabolisme pada Anjing & Kucing*. Gajah Mada University Press, Yogyakarta
- Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, 2014. *Buku ajar ilmu penyakit dalam*. Edisi IV. Jilid III. Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI, Jakarta. Hal: 1857 – 9
- Suharmiati, 2003. *Pengujian Bioaktivitas Anti Diabetes Melitus Tumbuhan Obat*. Badan Penelitian

Pengembangan dan Kesehatan.
Pusat Penelitian dan
Pengembangan Pelayanan dan
Teknologi Kesehatan.
Departemen Kesehatan RI.
Surabaya

Sujaya IN, 2006. Pola konsumsi makanan tradisional bali sebagai faktor risiko diabetes melitus tipe 2 di tabanan. *Tesis*. Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.

Szkudelski T, 2001. The Mechanism of Alloxan and Streptozotocin Action in B Cells of The Rat Pancreas. *Physiol Res*. 50(6): 537-546

Xiuhong Ji, Avula B, and Ikhlas AK, 2006. Quantitative and qualitative determination of six xanthenes in *Garcinia mangostana* L. by LC-PDA and LC-ESI-MS. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 43: 1270-1276