

Pemberian ekstrak air buah sawo (*Manilkara zapota L.*) menurunkan kadar glukosa darah tikus (*rattus norvegicus*) diabetes mellitus

Sapodilla (Manilkara zapota L.) extract water decreased blood glucose level of diabetic induced mice

Effatul Afifah¹

ABSTRACT

Background: Diabetes mellitus (DM) is a chronic metabolic problem disorder characterized by hyperglycemia which is caused by insulin deficiency produced by β -pancreas cells, thus causing abnormalities of carbohydrate, protein, and fat metabolism, and tend to cause complications.

Objectives: To know the effect of sapodilla extract water on blood glucose level of diabetic induce mice.

Methods: This was an experimental study with pre-post control group design. Sapodilla extract water (EABS) was fed to group of mice with alloxan diabetes induction. Twenty four DM induced mice were separated into 4 groups, e.g. control without and with medication of glibenclamide, EABS 1 (treated with 3.6 mL/200 g body weight), and EABS 2 (treated with 7.2 mL/200 g body weight). Mice were then measured for their blood glucose level at the day of 3, 14, and 30.

Results: EABS 1 and EABS 2 decreased blood glucose levels at week of 1st, 2nd, and 3rd after induction. The greatest reduction was shown by EABS 2 at the 3rd week. EABS decreased blood glucose level of mice induced DM and significantly shown at glibenclamide group, followed by EABS 2 and EABS 1.

Conclusions: EABS reduced blood glucose levels of diabetic mice and significantly shown for glibenclamide group, followed by EABS 2 and EABS 1.

KEYWORDS: diabetes mellitus, sapodilla extract water, blood glucose

ABSTRAK

Latar belakang: Diabetes mellitus (DM) merupakan penyakit gangguan metabolik kronis yang ditandai dengan hiperglikemia yang disebabkan oleh kekurangan insulin yang dihasilkan oleh sel β -pankreas sehingga menimbulkan kelainan metabolisme karbohidrat, protein dan lemak, dan cenderung menimbulkan komplikasi.

Tujuan: Mengetahui efek pemberian ekstrak buah air sawo terhadap kadar glukosa darah tikus yang diinduksi DM.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental murni dengan rancangan pre-post test control group design dengan memberikan intervensi ekstrak buah air sawo (EABS) pada kelompok tikus yang diberikan induksi DM menggunakan aloksan. Sebanyak 24 tikus yang diinduksi DM dikelompokkan ke dalam 4 perlakuan, antara lain kontrol tanpa dan dengan pengobatan glienclamide, EABS 1 (diberi 3,6 mL/200 g berat badan), dan EABS 2 (7,2 mL/200 g berat badan). Tikus diukur kadar gula darahnya pada hari ke-3, 14, dan 30.

Hasil: EABS mampu menurunkan kadar glukosa darah pada tikus, baik pada kelompok EABS 1 maupun EABS 2 pada minggu ke-1, ke-2, dan ke-3 setelah induksi. Hasil penurunan kadar glukosa yang paling besar terjadi pada kelompok EABS 2 pada minggu ke-3 perlakuan. EABS dapat menurunkan kadar glukosa darah tikus yang diinduksi DM dan paling signifikan terjadi pada kelompok glibenclamide diikuti oleh EABS 2 dan EABS 1.

Kesimpulan: EABS mampu menurunkan kadar glukosa darah pada tikus yang diinduksi aloksan.

KATA KUNCI: diabetes mellitus, ekstrak air buah sawo, glukosa darah

¹ Program Studi S1 Ilmu Gizi, Fakultas Ilmu-Ilmu Kesehatan, Universitas Alma Ata, Jl. Ring Road Barat Daya No 1, Kasihan, Tamantirto, Bantul, Yogyakarta, email: effatulafifah@yahoo.com

PENDAHULUAN

Diabetes mellitus (DM) merupakan penyakit gangguan metabolik kronis yang ditandai dengan hiperglikemia yang disebabkan oleh kekurangan insulin yang dihasilkan sel β -pankreas, sehingga menimbulkan kelainan metabolisme karbohidrat, protein dan lemak, serta cenderung menimbulkan komplikasi. Menurut *World of Diabetes Congress*, diperkirakan 246 juta penduduk di seluruh dunia menderita DM dan 3 juta penduduk meninggal setiap tahunnya terkait dengan penyakit diabetes. Penderita DM diprediksi akan meningkat menjadi 380 juta pada tahun 2025. Di Asia Pasifik, terdapat 7 negara dengan jumlah penderita DM yang terbanyak, salah satunya adalah Indonesia yang menempati posisi ketiga setelah Cina dan Hongkong (1).

Hiperglikemia pada DM menginduksi pembentukan radikal bebas seperti superoksida, hidrogen peroksida, *nitric oxide*, dan radikal hidroksil. Oleh karena itu, diperlukan antioksidan yang berfungsi untuk melawan radikal bebas. Secara tidak langsung antioksidan mempunyai efek hipoglikemik karena berfungsi melawan radikal bebas. Radikal bebas dapat merusak sel beta pankreas sebagai penghasil insulin. Insulin berfungsi sebagai fasilitator glukosa masuk ke dalam sel. Jika insulin kurang atau tidak ada, maka glukosa tidak bisa masuk ke dalam sel dan menumpuk dalam darah yang menyebabkan kondisi hiperglikemi (2).

Sawo muda mengandung flavonoid dan tanin yang merupakan antioksidan yang dapat menurunkan kadar glukosa darah (3,4). Buah sawo yang matang banyak mengandung zat lemak, gula, garam fosfat, vitamin B1, dan vitamin C yang di antaranya mengandung antioksidan yang berkhasiat untuk penderita DM. Sampai saat ini, belum ada penelitian mengenai kemampuan hipoglikemik buah sawo (*Manilkara sapota L.*). Akan tetapi baru-baru ini tiga mahasiswa Universitas Diponegoro Semarang berhasil mengembangkan ekstrak kulit manggis dan kulit sawo untuk menurunkan kadar gula darah. Mengingat obat tradisional masih banyak digunakan berdasarkan pengalaman turun-temurun, maka penelitian ini diharapkan dapat membuktikan efek

hipoglikemik ekstrak buah sawo dan membantu masyarakat untuk mendapatkan alternatif obat hipoglikemik yang aman dan efektif sehingga dapat meningkatkan status dari buah menjadi obat tradisional golongan fitoterapi, yang akhirnya dapat melengkapi data-data farmakologi buah sawo sebagai buah yang berkhasiat obat.

BAHAN DAN METODE

Jenis penelitian ini adalah eksperimental murni dengan rancangan *pre-post test control group design*. Penelitian ini dilaksanakan di Teknologi Pertanian, Laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi PSPG (Pusat Studi Pangan dan Gizi) UGM Yogyakarta pada bulan Februari – Oktober 2014.

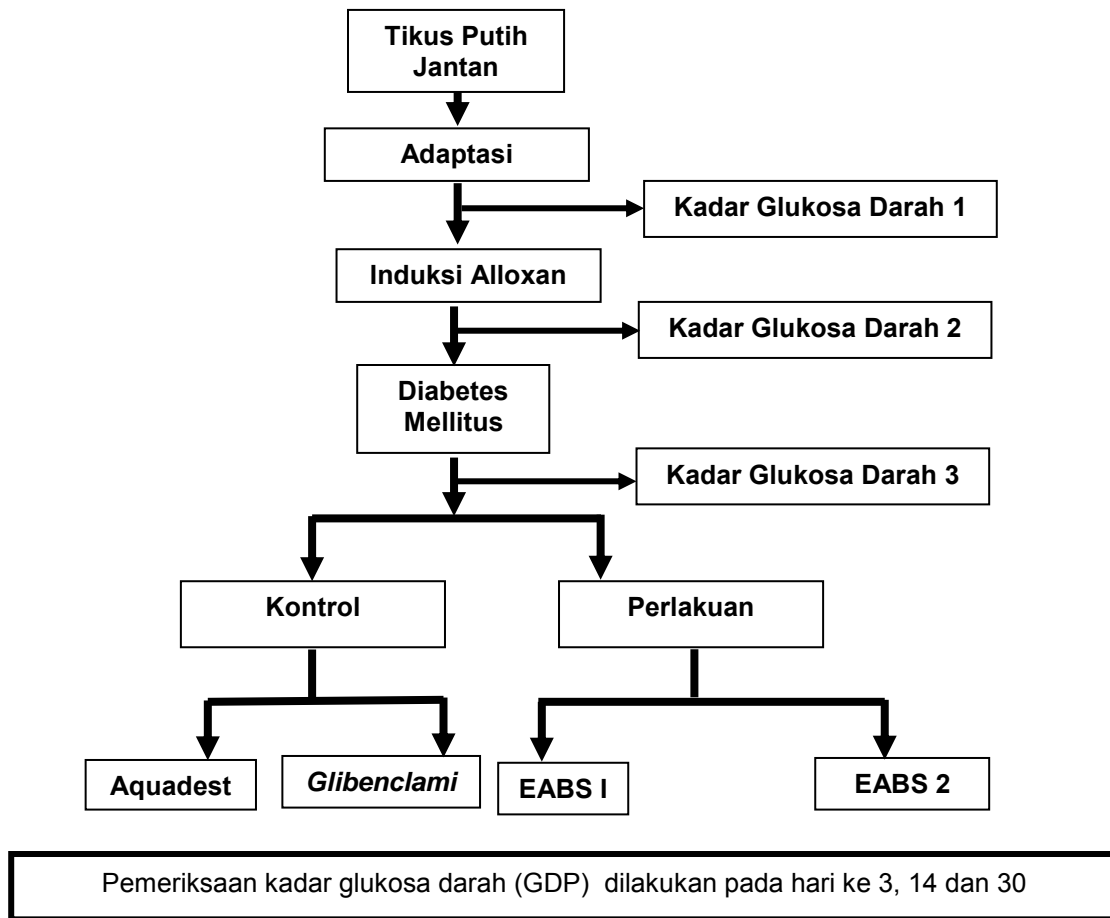
Penentuan sampel dilakukan dengan cara sampel acak sederhana (*simple random sampling*), kemudian diambil sebanyak 6 sampel (hewan coba) untuk setiap kelompok perlakuan. Sampel adalah 24 tikus jantan putih diinduksi aloksan, kemudian dibagi ke dalam 4 kelompok perlakuan, yaitu kontrol tanpa dan dengan pengobatan *glibenclamide* 0,1 mL/200 g berat badan, EABS 1 (diberi 3,6 mL/200 g berat badan), dan EABS 2 (7,2 mL/200 g berat badan). Tikus diadaptasi selama 4 hari, kemudian diinduksi diabetes pada hari ke-5. Asupan pakan dihitung dari penimbangan jumlah awal pakan dikurangi dengan sisa pakan tiap harinya. Berat badan diukur tiap minggu. Darah untuk analisis glukosa diambil dari bagian *plexus reorbitallis*. Bagan jalannya penelitian dapat dilihat pada **Gambar 1**.

Analisis data yang digunakan adalah uji statistik *paired T-test* yang digunakan untuk mengetahui perbedaan kenaikan dan penurunan kadar glukosa darah. Kemudian dilanjutkan dengan uji *One-Way ANOVA with repeated measures* dan *Post-hoc Tukey* dengan derajat signifikansi ditetapkan dengan nilai $p < 0,05$.

HASIL

Asupan pakan

Rerata asupan pakan tertinggi yaitu pada jenis perlakuan kontrol negatif (DM tanpa perlakuan) sebesar $88,8 \pm 0,41$ gram pada minggu ke-1,



Gambar 1. Bagan penelitian

2, dan 3. Rerata asupan pakan tikus terendah yaitu jenis perlakuan EABS 1 pada minggu pertama perlakuan sebesar $86 \pm 0,9$ gram. Dari hasil penimbangan pakan yang dilakukan setiap hari selama 3 minggu perlakuan, dapat diketahui bahwa secara keseluruhan kelompok tikus memiliki persentase rerata asupan pakan yang homogen yaitu antara $86 \pm 0,9$ - $88,8 \pm 0,41$. Data rerata asupan pakan dan persentase rerata asupan pakan tikus terdapat pada **Tabel 1**.

Berat badan

Selama penelitian, tikus dikontrol kondisinya melalui penimbangan berat badan setiap minggunya. Ditinjau dari data berat badan, maka rerata berat badan awal semua tikus adalah $184 \pm 12,5$ gram (minggu ke-1), dengan berat badan terendah 169 gram dan berat badan tertinggi 200 gram. Pada

minggu akhir perlakuan (minggu ke-5), rata-rata berat badan tikus adalah $196 \pm 7,07$ gram dengan berat badan terendah 171 gram dan berat badan tertinggi 219 gram (**Tabel 2**).

Kadar glukosa darah

Setelah diinduksi DM, rerata kadar glukosa darah tikus meningkat sebesar 184,4 mg/dL. Kemudian diberikan perlakuan dan diukur kadar glukosanya pada saat induksi, minggu ke-1, minggu ke-2, dan minggu ke-3 perlakuan. Perlakuan pada minggu ke-3 memberikan hasil penurunan kadar glukosa yang paling tinggi di antara fase perlakuan lainnya, diikuti oleh perlakuan minggu ke-2 dan minggu ke-1 (**Tabel 3**).

Berdasarkan kelompok perlakuan, di antara semua jenis perlakuan, kelompok kontrol+*glibenclamid* menunjukkan hasil paling baik

dalam menurunkan glukosa darah, kemudian diikuti oleh EABS2, kemudian EABS1 (Tabel 4).

Setelah diinduksi DM, rerata kadar glukosa darah tikus meningkat sebesar 184,4 mg/dL. Kemudian diberikan perlakuan dan diukur kadar glukosanya

pada saat induksi, minggu ke-1, minggu ke-2 dan minggu ke-3 perlakuan. Perlakuan pada minggu ke-3 memberikan hasil penurunan kadar glukosa yang paling tinggi di antara fase perlakuan lainnya, diikuti oleh perlakuan minggu ke-2 dan minggu ke-1.

Tabel 1. Rerata asupan pakan tikus per minggu

Jenis Perlakuan	Rerata asupan pakan (gram) (mean ± SD) (n = 6)		
	Minggu I Perlakuan	Minggu II Perlakuan	Minggu III Perlakuan
Kontrol	88,8±0,4	88,8±0,41	88,8±0,41
Kontrol + <i>Glibenclamide</i>	86,8±0,75	86,7±0,52	87,5±0,55
EABS 1	86±0,9	86,3±0,52	87±0,0
EABS 2	86,8±0,41	86,2±0,75	87,2±0,41

Tabel 2. Rerata berat badan per minggu

Kelompok	Berat badan (gram) (mean±SD)				
	Minggu 1	Minggu 2	Minggu 3	Minggu 4	Minggu 5
Kontrol	182±3,74	185±4,5	181±4,79	179±1,79	177±4,43
Kontrol + <i>Glibenclamid</i>	190±7,62	192±7,26	196±7,07	203±7,74	211±8,14
EABS 1	181±11,8	182±12,2	184±12,5	189±12,3	193±11,3
EABS 2	185±8,1	186±6,1	190±5,72	198±5,72	206±5,1

Tabel 3. Rerata kadar glukosa darah

Jenis perlakuan	Rerata kadar glukosa darah (mg/dL) (mean±SD)				
	Adaptasi	Induksi	Minggu ke-1	Minggu ke-2	Minggu ke-3
Kontrol	75,25±4,38	261,4±5,44	266,2±5,68	265,39±4,22	267,21±3,69
Kontrol + <i>Glibenclamid</i>	76,32±2,57	266,1±10,15	212,97±6,91	148,33±6,65	104,15±1,91
EABS 1	77,31±2,42	260±3,75	236,09±3,71	180,38±3,27	160,58±5,73
EABS 2	79,29±1,27	258±4,77	226,57±3,05	157,58±3,07	131,77±3,97

Tabel 4. Selisih rerata kadar glukosa darah pada masa adaptasi, induksi, minggu ke-1, minggu ke-2, minggu ke-3 berdasar kelompok perlakuan

Jenis perlakuan	Selisih rerata kadar glukosa (range kadar glukosa) (mg/dL)	Nilai p
Kontrol vs kontrol+ <i>glibenclamid</i>	64,9 (61,75 – 68,12)	<0,001
Kontrol vs EABS 1	43,57 (40,38 – 46,76)	<0,001
Kontrol vs EABS 2	55,67 (52,48 – 58,9)	<0,001
EABS 1 vs kontrol+ <i>glibenclamid</i>	21,37 (18,2 – 24,6)	<0,001
EABS 2 vs kontrol+ <i>glibenclamid</i>	9,27 (6,08 – 12,6)	<0,001
EABS 1 vs EABS 2	12,1 (8,9 – 15,3)	<0,001

Tabel 5. Selisih rerata kadar glukosa darah pada masa adaptasi, induksi, minggu ke-1, minggu ke-2, minggu ke-3 berdasar fase perlakuan

Fase	Selisih rerata kadar glukosa (mg/dL)	Nilai p
Adaptasi vs Induksi	184,4 (peningkatan) (181,9 - 187)	<0,001
Induksi vs Minggu ke-1	-26,7 (penurunan) (-23,2 – (-30,2))	<0,001
Induksi vs Minggu ke-2	-73,5 (penurunan) (-70,2 – (-76,9))	<0,001
Induksi vs Minggu ke-3	-95,6 (penurunan) (-92,7 – (-98,5))	<0,001
Minggu ke-1 vs ke-2	-46,9 (penurunan) (-46,5 – (-47,2))	<0,001
Minggu ke-1 vs ke-3	-68,9 (penurunan) (-66,4 – (-71,4))	<0,001
Minggu ke-2 vs ke-3	-22,04 (penurunan) (-19,6 – (-24,5))	<0,001

BAHASAN

DM adalah penyakit kronik yang ditandai dengan kadar glukosa darah yang tinggi akibat defisiensi insulin absolut atau relatif pada kadar insulin yang bersirkulasi atau resistensi insulin. Meskipun sejumlah agen hipoglikemik oral telah tersedia di samping insulin untuk terapi DM, permintaan akan produk alamiah dengan aktivitas anti-diabetik tetap tinggi dengan harapan dapat mengurangi efek samping dan toksisitas obat sintetik. Obat antidiabetik herbal telah sering diresepkan karena aktivitasnya, efek sampingnya yang lebih sedikit serta harganya yang relatif lebih murah (5).

Induksi diabetes dengan aloksan merupakan model eksperimental yang digunakan secara luas untuk meneliti perubahan glikemik dalam plasma. Meskipun mekanisme aloksan dalam menginduksi DM masih belum diketahui dengan jelas, terdapat sejumlah bukti ilmiah yang menunjukkan bahwa proses tersebut melibatkan degenerasi sel β akibat akumulasi radikal bebas sitotoksik (6). Setelah pemberiannya, aloksan akan terkonsentrasi pada islet dan hepar, aloksan secara selektif merusak islet langerhans sehingga menginduksi diabetogenisitasnya. Aloksan juga meningkatkan produksi radikal bebas dan menyebabkan kerusakan jaringan pankreas disertai peningkatan peroksidasi lipid yang dapat berkontribusi terhadap peningkatan produksi glukosa hepatik (5).

Tikus yang diinduksi aloksan akan menyebabkan meningkatnya aktivitas peroksidase di hepar, menurunkan peroksidase dalam jantung, dan meningkatkan aktifitas katalase dalam hepar, jantung dan ginjal. Konsentrasi glutathion turun pada hepar tikus diabetes. Glutathion merupakan antioksidan tubuh yang dapat berada dalam bentuk glutathion tereduksi (GSH). GSH berperan dalam detoksifikasi, proses metabolisme dan sebagai antioksidan sel yang bekerja sinergis dengan antioksidan lipid dan memecahkan peroksidasi lipid (3).

Tikus-tikus pada masing-masing kelompok perlakuan diberi pakan AIN 93 15 gram sehari. Rerata asupan pakan tikus dari minggu ke minggu tergolong tetap yang menunjukkan bahwa tidak ada perubahan jumlah konsumsi makanan, baik saat masa adaptasi, induksi, maupun setelah pengobatan (**Tabel 1**).

Perlakuan dilakukan selama 35 hari, selama itu pula berat badan diukur setiap minggu pada masing-masing tikus. Pada tikus normal tercatat mengalami kenaikan berat badan, sedangkan tikus diabetes mengalami penurunan berat badan (**Tabel 2**). Pengurangan berat badan terjadi karena adanya penurunan insulin yang memicu hilangnya jaringan adiposa dan karena adanya perubahan dalam metabolisme karbohidrat dan protein yang terjadi pada tikus diabetes (7).

Setiap minggunya dilakukan pemantauan terhadap berat badan tikus untuk mengetahui

respon tubuh tikus terhadap ekstrak air buah sawo. Dari hasil penelitian ini diketahui kelompok kontrol (DM tanpa pengobatan) mengalami penurunan berat badan sampai akhir penelitian. Penurunan berat badan bisa jadi karena adanya penurunan insulin yang memicu hilangnya jaringan adiposa dan karena adanya perubahan dalam metabolisme karbohidrat dan protein yang terjadi pada tikus diabetes (7). Pada kelompok obat, EABS 1, dan EABS 2 terjadi penambahan berat badan. Pertambahan berat badan ini terjadi seiring dengan bertambahnya umur tikus dan penambahan asupan pakan pada kelompok obat, EABS1, dan EABS 2

Pemberian obat pada pasien diabetes seharusnya efektif dalam mengontrol gula darah, mencegah komplikasi jangka panjang, dan bebas efek samping. Tidak setiap obat mampu memenuhi seluruh kriteria tersebut dan manajemen pengobatan diabetes hampir selalu menggunakan lebih dari satu jenis obat yang dikombinasikan dengan pengaturan pola makan, aktivitas fisik, dan penurunan berat badan. Oleh karena itu, mencari alternatif pendekatan dalam manajemen pengobatan diabetes harus terus berlanjut. Beberapa tumbuhan memiliki aktivitas antidiabetes, salah satunya adalah *Manilkara zapota* (8).

Pada penelitian ini, *glibenclamide* memiliki kemampuan menurunkan kadar glukosa darah paling besar apabila dibandingkan dengan pemberian ekstrak air buah sawo (EABS) (**Tabel 3** dan **Tabel 4**). Kemungkinan hal ini disebabkan mekanisme kerja *glibenclamid* yaitu menstimulasi sekresi insulin melalui interaksi dengan protein. Sifat khusus *glibenclamid* adalah mempunyai efek hipoglikemik yang kuat dan mempunyai efek antiagregasi trombosit. *Glibenclamid* juga jenis obat yang sering digunakan dalam penelitian yang berkaitan dengan diabetes, baik pada penelitian eksploratif maupun penelitian klinis (9). Meskipun begitu, EABS mampu menurunkan kadar glukosa darah pada tikus, baik pada kelompok EABS 1 dosis yang rendah (3,6 mL/200 g berat badan) maupun EABS 2 dosis tinggi (7,2 mL/200 g berat badan) pada minggu ke-1, ke-2 dan ke-3 setelah induksi. Penurunan kadar glukosa yang paling besar terjadi pada kelompok yang diinduksi EABS dengan dosis 7,2 mL/200 g berat

badan pada minggu ke-3 (**Tabel 5**). Hasil ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Saradha *et al* yang membuktikan bahwa ekstrak *Manilkara zapota* mampu menurunkan kadar glukosa darah. Hal ini kemungkinan dipengaruhi oleh komponen fitokimia penting yang dimiliki oleh *Manilkara zapota*, yaitu saponin. Saponin dikenal dengan kemampuan aktivitas antidiabetesnya dan sudah terbukti mempunyai efek antihipoglikemik (8).

Mekanisme yang mungkin berkontribusi dalam aktivitas saponin adalah dengan menstimulasi produksi insulin dan meningkatkan sensitivitas pengambilan glukosa darah. Selain itu, saponin memiliki aktivitas biologis lainnya seperti antioksidan yang berkontribusi dalam aktivitas antihipoglikemiknya (10–12).

KESIMPULAN DAN SARAN

Ekstrak air buah sawo dapat menurunkan kadar glukosa darah tikus yang diinduksi diabetes mellitus, dengan hasil signifikan pada minggu ke-3. Penurunan paling signifikan terjadi pada kelompok *glibenclamide* diikuti oleh EABS 2 dan EABS 1.

Sebaiknya dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai histologi pankreas dan hepar dan juga mengenai aktivitas antioksidan yang paling dominan. Selain itu, diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai uji *in vitro* untuk mengetahui cara ekstraksi yang paling baik untuk mendapatkan antioksidan buah sawo paling tinggi.

RUJUKAN

1. Pimentel P. Diabetes Prevalence Surges to 246 million. Medical Tribune; 2007.
2. Robertson RP, Harmon J, Tran PO, Tanaka Y, Takahashi H. Glucose toxicity in beta-cells: type 2 diabetes, good radicals gone bad, and the glutathion connection. Diabetes. 2003;52:581–5.
3. Widowati W. Potensi antioksidan sebagai antidiabetes. J Kesehat Masy. 2008;7(2):193–202.
4. Linder MC. Biokimia nutrisi dan metabolisme. Jakarta: Universitas Indonesia Press; 2006.

5. Hussein H, Sayed E, Said A. Antihyperglycemic, antihyperlipidemic and antioxidant effects of *Zizyphus spina christi* and *Zizyphus jujuba* in alloxan diabetic rats. *Pharmacol Int J*. 2006;563–70.
6. Trivedi N a, Mazumdar B, Bhatt JD, Hemavathi KG. Effect of shilajit on blood glucose and lipid profile in alloxan- induced diabetic rats. *Indian J Pharmacol*. 2004;36(6):373–6.
7. Yassin MM, Mwafy SN. Protective potential of glimepiride and *Nerium oleander* extract on lipid profile, body growth rate, and renal function in streptozotocin-induced diabetic rats. *Turkish J Biol*. 2007;31(2):95–102.
8. Saradha S, Ruckmani M, Chokkalingam R, Maignanakumar R, Arunkumar E, Madhavi R, et al. Hypoglycemic activity of aqueous and ethanolic extracts of *Manilkara zapota* seeds in streptozotocin-induced diabetic rats. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2010;6(2):434–7.
9. Ling Z, Wang Q, Stange G, In P, Pipeleers D. Glibenclamide treatment recruits β -cell subpopulation into elevated and sustained basal insulin synthetic activity. *Diabetes*. 2006;55:78–85.
10. Keller AC, Ma J, Kavalier A, He K, Brillantes A-MB, Kennelly EJ. Saponins from the traditional medicinal plant *Momordica charantia* stimulate insulin secretion in vitro. *Phytomedicine [Internet]*. 2011 Dec;19(1):32–7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S094471131100225X>
11. Kwon DY, Kim YS, Hong SM, Park S. Long-term consumption of saponins derived from *Platycodi radix* (22 years old) enhances hepatic insulin sensitivity and glucose-stimulated insulin secretion in 90 % pancreatectomized diabetic rats fed a high-fat diet. *Br J Nutr [Internet]*. 2009 Feb 25;101(03):358. Available from: http://www.journals.cambridge.org/abstract_S000711450801218X
12. Wang Z, Zhang H. Antidiabetic Effects of Ginseng in Humans and Rodents. *J Metab Syndr [Internet]*. 2012;01(02). Available from: <http://www.omicsgroup.org/journals/2167-0943/2167-0943-1-106.digital/2167-0943-1-106.html>