

## BAB IV

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### A. Hasil Penelitian

Penelitian ini dilakukan selama 26 hari menggunakan hewan uji tikus putih (*Rattus norvegicus*) berkelamin jantan galur *Sprague dawley* sejumlah 30 ekor usia 2 bulan dengan berat badan tertinggi 220 gram dan berat badan terendah 134 gram. Subyek dipelihara dengan pencahayaan cukup dan suhu ruangan 20-25<sup>0</sup>C. Jenis makanan AD 2 yang diberikan secara ad libitum.

Hewan uji dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan, yaitu kelompok 1 sebagai Kontrol negatif (hanya mendapatkan induksi *Streptozotocin-nicotinamide*), kelompok 2 sebagai kontrol positif (mendapatkan induksi *Streptozotocin-nicotinamide* dan metformin dosis 0,9 mg/200 grBB), kelompok 3 sebagai kelompok perlakuan 1 (mendapatkan induksi *Streptozotocin-nicotinamide* dan perlakuan seduhan daun kersen 250 mg/200 grBB), kelompok 4 sebagai kelompok perlakuan 2 (mendapatkan induksi *Streptozotocin-nicotinamide* dan perlakuan seduhan daun kersen 500 mg/200 gramBB), dan kelompok 5 sebagai kelompok perlakuan 3 (mendapatkan induksi *Streptozotocin-nicotinamide* dan perlakuan seduhan daun kersen 750 mg/200 gramBB). Masing-masing kelompok terdiri dari 6 ekor tikus. Perlakuan dilakukan selama 14 hari (Haqim, 2015). Seluruh tikus

ditimbang berat badannya untuk mengetahui perkembangan berat badan selama penelitian. Tikus menjalani adaptasi di tempat pemeliharaan dengan suhu ruangan 25<sup>0</sup>C dan kelembaban 75% selama 7 hari. Ukuran kandang panjang 25 cm, lebar 12cm, dan tinggi 15 cm , masing-masing kandang terdapat 1 subyek. Setelah adaptasi, tikus kemudian diukur berat badannya, kadar gula darah puasa (GDP), SGOT dan SGPT. Pengukuran berat badan dilakukan guna menentukan dosis *Streptozotocin-nicotinamide* yang akan diberikan.

Tabel 2. Rerata Berat Badan Tikus Putih (*Rattus novergicus*) Sebelum Induksi *Streptozotocin-nicotinamide*

Kelompok	Rerata Berat Badan (gram) ± SD
Kontrol Negatif	168,50 ± 21,9
Kontrol Positif	179,83 ± 15,2
P1(250 mg kersen)	169,50 ± 16,1
P2(500 mg kersen)	176,17 ± 14,8
P3(750 mg kersen)	184,00 ± 10,6

Tabel 2 menunjukkan bahwa Rerata berat badan tikus tertinggi ada pada kelompok perlakuan 3 (750 mg kersen) dengan berat badan 184 gram dan rerata berat badan terendah ada pada kelompok kontrol negatif (hanya diberikan *Streptozotocin-nicotinamide* tanpa perlakuan apapun) dengan berat badan 168,5 gram. Semua tikus memiliki berat badan lebih dari 150 gram sehingga memenuhi syarat inklusi.

Kadar glukosa darah puasa didapatkan dari pembuluh darah sinus tikus yang sebelumnya dipuasakan 8 jam. Pengukuran kadar gula darah puasa ini menggunakan metode enzimatik *GOD-PAP*. Sedangkan pengukuran SGOT dan SGPT dilakukan menggunakan spektrofotometer

UV. Setelah itu, dilanjutkan dengan injeksi *nicotinamide* 230 mg/KgBB intraperitoneal 15 menit sebelum injeksi *streptozotocin* dosis 65 mg/KgBB intravena. Setelah 5 hari setelah injeksi, berat badan tikus, kadar glukosa darah puasa, SGOT, dan SGPT diukur kembali. Pengukuran berat badan bertujuan untuk menentukan dosis metformin dan seduhan daun kersen yang akan diberikan ke masing-masing kelompok perlakuan.

Tabel 3. Rerata Berat Badan Tikus Putih (*Rattus novergicus*) Sesudah Induksi *streptozotocin-nicotinamide*

Kelompok	Rerata Berat Badan (gram) $\pm$ SD
Kontrol Negatif	171,50 $\pm$ 21,99
Kontrol Positif	183,67 $\pm$ 15,25
P1(250 mg kersen)	173,17 $\pm$ 15,80
P2(500 mg kersen)	179,83 $\pm$ 14,79
P3(750 mg kersen)	188,50 $\pm$ 11,60

Tabel 3 menunjukkan Rerata berat badan tikus tertinggi ada pada kelompok perlakuan 3 (750 mg kersen) dengan berat badan 188,5 gram dan rerata berat badan terendah ada pada kelompok kontrol negatif (hanya diberikan makan dan minum seperti biasa tanpa perlakuan apapun) dengan berat badan 171,5 gram.

Pengambilan sampel darah kedua dilakukan 5 hari setelah induksi *streptozotocin-nicotinamide*, parameter yang diukur antara lain kadar gula darah puasa (GDP) untuk mengetahui apakah terjadi kenaikan gula darah/hiperglikemia sehingga tikus bisa dinyatakan Diabetes Melitus, serta SGOT & SGPT untuk mengetahui bahwa sudah terjadi kerusakan hepar karena kenaikan gula darah tikus.

Setelah diketahui kadar GDP,SGOT, serta SGPT meningkat, sampel pada kelompok I hanya diberikan aquades, kelompok II diberikan metformin 0,9 mg/200 grBB/hari/tikus, kelompok III diberikan seduhan daun kersen (*Muntingia calabura L.*) 250 mg/200 grBB/hari/tikus, kelompok IV diberikan seduhan daun kersen (*Muntingia calabura L.*) 500 mg/200 grBB/hari/tikus, dan kelompok V diberi seduhan daun kersen (*Muntingia calabura L.*) 750 mg/200 grBB/hari/tikus.

Pengambilan sampel darah untuk menilai kadar gula darah puasa (GDP) enzim SGOT, dan enzim SGPT ketiga melalui pembuluh darah sinus orbita tikus dilakukan setelah 14 hari perlakuan guna menilai penurunan kadar GDP, enzim SGOT dan SGPT.

Rata-rata kadar gula darah puasa (GDP), enzim SGOT, serta enzim SGPT sebelum dan sesudah induksi *Streptozotocin-nicotinamide* diuji menggunakan analisis statistik *paired sample t test*. Hasil uji *paired sample t test* ditunjukkan pada Tabel 4, 5, dan 6.

Tabel 4. Rerata GDP Tikus Putih (*Rattus novergicus*) Sebelum dan Sesudah Induksi *Streptozotocin-nicotinamide*

Kelompok	Glukosa Darah Puasa (mg/dl) $\pm$ SD		Nilai p (paired-t-test)
	Sebelum STZ	Sesudah STZ	
Negatif	60,73 $\pm$ 2,26	213,32 $\pm$ 5,71	0,0001
Positif	59,47 $\pm$ 1,62	206,82 $\pm$ 1,91	0,0001
P1(250 mg kersen)	62,24 $\pm$ 1,72	211,00 $\pm$ 4,26	0,0001
P2(500 mg kersen)	59,97 $\pm$ 1,91	207,52 $\pm$ 2,22	0,0001
P3(750 mg kersen)	58,83 $\pm$ 2,08	211,84 $\pm$ 3,18	0,0001

Tabel 4 menunjukkan terjadi peningkatan bermakna kadar GDP tikus putih (*Rattus novergicus*) setelah induksi *Streptozotocin-nicotinamide*

( $p < 0,05$ ). Seluruh kelompok dinyatakan sebagai tikus Diabetes Melitus dengan kadar GDP  $> 135$  mg/dl (Puspitasari, 2015).

Tabel 5. Rerata SGOT Tikus Putih (*Rattus novergicus*) Sebelum dan Sesudah Induksi *Streptozotocin-nicotinamide*

Kelompok	Kadar SGOT (IU/l) $\pm$ SD		Nilai p (paired-t-test)
	Sebelum STZ	Sesudah STZ	
Negatif	38,19 $\pm$ 0,50	76,95 $\pm$ 2,18	0,0001
Positif	37,38 $\pm$ 0,43	78,65 $\pm$ 2,38	0,0001
P1(250 mg kersen)	38,03 $\pm$ 0,39	71,04 $\pm$ 0,39	0,0001
P2(500 mg kersen)	38,52 $\pm$ 1,55	71,85 $\pm$ 1,73	0,0001
P3(750 mg kersen)	38,35 $\pm$ 0,43	77,67 $\pm$ 2,03	0,0001

Tabel 5 menunjukkan terjadi peningkatan bermakna kadar SGOT pada tikus putih (*Rattus novergicus*) setelah induksi *Streptozotocin-nicotinamide* ( $p < 0,05$ ). Kadar SGOT normal menurut Kusumawati (2004) yaitu 30,2-45,7 IU/l.

Tabel 6. Rerata SGPT Tikus Putih (*Rattus novergicus*) Sebelum dan Sesudah Induksi *Streptozotocin-nicotinamide*

Kelompok	Kadar SGPT (IU/l) $\pm$ SD		Nilai p (paired-t-test)
	Sebelum STZ	Sesudah STZ	
Negatif	18,36 $\pm$ 0,36	38,03 $\pm$ 0,66	0,0001
Positif	18,36 $\pm$ 0,36	37,06 $\pm$ 0,50	0,0001
P1(250 mg kersen)	18,20 $\pm$ 0,66	37,78 $\pm$ 0,56	0,0001
P2(500 mg kersen)	18,85 $\pm$ 0,56	37,86 $\pm$ 0,61	0,0001
P3(750 mg kersen)	19,50 $\pm$ 0,36	38,59 $\pm$ 0,90	0,0001

Tabel 6 menunjukkan bahwa terjadi peningkatan bermakna kadar SGPT tikus putih (*Rattus novergicus*) setelah induksi *Streptozotocin-nicotinamide* ( $p < 0,05$ ). Kadar normal SGPT menurut Kusumawati (2004) yaitu 17,5-30,2 IU/l.

Tabel 5 dan tabel 6 membuktikan bahwa peningkatan glukosa darah puasa akibat induksi *Streptozotocin-nicotinamide* mampu merusak hepar yang dibuktikan dengan kenaikan enzim di hepar yaitu SGOT pada tabel 5 dan SGPT pada tabel 6. Hasil analisis menunjukkan kadar GDP, enzim SGOT, dan enzim SGPT darah tikus putih (*Rattus novergicus*) pada semua kelompok didapatkan hasil peningkatan signifikan ( $p=0,0001$ ).

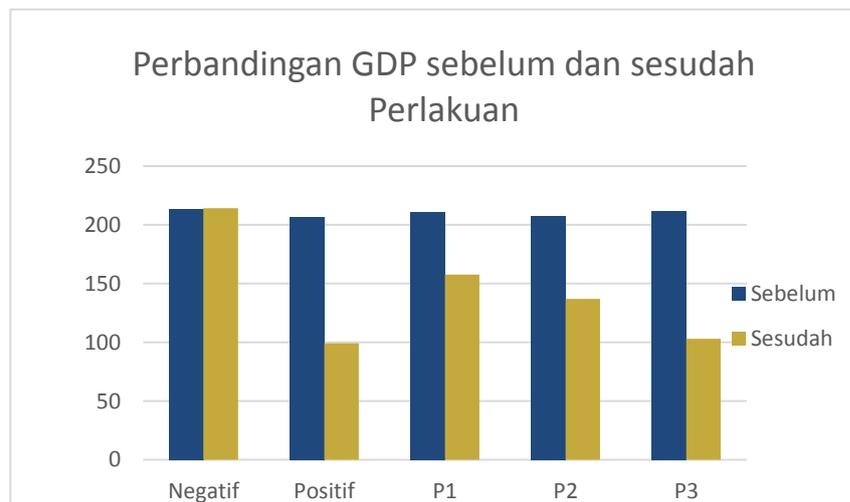
Hasil data sebelum dan sesudah diinduksi seduhan daun kersen (*Muntingia calabura L.*) dengan dosis 250 mg/200 grBB, 500 mg/200 grBB dan 750 mg/200 grBB akan diuji menggunakan analisis statistik *paired sample t test* untuk menunjukkan adanya penurunan kadar GDP, enzim SGPT, dan enzim SGOT yang signifikan. Hasil uji *paired sample t test* tersebut ditunjukkan pada tabel 7,8, dan 9.

Tabel 7. Rerata GDP tikus putih (*Rattus novergicus*) sebelum dan sesudah perlakuan seduhan daun kersen (*Muntingia calabura L.*) dengan *paired sample t test*.

Kelompok	Rerata Glukosa Darah Puasa (mg/dl) $\pm$ SD		Nilai p (paired-t-test)
	Sesudah STZ	Sesudah Perlakuan	
Negatif	213,32 $\pm$ 5,71	214,22 $\pm$ 5,26	0,029
Positif	206,82 $\pm$ 1,91	99,25 $\pm$ 1,57	0,0001
P1(250 mg kersen)	211,00 $\pm$ 4,26	157,65 $\pm$ 1,88	0,0001
P2(500 mg kersen)	207,52 $\pm$ 2,22	136,99 $\pm$ 2,35	0,0001
P3(750 mg kersen)	211,84 $\pm$ 3,18	103,11 $\pm$ 2,42	0,0001

Tabel 7 menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna kadar GDP tikus putih (*Rattus novergicus*) sebelum dan sesudah diberi perlakuan ( $p<0,05$ ). Penurunan kadar GDP terjadi pada kelompok kontrol positif, P1, P2, dan P3. Kadar GDP kelompok kontrol negatif tidak

mengalami penurunan melainkan Peningkatan. Perbedaan kadar GDP sebelum dan sesudah perlakuan bisa dilihat lebih jelas pada grafik dibawah ini.



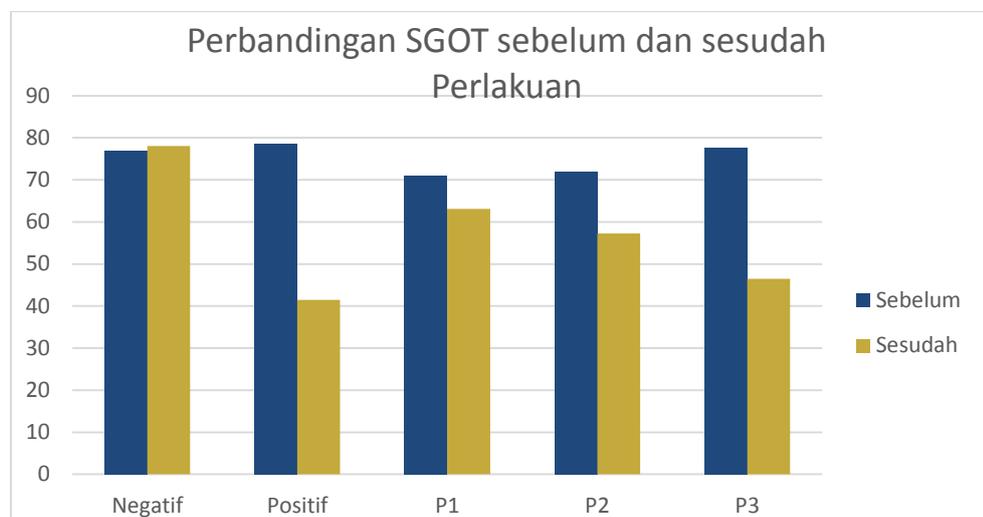
Gambar 6. Perbandingan Kadar GDP Tikus Putih Sebelum dan Sesudah Perlakuan daun kersen

Gambar 6 menunjukkan bahwa rerata penurunan kadar GDP setelah diberikan perlakuan daun kersen yang paling tinggi yaitu pada kelompok seduhan dosis 750 mg/200 grBB dan yang paling rendah pada kelompok seduhan dosis 250 mg/200 grBB.

Tabel 8. Rerata SGOT tikus putih (*Rattus novergicus*) sebelum dan sesudah perlakuan seduhan daun kersen (*Muntingia calabura L.*) dengan *paired sample t test*.

Kelompok	Rerata SGOT $\pm$ SD		Nilai p (paired-t-test)
	Sesudah STZ	Sesudah Perlakuan	
Negatif	76,95 $\pm$ 2,18	78,08 $\pm$ 2,15	0,009
Positif	78,65 $\pm$ 2,37	41,43 $\pm$ 1,85	0,0001
P1(250 mg kersen)	71,04 $\pm$ 0,39	63,11 $\pm$ 1,89	0,0001
P2(500 mg kersen)	71,85 $\pm$ 1,73	57,28 $\pm$ 2,41	0,0001
P3(750 mg kersen)	77,67 $\pm$ 2,03	46,44 $\pm$ 1,52	0,0001

Tabel 8 menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna kadar SGOT tikus putih (*Rattus novergicus*) sebelum dan sesudah diberi perlakuan ( $p < 0,05$ ). Penurunan kadar SGOT terjadi pada kelompok kontrol positif, P1, P2, dan P3. Kadar SGOT kelompok kontrol negatif tidak mengalami penurunan melainkan Peningkatan. Perbedaan kadar SGOT sebelum dan sesudah perlakuan bisa dilihat lebih jelas pada grafik dibawah ini.



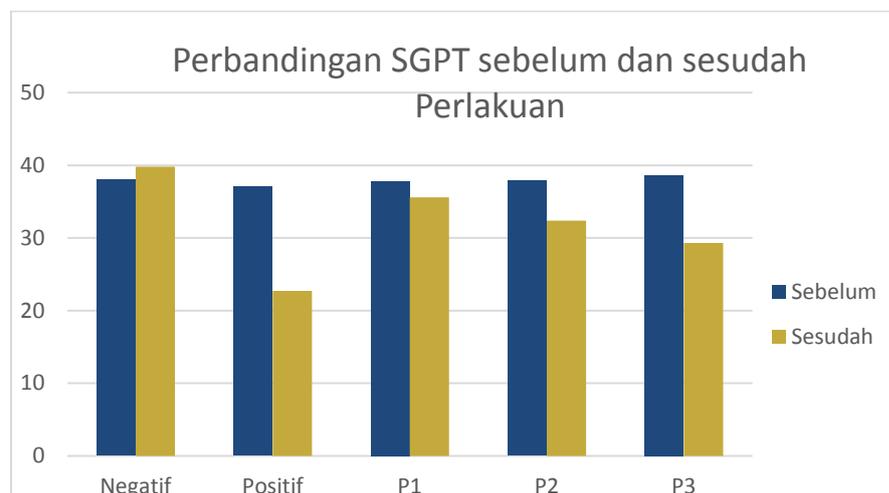
Gambar 7. Perbandingan Kadar SGOT Tikus Putih Sebelum dan Sesudah Perlakuan

Gambar 7 menunjukkan bahwa terjadi penurunan rerata kadar SGOT setelah diberikan perlakuan seduhan daun kersen dengan penurunan tertinggi yaitu kelompok seduhan daun kersen dosis 750 mg/200 grBB dan terendah pada kelompok seduhan dosis 250 mg/200 grBB.

Tabel 9. Rerata SGPT tikus putih (*Rattus novergicus*) sebelum dan sesudah perlakuan seduhan daun kersen (*Muntingia calabura L.*) dengan *paired sample t test*.

Kelompok	Rerata SGPT $\pm$ SD		Nilai p (paired-t-test)
	Sesudah STZ	Sesudah Perlakuan	
Negatif	38,03 $\pm$ 0,66	39,81 $\pm$ 0,68	0,001
Positif	37,06 $\pm$ 0,50	22,73 $\pm$ 0,56	0,0001
P1(250 mg kersen)	37,78 $\pm$ 0,56	35,60 $\pm$ 0,58	0,0001
P2(500 mg kersen)	37,86 $\pm$ 0,61	32,36 $\pm$ 0,50	0,0001
P3(750 mg kersen)	38,59 $\pm$ 0,90	29,29 $\pm$ 0,40	0,0001

Tabel 9 menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna kadar SGPT tikus putih (*Rattus novergicus*) sebelum dan sesudah diberi perlakuan ( $p < 0,05$ ). Penurunan kadar SGPT terjadi pada kelompok kontrol positif, P1, P2, dan P3. Kadar SGPT kelompok kontrol negatif tidak mengalami penurunan melainkan Peningkatan. Perbedaan kadar SGPT sebelum dan sesudah perlakuan bisa dilihat lebih jelas pada grafik dibawah ini.



Gambar 8. Perbandingan Kadar SGPT Tikus Putih Sebelum dan Sesudah Perlakuan

Gambar 8 menunjukkan bahwa terjadi penurunan rerata kadar SGOT setelah diberikan perlakuan seduhan daun kersen dengan penurunan

tertinggi yaitu kelompok seduhan daun kersen dosis 750 mg/200 grBB dan terendah pada kelompok seduhan dosis 250 mg/200 grBB.

Tabel 10. Selisih Penurunan Kadar Glukosa Darah Puasa Tikus Putih (*Rattus novvergicus*) Sesudah Perlakuan dan Sebelum Perlakuan

Kelompok	Rerata Penurunan GDP $\pm$ SD (mg/dl)	Nilai <i>p</i> (One Way Anova)
Negatif	0,90 $\pm$ 0,72	0,0001
Positif	-107,56 $\pm$ 0,53	
P1 (250mg Kersen)	-53,34 $\pm$ 3,36	
P2 (500mg Kersen)	-70,53 $\pm$ 0,75	
P3 (750mg Kersen)	-108,72 $\pm$ 1,82	

Tabel 10 menunjukkan rerata penurunan kadar glukosa darah puasa tikus sesudah diberi perlakuan selama 14 hari dan sebelum diberikan perlakuan. Kelompok yang mengalami penurunan tertinggi yaitu kelompok seduhan daun kersen 750 mg/200 grBB (P3) dengan nilai -108,72 mg/dl. Kelompok yang mengalami penurunan terendah yaitu kelompok seduhan daun kersen 250 mg/200 grBB dengan nilai -53,34. Kelompok yang mengalami peningkatan kadar glukosa darah puasa yaitu kontrol negatif dengan nilai 0,90. Perbedaan yang bermakna terdapat pada semua kelompok percobaan pada penelitian yang ditunjukkan nilai  $p=0,0001$  ( $p<0,05$ ).

Tabel 11. Selisih Penurunan Kadar SGOT Tikus Putih (*Rattus novvergicus*) Sesudah Perlakuan dan Sebelum Perlakuan

Kelompok	Rerata Penurunan GDP $\pm$ SD (mg/dl)	Nilai <i>p</i> (One Way Anova)
Negatif	1,13 $\pm$ 0,66	0,0001
Positif	-37,22 $\pm$ 1,95	
P1 (250mg Kersen)	-7,93 $\pm$ 2,14	
P2 (500mg Kersen)	-14,56 $\pm$ 3,36	
P3 (750mg Kersen)	-31,23 $\pm$ 2,67	

Tabel 11 menunjukkan rerata selisih (penurunan dan peningkatan) kadar SGOT tikus sesudah diberi perlakuan dan sebelum diberikan perlakuan. Kelompok yang mengalami penurunan tertinggi yaitu kelompok kontrol positif (diberikan metformin) dengan nilai -37,22 mg/dl. Kelompok yang mengalami penurunan terendah yaitu kelompok seduhan daun kersen 250 mg/200 grBB (P1) dengan nilai -7,93 mg/dl. Kelompok yang mengalami peningkatan yaitu kelompok kontrol negatif dengan nilai 1,13 mg/dl. Perbedaan yang bermakna terdapat pada semua kelompok percobaan pada penelitian yang ditunjukkan dengan nilai  $p=0,0001$  ( $p<0,05$ ).

Tabel 12. Selisih Penurunan Kadar SGPT Tikus Putih (*Rattus Novergicus*) Sesudah Perlakuan dan Sebelum Perlakuan

Kelompok	Rerata Penurunan GDP $\pm$ SD (mg/dl)	Nilai $p$ (One Way Anova)
Negatif	1,78 $\pm$ 0,66	0,0001
Positif	-14,32 $\pm$ 1,05	
P1 (250mg Kersen)	-2,18 $\pm$ 1,00	
P2 (500mg Kersen)	-5,50 $\pm$ 0,58	
P3 (750mg Kersen)	-9,30 $\pm$ 0,99	

Tabel 12 menunjukkan rerata selisih (penurunan dan peningkatan) kadar SGPT tikus sesudah diberi perlakuan dan sebelum diberikan perlakuan. Kelompok yang mengalami penurunan tertinggi yaitu kelompok kontrol positif (diberikan metformin) dengan nilai -14,32 mg/dl. Kelompok yang mengalami penurunan terendah yaitu kelompok seduhan daun kersen 250 mg/200grBB dengan nilai -2,18 mg/dl. Kelompok yang mengalami peningkatan yaitu kelompok kontrol negatif dengan nilai 1,78

mg/dl. Perbedaan yang bermakna terdapat pada semua kelompok percobaan pada penelitian yang ditunjukkan dengan nilai  $p=0,0001$  ( $p<0,05$ ).

## B. Pembahasan

Persebaran data normal dan homogen didapatkan pada hasil analisis penelitian ini, sehingga untuk menguji kebermaknaan perbedaan GDP, SGOT, dan SGPT pre dan post perlakuan digunakan uji *paired t test* yaitu analisis data parametric untuk membandingkan dua kelompok yang saling berhubungan.

Hasil analisis GDP tikus putih sebelum dan sesudah induksi *Streptozotocin-nicotinamide* menggunakan *paired t test* menunjukkan perbedaan bermakna pada kelima kelompok dengan nilai  $p=0,0001$  ( $p<0,05$ ). Seluruh sampel tikus dinyatakan diabetes melitus tipe 2 (GDP > 135 mg/dl) (Puspitasari, 2015).

*Streptozotocin* (STZ) atau 2-deoksi-2-[3-(metil-3-nitrosoureido)-D-gluko piranose] diperoleh dari *Streptomyces achromogenes* yang dapat digunakan untuk menginduksi baik DM tipe 1 maupun tipe 2 pada hewan uji (Arulmozhi *et al.*, 2004). Mekanisme kerja *streptozotocin* terhadap sel  $\beta$  pankreas melalui kerusakan DNA. Kerusakan DNA tersebut nantinya menghambat sekresi dan sintesis insulin. Produksi ATP mitokondria yang terbatas selanjutnya mengakibatkan pengurangan secara drastis nukleotida sel  $\beta$  pancreas (Szkudelski, 2001). Selain itu, *streptozotocin* merupakan donor *nitric oxide* (NO) yang juga mempunyai kontribusi terhadap

kerusakan sel  $\beta$  pankreas melalui peningkatan aktivitas *guanilil siklase* dan pembentukan *cyclic guanosine monophosphate* (cGMP). *Nitric oxide* dihasilkan sewaktu *streptozotocin* mengalami metabolisme dalam sel (Lenzen, 2008).

*Nicotinamide*, piridin-3-karboksamida, adalah vitamin B3 (*niacin*) derivat dengan kapasitas antioksidan yang mengurangi tindakan sitotoksik STZ (Szkudelski, 2012). *Nicotinamide* (NA) adalah penangkap radikal bebas oksigen dan NO, serta menyediakan NAD<sup>+</sup>. NA juga meningkatkan regenerasi dan pulau pertumbuhan sel  $\beta$ -sel dan menghambat apoptosis (Pandya *et al.*, 2010). Data dari literatur menyimpulkan bahwa mekanisme proteksi *Nicotinamide* terhadap kerusakan sel beta pankreas yang ditimbulkan oleh *streptozotocin*, melalui 2 mekanisme, yaitu inhibisi PARP-1, dan peningkatan NAD<sup>+</sup>, dimana mekanisme lain kurang berperan (Szkudelski, 2012).

Model tikus yang diinduksi *Streptozotocin-nicotinamide* untuk mendapatkan tikus Diabetes Melitus tipe 2 telah dilakukan di berbagai penelitian. Penelitian yang dilakukan oleh Suhardinata (2014) membuktikan tikus putih yang diinduksi *streptozotocin* dosis 65 mg/KgBB tikus dan 230 mg/KgBB tikus menjadi Diabetes Melitus dalam waktu 5 hari. Penelitian lain yang dilakukan oleh Nagarajan (2013) membuktikan bahwa tikus putih yang diinduksi *streptozotocin* dosis 60 mg/KgBB dan *nicotinamide* 120 mg/KgBB menunjukkan gejala-gejala diabetes seperti hiperglikemik,

poliuria dan glukosuria. Dosis efektif *streptozotocin* adalah 65 mg/KgBB dan *nicotinamide* adalah 230 mg/KgBB (Ghasemi, 2014).

Untuk mendapatkan proses metabolisme glukosa normal, selain diperlukan mekanisme serta dinamika sekresi yang normal, dibutuhkan pula aksi insulin yang berlangsung normal. Rendahnya sensitivitas atau tingginya resistensi jaringan tubuh terhadap insulin merupakan salah satu faktor etiologi terjadinya diabetes, khususnya diabetes tipe 2 (Manaf, 2006).

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

Hasil analisis data *paired t test* terhadap perubahan kadar SGOT dan SGPT tikus putih sebelum dan sesudah induksi *Streptozotocin-nicotinamide* menunjukkan perubahan bermakna pada kelima kelompok dengan nilai  $p=0,0001$  ( $p<0,05$ ). Hal ini membuktikan bahwa jika kadar glukosa darah meningkat maka kadar SGOT dan SGPT juga meningkat. Peningkatan kadar SGOT dan SGPT ini akibat adanya resisten insulin (berkurangnya sensitivitas jaringan terhadap insulin) serta stress oksidatif pada Diabetes Melitus tipe 2.

Stres oksidatif dapat mengakibatkan kerusakan-kerusakan oksidatif diantaranya kerusakan jaringan dan kematian sel. Dengan terbentuknya *reactive oxygen spesies* (ROS) dan peroksidasi lipid akibat stress oksidatif dapat menyebabkan terbentuknya senobiotik yang akan menginduksi terjadinya kematian sel-sel hepatosit hati. Sel hati merupakan jaringan utama yang menjadi sasaran dari peningkatan konsentrasi radikal bebas, karena hati merupakan tempat terjadinya proses metabolisme senyawa senobiotik. Kerusakan membran pada sel hati mengakibatkan meningkatnya aktivitas enzim-enzim hati dalam darah (Ernawati, 2006). Kerusakan hepar ini ditandai dengan peningkatan enzim SGOT dan SGPT, namun hanya SGPT yang spesifik (Sugondo, 2006).

Resistensi insulin adalah faktor penting yang mendasari perlemakan hati non alkoholik (Marchesini *et al.*, 1999). Faktor lain yang bisa menimbulkan perlemakan hati non alkoholik antara lain stress oksidatif, fungsi mitokondria yang cacat, sitokin-sitokin proinflamasi yang dihasilkan oleh jaringan adipose visceral, serta diet tinggi karbohidrat yang mencetuskan sintesis *de-novo* asam lemak bebas di hati (Portincasa *et al.*, 2005).

Steatosis atau perlemakan hati ini terjadi akibat akumulasi trigliserida di hepar. Trigliserida tersebut dibentuk oleh asam lemak bebas dari makanan maupun lipolisis perifer, dan juga secara *de novo*. Adanya resistensi insulin meningkatkan lipolisis, sehingga lebih banyak asam lemak bebas yang ditranspor ke hepar. Bila terjadi kerusakan sel-sel hati, terjadilah

peradangan (steatohepatitis) yang diperantarai berbagai sitokin. Stres oksidatif dipercayai sebagai pencetus steatohepatitis (Nurman & Huang, 2007). Penelitian yang dilakukan oleh Hanley *et al* (2004) mendapatkan hasil bahwa kadar ALT/SGPT dan AST/SGOT berkorelasi erat dengan insidens Diabetes Melitus tipe 2.

Data kadar GDP, SGOT, dan SGPT tikus DM yang diberikan perlakuan selama 14 hari sesuai kelompok masing-masing kemudian dianalisis menggunakan uji *paired t test*. Hasil analisis data GDP menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna dari semua kelompok uji ( $p < 0,05$ ) dengan nilai  $p = 0,029$  pada kelompok kontrol negatif dan nilai  $p = 0,0001$  pada kelompok kontrol positif, kersen 250 mg/200 grBB, kersen 500 mg/200 grBB, dan kersen 750 mg/200 grBB. Penurunan kadar GDP hanya terdapat pada kelompok kontrol positif, kersen 250 mg/200 grBB, kersen 500 mg/200 grBB, dan kersen 750 mg/200 grBB sedangkan pada kelompok kontrol negatif terjadi peningkatan.

Hasil analisis data *paired t test* kadar SGOT setelah diberikan perlakuan menunjukkan perbedaan bermakna pada semua kelompok uji ( $p < 0,05$ ) dengan nilai  $p = 0,009$  pada kelompok kontrol negatif, namun pada kelompok ini tidak terjadi penurunan melainkan peningkatan SGOT, nilai  $p = 0,0001$  pada kelompok kontrol positif, kersen 250 mg/200 grBB, 500 mg/200 grBB, dan 750 mg/200 grBB dan terjadi penurunan SGOT. Perbedaan bermakna juga didapatkan pada uji *paired t test* kadar SGPT setelah diberikan perlakuan ( $p < 0,05$ ) dengan nilai  $p = 0,0001$  pada kelompok

kontrol negatif dimana tidak terjadi penurunan kadar SGPT melainkan peningkatan, nilai  $p=0,0001$  pada kelompok kontrol positif, kersen 250 mg/200 grBB, 500 mg/200grBB, dan 750 mg/200 grBB dimana terjadi penurunan kadar SGPT.

Penilaian dosis pemberian seduhan daun kersen terhadap kadar GDP, SGOT, dan SGPT pada penelitian ini dilakukan dengan uji *One Way Anova* karena persebaran data didapatkan normal dan homogen. Dari uji *One Way Anova* GDP, SGOT, dan SGPT didapatkan nilai  $p=0,0001$  ( $p<0,05$ ) yang artinya rata-rata penurunan kadar GDP, SGOT, dan SGPT dari kelima perlakuan tersebut berbeda. Untuk menentukan dosis seduhan mana yang paling efektif dalam menurunkan kadar GDP, SGOT, dan SGPT maka dilakukan uji analisis *Post-Hoc*. Hasil uji *Post-Hoc* menunjukkan penurunan kadar GDP yang paling efektif yaitu hasil kelompok kersen 750 mg/200 grBB dengan selisih penurunan terbesar yaitu 108,72 mg/dl, penurunan kadar SGOT yang paling efektif yaitu kelompok kersen 750 mg/200 grBB dengan selisih penurunan 31,23 IU/L, dan penurunan kadar SGPT paling efektif yaitu kelompok kersen 750 mg/200 grBB dengan selisih penurunan 9,30 IU/L.

Penelitian yang dilakukan oleh Vembriarto Jati Pramono dan Rahmad Santoso (2014) dengan judul Pengaruh Ekstrak Buah Kersen (*Muntingia calabura*) Terhadap Kadar Gula Darah Tikus Putih (*Rattus Novergicus*) Yang Diinduksi Streptozotocin (STZ) juga mendapatkan hasil penurunan kadar glukosa darah puasa bermakna pada kelompok perlakuan.

Perbedaan Penelitian Vembriarto dengan penelitian ini adalah variabel yang digunakan pada penelitian vembriarto yaitu ekstrak buah kersen sedangkan penelitian ini menggunakan seduhan daun kersen, Perbedaan kedua yaitu penelitian Vembriarto meneliti kadar glukosa darah puasa sedangkan penelitian ini meneliti kadar SGOT dan SGPT.

Pengelolaan DM menurut konsensus tahun 2006 terdiri dari 4 poin penting dengan prinsip meningkatkan kualitas hidup pasien yaitu diet, latihan fisik, pendidikan kesehatan, dan obat-obatan (PERKENI, 2011). Hasil penelitian British Geriatric Society (2009) menyatakan terapi DM tipe 2 yang dianjurkan saat ini adalah sebagaimana dianjurkan dalam guideline konsensus ADA-EASD tahun 2008, terapi ini dibagi menjadi 2 tingkatan dimana tingkat 1 adalah terapi yang telah terbukti, paling banyak digunakan, paling *cost-effective* untuk mengontrol kadar glukosa darah yang terdiri dari modifikasi gaya hidup (untuk menurunkan berat badan & olah raga), metformin, sulfonilurea, dan insulin. Terapi tingkat 2 adalah terapi yang belum banyak dibuktikan, terdiri dari pilihan terapi yang berguna pada sebagian orang, tetapi dikelompokkan ke dalam tingkat 2 karena masih terbatasnya pengalaman klinis, termasuk ke dalam tingkat 2 ini adalah tiazolidindion (pioglitazon) dan Glucagon Like Peptide-1/GLP-1 agonis (exenatide).

Konsensus ADA-EASD tahun 2008 menyebutkan bahwa metformin dianjurkan sebagai terapi obat lini pertama pada semua pasien diabetes melitus tipe 2 kecuali pasien yang mempunyai kontraindikasi terhadap

metformin (Wallace, 1999; Lee, 2009). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa metformin efektif menurunkan kadar glukosa darah puasa pada kelompok kontrol positif dengan nilai  $p=0,0001$  ( $p<0,05$ ).

Seduhan daun kersen juga terbukti menurunkan kadar GDP secara bermakna pada tikus diabetes melitus ( $p<0,05$ ), hal ini dikarenakan kandungan daun kersen yaitu flavonoid. Flavonoid dapat berperan sebagai antioksidan yang mampu menurunkan stress oksidatif sehingga menimbulkan efek protektif terhadap sel beta pankreas dan meningkatkan sensitivitas insulin (Kaneto *et al.*, 1999). Flavonoid terutama quercetin merupakan penghambat terhadap GLUT 2 pada mukosa usus, suatu lintasan absorpsi glukosa dan fruktosa pada membran usus. Mekanisme penghambatan ini bersifat nonkompetitif sehingga terjadi pengurangan penyerapan kadar glukosa darah (Oran *et al.*, 2002). Penghambatan GLUT 2 usus dapat menjadi terapi potensial untuk mengatur kadar glukosa darah.

Penelitian mengenai efek daun kersen terhadap Diabetes Melitus masih jarang dilakukan. Penelitian yang dilakukan oleh Erna Apriyanti (2016) menguji efek ekstrak etanol daun kersen (*Muntingia calabura L.*) terhadap kadar gula darah pada tikus putih jantan galur wistar. Penelitian ini terdiri dari 5 kelompok yaitu kontrol negatif, kontrol positif, kelompok 3 (ekstrak etanol kersen 0,1875 g/KgBB), kelompok 4 (ekstrak etanol kersen 0,25 g/KgBB), Kelompok 5 (ekstrak etanol kersen 0,3125 g/KgBB). Hasil penelitian membuktikan kadar GDP tikus putih (*Rattus norvegicus*) Diabetes Melitus menurun signifikan pada kelompok yang mendapat

perlakuan , dengan dosis efektif yaitu 0,25 g/KgBB dan 0,3125 g/KgBB yang setara dengan metformin dosis 63 mg/KgBB.

Penelitian mengenai efek kersen terhadap kadar SGOT dan SGPT juga masih sangat jarang dilakukan sebelumnya. Penelitian yang mirip yaitu penelitian yang dilakukan oleh elvi nurlaili (2010) yang meneliti tentang pengaruh ekstrak biji klabet (*Trigonella foenum graecum linn.*) terhadap kadar transaminase (GPT DAN GOT) dan gambaran histologi pada hepar mencit (*mus musculus*) yang terpapar *streptozotocin*. Kemiripannya yaitu menggunakan tanaman yang mengandung flavonoid untuk Diabetes Melitus, dan perbedaannya yaitu tanaman yang digunakan dalam penelitian elvi adalah biji klabet sedangkan pada penelitian ini menggunakan daun kersen dan hewan coba yang digunakan dalam penelitian elvi adalah mencit sedangkan yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus putih. Ekstrak biji klabet dalam penelitian elvi dibagi menjadi 3 dosis, yaitu dosis 1 (0,88 mg/oral/hari), dosis 2 (1,76 mg/oral/hari), dan dosis 3 (3,52 mg/oral/hari) dimana dosis yang paling efektif untuk memperbaiki fungsi hepar (GOT DAN GPT) yaitu dosis 3 (3,52 mg/oral/hari).

Hasil penelitian menunjukkan rerata kadar GDP post perlakuan kelompok kontrol negatif, seduhan 250 mg/200 grBB dan kelompok seduhan 500 mg/200 grBB >135 mg/dl sedangkan kelompok metformin dan kelompok seduhan 750 mg/200 grBB < 135 mg/dl. Kadar GDP normal tikus putih *Sprague dawley* menurut Puspitasari (2015) adalah 55-135 mg/dl. Hal ini menunjukkan pemberian metformin dan seduhan daun kersen

750 mg/200 grBB efektif menurunkan kadar glukosa darah puasa tikus Diabetes Melitus.

Rerata kadar SGOT berdasarkan hasil penelitian yaitu kelompok kontrol negatif, seduhan 250 mg/200 grBB, kelompok seduhan 500 mg/200 grBB, dan kelompok 750 mg/200 grBB ada diangka  $>46$  IU/L sedangkan kelompok metformin ada diangka  $<46$  IU/L. Menurut Kusumawati (2004) kadar normal SGOT tikus putih antara 30,2-45,7 IU/L. Hal ini menunjukkan Pemberian metformin dan seduhan daun kersen efektif menurunkan kadar SGOT pada tikus putih (*Rattus novergicus*) Diabetes Melitus yang diinduksi *Streptozotocin-nicotinamide* namun kadarnya masih belum mencapai normal, sehingga masih perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terhadap dosis daun kersen terhadap kadar SGOT.

Hasil penelitian kadar SGPT post perlakuan pada kelompok kontrol negatif, kelompok seduhan 250 mg/200 grBB, dan kelompok seduhan 500 mg/200 grBB  $>30$  IU/l sedangkan pada kelompok metformin dan kelompok seduhan 750 mg/200  $<30$  IU/l. Menurut Kusumawati (2004) kadar normal SGPT tikus putih antara 17,5-30,2 IU/l. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian metformin dan seduhan daun kersen dosis 750 mg/200 grBB efektif menurunkan kadar SGPT tikus putih (*Rattus novergicus*) Diabetes Melitus yang diinduksi *streptozotocin-nicotinamide*.