

## BAB IV

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### A. Hasil

Penelitian ini dilaksanakan di laboratorium PAU Pasca Sarjana Universitas Gadjja Mada dengan subyek penelitian tikus putih (*Rattus norvegicus*) berkelamin jantan, galur *Spargue Dawley* usia 2-4 bulan dengan berat badan 150-250 gram, berjumlah 25 ekor yang di acak menjadi 5 kelompok, masing masing kelompok terdiri dari 5 ekor subyek. Subyek didapat dari laboratorium PAU Pasca Sarjana dan laboratorium Farmakologi Universitas Gadjja Mada. Subyek di pelihara dengan pencahayaan yang cukup yaitu dengan perbandingan 50:50, siang hari terang dan malam hari gelap dengan suhu ruangan 20-25 derajat celcius. Jenis makanan AD 2 yang diberikan secara *ad libitum* kecuali menjelang pengambilan sampel glukosa darah puasa. Ukuran kandang panjang 20 cm lebar 12 cm dan tinggi 15 cm dan dalam 1 kandang terdapat 1 subyek.

Sebelum diinduksi alloxan subyek diukur berat badannya untuk mengetahui berapa dosis alloxan yang akan diberikan untuk masing masing subyek. Dosis alloxan tersebut adalah 80mg/kgBB. Hasil rerata pengukuran berat badan ditampikan dalam Tabel 4.1 berikut

**Tabel 4.1 Data Rerata Berat Badan Hewan Uji Sebelum Diinduksi Alloxan**

No	Kelompok	N	Berat Badan (gram)		Kruskal Wallis
			Rerata	Std. Deviasi	
1	Kontrol Negatif	5	195,20	4.817	Sig. 0,564 ( $p > 0,05$ )
2	Kontrol Positif	5	193,40	3.435	
3	Ekstrak <i>G.Mangostana</i> 50 mg/kgBB	5	178,00	40.361	
4	Ekstrak <i>G.Mangostana</i> 100 mg/kgBB	5	194,40	2.881	
5	Ekstrak <i>G.Mangostana</i> 200 mg/kgBB	5	198,00	4.062	

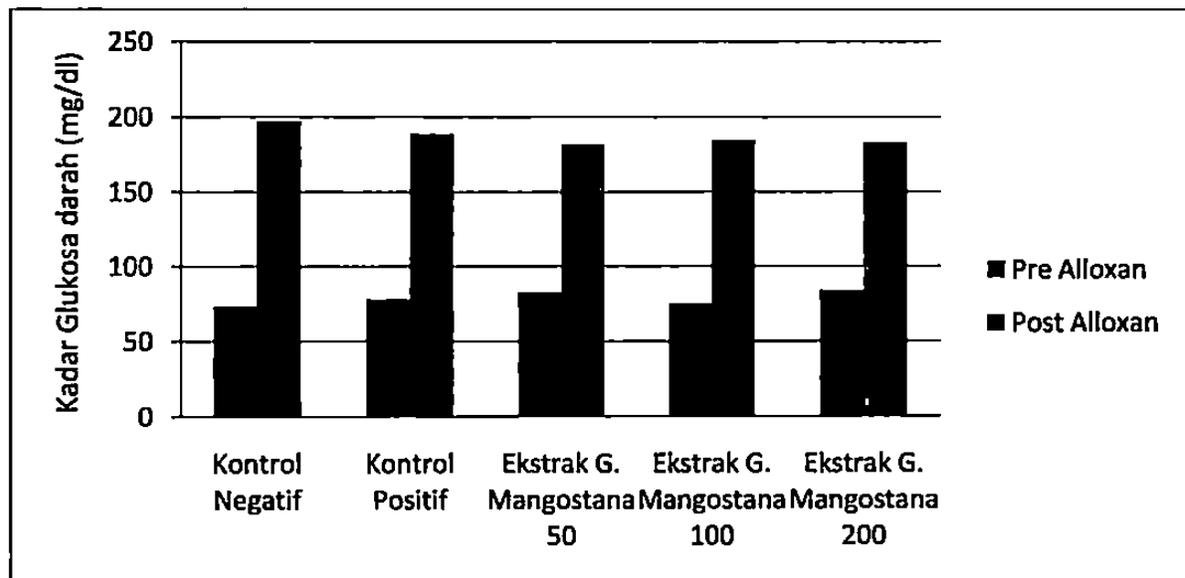
Berdasarkan tabel 4.1 didapatkan hasil nilai  $p > 0,05$  yang berarti tidak terdapat perbedaan berat badan yang signifikan antar kelompok subyek sebelum diinduksi alloxan.

Selanjutnya subyek diinduksi alloxan dan dibiarkan selama 48 jam. Induksi alloxan ini berfungsi untuk membuat tikus menjadi diabetes mellitus. Berikut adalah hasil pengukuran kadar glukosa darah sebelum dan sesudah induksi alloxan yang akan ditampilkan dalam Tabel 4.2.

**Tabel 4.2 Data Rerata Kadar Glukosa Darah Sebelum dan Setelah Diinduksi Alloxan**

No	Perlakuan	N	Kadar Glukosa Darah (mg/dl)		Paired T Test
			Rerata	Std. Deviasi	
1	Sebelum diinduksi alloxan	25	78.4804	4.89762	Sig. 0,001 $p < 0,05$
2	Setelah diinduksi alloxan	25	187.1000	8.34406	

Berdasarkan Tabel 4.2 tersebut didapatkan hasil nilai  $p < 0,05$  yang berarti terdapat peningkatan yang signifikan antara kadar glukosa darah sebelum dan setelah diinduksi alloxan. Hasil ini mengindikasikan bahwa alloxan dapat menyebabkan subyek mengalami diabetes mellitus. Berikut grafik rerata pengukuran kadar glukosa darah subyek sebelum dan sesudah diinduksi alloxan.



**Gambar 4.1. Grafik Kadar Glukosa Darah Sebelum dan Setelah Induksi Alloxan**

Subyek diberi perlakuan sesuai masing masing kelompok selama 14 hari. Kelompok 1 sebagai kontrol negatif, kelompok 2 sebagai kontrol positif, kelompok 3, 4 dan 5 sebagai kelompok uji ekstrak *G. Mangostana* dengan dosis berturut-turut 50 mg/kgBB, 100 mg/kgBB dan 200 mg/kgBB. Setelah 14 hari masing masing subyek diambil sampel glukosa darahnya untuk mengetahui bagaimana efek dari pemberian ekstrak *G. Mangostana*. Berikut

**Tabel 4.3. Data Rerata Pemeriksaan Kadar Glukosa Darah Sebelum dan Sesudah Perlakuan pada Subyek Tikus Putih Diabetik**

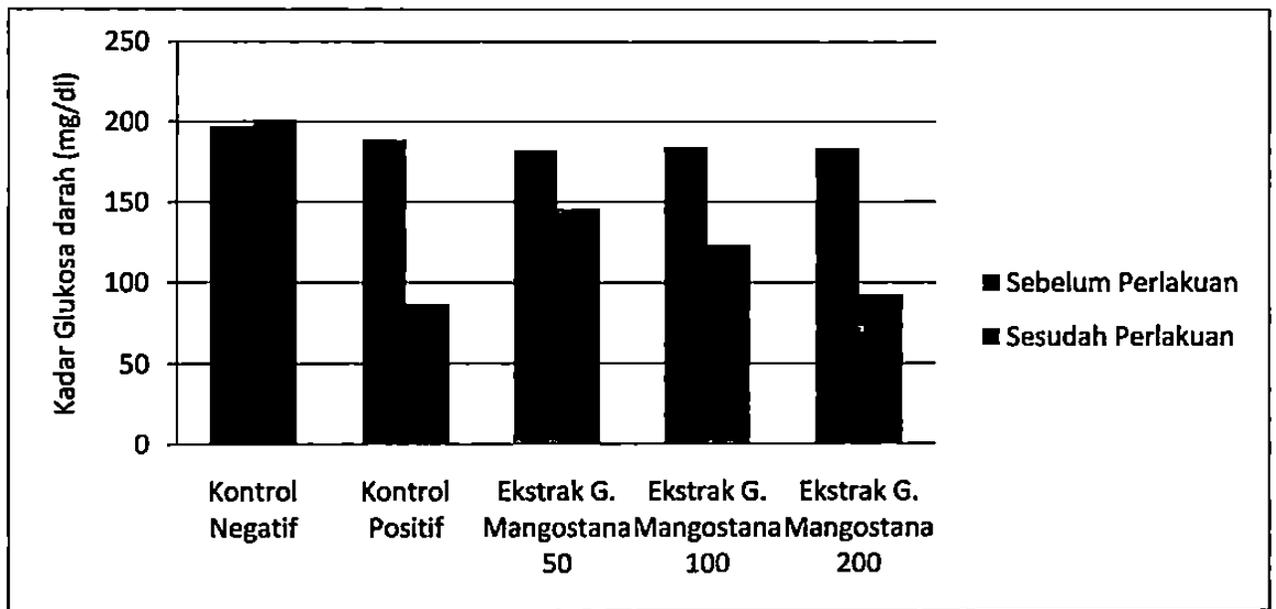
No	Kelompok	N	Kadar Glukosa Darah Sebelum Perlakuan (mg/dl)		Kadar Glukosa Darah Setelah Perlakuan (mg/dl)		Paired T Test
			Rerata	Std. Deviasi	Rerata	Std. Deviasi	
1	Kontrol Negatif	5	197.2300	6.17253	201.1360	5.12811	Sig. 0,002
2	Kontrol Positif	5	188.8300	5.11656	87.0740	3.60771	Sig. 0,001
3	Ekstrak <i>G.Mangostana</i> 50 mg/kgBB	5	181.9920	9.89584	145.5000	6.61323	Sig. 0,001
4	Ekstrak <i>G.Mangostana</i> 100 mg/kgBB	5	184.3300	2.81397	123.1420	3.63965	Sig. 0,001
5	Ekstrak <i>G.Mangostana</i> 200 mg/kgBB	5	183.1180	7.31956	92.6640	3.36151	Sig. 0,001

**Keterangan:**

- a. Kelompok I kontrol negatif hanya diberi placebo (Na CMC 0,5%) 2 ml/200grBB tanpa diberi perlakuan ekstrak *G. Mangostana* dan obat glibenklamid satu kali sehari selama 14 hari.
- b. Kelompok II kontrol positif diberi obat glibenklamid dengan dosis 0,09mg/200grBB satu kali sehari selama 14 hari.
- c. Kelompok III uji 50 diberi ekstrak *G. Mangostana* 50mg/kgBB satu kali sehari selama 14 hari.
- d. Kelompok VI uji 100 diberi ekstrak *G. Mangostana* 100mg/kgBB satu kali sehari selama 14 hari.
- e. Kelompok V uji 200 diberi ekstrak *G. Mangostana* 200mg/kgBB satu kali sehari selama 14 hari.

Berdasarkan Tabel 4.3 diperoleh hasil nilai  $p < 0,05$  untuk masing

signifikan antara kadar glukosa darah sebelum dan setelah perlakuan. Berikut grafik rerata pengukuran glukosa darah subyek sebelum dan setelah perlakuan.



**Gambar 4.2. Grafik Kadar Glukosa Darah Sebelum dan Sesudah Perlakuan**

Selanjutnya dari selisih perbedaan antara kadar glukosa darah sebelum dan sesudah perlakuan di uji dengan uji statistik *kruskal wallis* dan di lanjutkan dengan uji statistik *Independent T Test* untuk mengetahui kebermaknaan antar kelompok. Uji ini dilakukan untuk mengetahui keefektifan masing masing obat glibenkalmid serta dosis ekstrak *G. Mangostana* dalam setiap kelompok terhadap kadar glukosa darah sebelum dan sesudah perlakuan. Berikut tabel rerata selisih kadar glukosa darah

• selisih kadar glukosa darah setelah perlakuan yang akan di tampilkan dalam

**Tabel 4.4 Data Rerata Selisih Kadar Glukosa Darah Masing-masing Kelompok Setelah Perlakuan**

No	Kelompok	N	Selisih Kadar Glukosa Darah (mg/dl)		Kruskal Wallis
			Rerata	Std. Deviasi	
1	Kontrol Negatif <sup>a</sup>	5	-3.9060	1.22480	Sig. 0,001 (p<0,05)
2	Kontrol Positif <sup>b</sup>	5	101.7560	2.82233	
3	Ekstrak <i>G.Mangostana</i> 50 mg/kgBB <sup>c</sup>	5	36.4880	6.80368	
4	Ekstrak <i>G.Mangostana</i> 100 mg/kgBB <sup>d</sup>	5	61.1840	2.27632	
5	Ekstrak <i>G.Mangostana</i> 200 mg/kgBB <sup>e</sup>	5	90.4520	5.68964	

Keterangan :  
Tanda a, b, c, d dan e menunjukkan perbedaan hasil secara signifikan antar kelompok perlakuan

Tabel 4.4 menunjukkan nilai  $p < 0,05$  yang berarti perbedaan tanda pada masing masing kelompok menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan pada efek masing masing perlakuan.

Pemberian ekstrak kulit buah manggis (*Garcinia Mangostana L*) selama 14 hari dengan dosis masing masing 50 mg/kgBB, 100 mg/kgBB, dan 200 mg/kgBB, secara signifikan menyebabkan penurunan kadar glukosa darah yang bermakna ( $p < 0,05$ ). Kelompok kontrol negatif mendapat larutan Na CMC 0,5% 2 ml/200grBB menunjukkan terjadinya peningkatan kadar glukosa darah yang signifikan setelah 14 hari pemberian perlakuan. Kelompok kontrol positif mendapat obat glibenklamid menunjukkan penurunan kadar glukosa darah yang signifikan setelah 14 hari pemberian

manggis (*Garcinia Mangostana L*) merupakan zat antidiabetik yang dapat menurunkan kadar glukosa darah tikus diabetik yang diinduksi alloxan.

## B. Pembahasan

Efek hiperglikemik alloxan digunakan sebagai model eksperimental dalam percobaan ini. Alloxan terbukti dapat meningkatkan kadar glukosa darah secara signifikan ( $p < 0,05$ ). Dosis alloxan yang digunakan pada penelitian ini adalah 80 mg/kgBB (Gunawan, 2011) yang diharapkan akan menjadi diabetes mellitus tipe 1 parsial atau tidak total.

Meningkatnya kadar glukosa darah pada pemberian Alloxan dapat disebabkan oleh dua proses yaitu terbentuknya radikal bebas dan kerusakan permeabilitas membran sel sehingga terjadi kerusakan sel beta pankreas yang berfungsi menghasilkan insulin. Aksi toksik Alloxan pada sel beta diinisiasi oleh radikal bebas yang dibentuk oleh reaksi redoks (Watkins, 2008). Alloxan dan produk reduksinya, asam dialurik, membentuk siklus redoks dengan formasi radikal superoksida. Radikal ini mengalami dismutasi menjadi hydrogen peroksida. Radikal hidroksil dengan kereaktifan yang tinggi dibentuk oleh reaksi Fenton. Aksi radikal bebas dengan rangsangan tinggi meningkatkan konsentrasi kalsium sitosol yg menyebabkan destruksi cepat sel beta pankreas (Filipponi *et al.*, 2008). Meningkatnya konsentrasi kalsium sitosol juga disebabkan karena Alloxan menginduksi pengeluaran kalsium dari mitokondria yang kemudian menyebabkan terganggunya proses oksidasi



Konsentrasi glukosa darah yang tinggi (hiperglikemia) pada penderita diabetes mellitus disebabkan oleh peningkatan produksi glukosa hati diiringi dengan penurunan pemanfaatan glukosa oleh jaringan perifer. Disamping gangguan metabolisme karbohidrat, diabetes mellitus juga mempengaruhi metabolisme protein dan lemak. Asam amino terpaksa dikonversi menjadi glukosa. Ketosis merupakan salah satu gangguan metabolisme asam lemak. Ketosis terjadi dengan meningkatnya metabolisme trigliserida yang diikuti dengan kelebihan produksi keton dan kolesterol.

Penurunan kadar glukosa darah ini disebabkan oleh adanya peranan senyawa xhanton. Xhanton merupakan senyawa flavonoida yang kaya akan antioksidan yang dimiliki oleh ekstrak etanol *G. Mangostana*. Xhanton dapat menetralkan radikal bebas dan mampu membantu menurunkan kadar gula darah serta mengatasi kelelahan akibat kadar gula darah yang tak seimbang (Holistic Health Solution, 2011; Chaverri, *et al.*, 2008; Manaharan, 2012; Permana 2009; Nugroho, 2012).

Penelitian tentang xhanton pada kulit buah manggis yang bersifat sebagai antidiabetes telah dibuktikan oleh seorang peneliti di Jepang. Xhanton terbukti dapat menurunkan kadar glukosa darah pada tikus percobaan diabetes mellitus tipe II, dengan cara menetralkan radikal bebas dan mencegah kerusakan sel  $\beta$  pankreas akibat radikal bebas. Penelitian lain

Selain sebagai antioksidan xanton juga berfungsi sebagai antidiabetes, antikanker, antiperadangan, meningkatkan kekebalan tubuh, antibakteri, antifungi, pewarna alami dll. Senyawa-senyawa lain dari kulit buah manggis diketahui dapat berperan dalam menurunkan kadar gula darah bahkan mencegah terjadinya komplikasi diabetes mellitus. Senyawa-senyawa tersebut antara lain vitamin C (Asam askorbat) yang dapat menurunkan kadar sorbitol (gula yang merusak saraf, mata, dan ginjal) dalam tubuh, vitamin B (Niasin) untuk membantu memperbaiki sel  $\beta$  pankreas dalam memproduksi insulin dan vitamin B6 yang dapat mencegah diabetes mellitus neuropathy (dengan gejala kesemutan, mati rasa, rasa sakit dan otot lemah) dan membantu magnesium masuk ke dalam sel (Junaidi, 2009).

Pemberian antioksidan berupa vitamin dapat mengurangi stres oksidatif bagi penderita DM-1 baik kronis maupun akut (Lee, 2002). Sebagian besar antioksidan dalam plasma dapat berkurang pada pasien DM-2 dikarenakan komplikasi diabetes yang menyebabkan berbagai komplikasi lain seperti aterosklerosis dan penyakit jantung koroner (Tiwari, 2002).

Antioksidan vitamin juga bermanfaat mengurangi kerusakan oksidatif pada penderita diabetes mellitus. Hasil penelitian di Turki menunjukkan pada tiga puluh penderita DM-2 ditemukan adanya ketidakseimbangan oksidan dan antioksidan dalam plasma penderita diabetes dibanding kontrol. Demikian juga berdasarkan hasil penelitian Centers for Disease Control and Prevention (CDC) kadar vitamin A, vitamin E lebih rendah, tidak untuk konsentrasi

... vitamin C ... diabetes dibanding kontrol. Pemberian vitamin C

dosis tinggi 2g/ hari dapat memperbaiki kesehatan penderita diabetes (Steelsmith, 2001 ; Schoenhals, 2005 ).

Vitamin C membantu mencegah komplikasi DM-2 dengan penghambatan produksi sorbitol. Sorbitol adalah hasil sampingan dari metabolisme gula yang akan diakumulasikan di dalam sel dan berperan terhadap perkembangan neuropati dan katarak. Pemberian vitamin C 1000 - 3000 mg/hari pada penderita diabetes dapat mengurangi produksi sorbitol (Steelsmith, 2001). Dianjurkan bagi penderita diabetes untuk banyak mengkonsumsi makanan mengandung kandungan vitamin C cukup tinggi diantaranya adalah jeruk, jambu biji, cabe hijau, kecambah dan brokoli, karena konsumsi vitamin C dosis tinggi dapat mencegah berbagai komplikasi diabetes (Steelsmith, 2001). Vitamin C, vitamin E,  $\beta$ -karoten,  $\alpha$ -lipoic acid dan N-acetyl cysteine adalah sumber antioksidan yang banyak ditemukan pada buah dan sayuran segar, untuk itu penderita diabetes disarankan mengkonsumsi sumber antioksidan sebagai tindakan terapeutik (Halliwell, 1999 ; Steelsmith, 2001).

Penelitian Ekstrak *G.Mangostana* terbukti dapat menurunkan kadar glukosa darah tikus putih diabetik karena induksi alloxan, hasil ini sejalan dengan penelitian Sondang Manurung, dkk, Program Studi Farmasi FMIPA UNSRAT Manado yang berjudul Efek Antihiperlikemia dari Ekstrak Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana L*) Terhadap Tikus Putih Jantan Galur

Sondang kulit manggis juga terbukti dapat menurunkan kadar glukosa darah tikus putih diabetik.

Dosis yang digunakan pada penelitian ini adalah 50 mg/kgBB, 100 mg/kgBB, dan 200 mg/kgBB. Dosis ini mengacu pada penelitian Fidayani Pasaribu, dkk, Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara dengan judul *The Test of Ethanol Extract of Mangosteen Rind (Garcinia mangostana L) to Decrease Blood Glucose Level*. Hasilnya didapatkan penurunan paling efektif adalah dengan ekstrak *G. Mangostana* 200 mg/kgbb, hasil ini tidak sama dengan hasil penelitian Fidayani, karena pada penelitian tersebut disebutkan bahwa dosis yang lebih efektif dalam menurunkan glukosa darah adalah dosis 100 mg/kgBB.

Peningkatan dosis obat akan meningkatkan respon yang sebanding dengan dosis yang ditingkatkan, namun pada beberapa kasus dengan meningkatnya dosis, peningkatan respon pada akhirnya akan menurun, karena sudah tercapai dosis yang cukup sehingga tidak dapat meningkatkan respon lagi (Pasaburi *et al.*, 2012). Hal ini sering terjadi pada obat bahan alam, karena komponen senyawa yang dikandungnya tidak tunggal melainkan terdiri dari berbagai macam senyawa kimia, dimana komponen-komponen tersebut saling bekerjasama untuk menimbulkan efek. Namun dengan peningkatan dosis, jumlah senyawa kimia yang dikandung semakin banyak, sehingga terjadi interaksi merugikan yang menyebabkan penurunan efek. Hasil analisis pada penelitian Fidayani menunjukkan bahwa peningkatan

aktivitas antidiabetes. Hal ini karena telah jenuhnya reseptor yang berikatan dan terjadinya interaksi dengan senyawa kimia yang terkandung di dalam kulit buah manggis. Jika reseptor telah jenuh, maka peningkatan dosis tidak bisa mencapai efek maksimumnya. Oleh karena itu hasil penelitian dari Fidayani tidak menunjukkan bahwa dosis 200 mg/kgBB adalah dosis yang paling efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah diabetik