

**EKSTRAK AKAR SIMPUR (*DILENIA SUFFRUTICOSA*)
UNTUK PENURUNAN GULA DARAH
STUDI EKSPERIMEN PADA TIKUS DIABETIK**

Diajukan untuk Memenuhi Sebagian Syarat Memperoleh
Derajat Sarjana Kedokteran pada Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan
Universitas Muhammadiyah Yogyakarta

NASKAH PUBLIKASI



**Disusun oleh
MUHARDI SAPUTRA
20140310183**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH YOGYAKARTA**

2018

HALAMAN PENGESAHAN NASKAH PUBLIKASI KARYA TULIS ILMIAH

**EKSTRAK AKAR SIMPUR (*DILENIA SUFFRUTICOSA*)
UNTUK PENURUNAN GULA DARAH
STUDI EKSPERIMEN PADA TIKUS DIABETIK**

Disusun oleh:

MUHARDI SAPUTRA

20140310183

Telah disetujui dan diseminarkan pada tanggal 5 Maret 2018

Dosen Pembimbing

Dosen Penguji



drh. Zulkhah Noor, M.Kes
NIK. 19640903199511173041

Dr. dr. Ratna Indriawati, M.Kes
NIK. 19720820200101173038

Mengetahui

Kaprodi Pendidikan Dokter
Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan
Universitas Muhammadiyah Yogyakarta

Dekan Fakultas Kedokteran
dan Ilmu Kesehatan
Universitas Muhammadiyah Yogyakarta



Dr. dr. Sri Sundari, M. Kes
NIK. 19670513199609173019



Dr. dr. Wewik Kusumawati, M. Kes
NIK. 19660527199609173018

EXTRACT ROOT OF SIMPUR (DILINIA SUFFRUTICOSA) FOR DECREASE FASTING BLOOD GLUCOSE LEVEL EXPERIMENTAL STUDY ON DIABETIC RATS

EKSTRAK AKAR SIMPUR (DILENIA SUFFRUTICOSA) UNTUK PENURUNAN GULA DARAH STUDI EKSPERIMEN PADA TIKUS DIABETIK

Muhardi Saputra¹, Zulkhah Noor²

¹Mahasiswa Fakultas Kedokteran UMY, ²Bagian Fisiologi FK UMY

ABSTRACT

Background Oxidative stress has an important role in diabetes, so the use of antioxidants in diabetics can be beneficial. It takes antioxidants to relieve oxidative stress, one of which is phenolic compounds. The root of the Simpur plant (*Dillenia suffruticosa*) contains very high levels of phenolic compounds. This study aims to determine the effectiveness of root extracts to blood sugar levels.

Method : This research model was purely experimental conducted with pre test-post test controlled group design on animal test. The subjects of this study were 22 white rats (*Rattus norvegicus*) strains of male diabetics Spargue Dawley induction STZ, then divided into 6 treatment groups. The ethanol root Simpur extract was divided into 3 dose concentrations and the blood sugar level was measured using enzymatic method. Statistical analysis used was Wilcoxon test.

Results :The results Provision extract root of Simpur in all groups of diabetic rats induced STZ treatment led to the death of some rats. Treatment of extract root of Simpur 0,5 mg /200grBB/day did not show significant decrease of blood glucose level ($p > 0,05$) and treatment of extract root of Simpur 1 mg / 200grBB/day and 2 mg/200grBB/day increased blood glucose level ($p > 0,05$). These results suggest that treatment of extracts root of Simpur all doses did not decrease fasting blood sugar levels..

Conclusion: Giving root extract of Simpur (*Dillenia suffruticosa*) dose 0,5mg/ 200grBB/day, 1mg/200grBB/day, and 2 mg/200grBB/day in diabetic rat induction STZ did not decrease fasting blood glucose level.

Keyword : Diabetes, Diabetic Rats, Root of Simpur (*Dillenia suffruticosa*)

ABSTRAK

Latar Belakang : *Stress Oxidative* mempunyai peranan penting pada progresivitas penyakit diabetes, sehingga penggunaan *antioxidant* pada penderita diabetes dapat bermanfaat. Dibutuhkan *antioxidant* untuk menghentikan *stress oxidative*, salah satunya menggunakan *phenolic compounds*. Akar Simpur (*Dillenia suffruticosa*) mengandung kadar *phenolic compounds* sangat tinggi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektifitas ekstrak akar Simpur terhadap kadar gula darah tikus diabetik.

Metode : Model penelitian ini adalah eksperimental murni yang dilakukan dengan rancangan *pre test-post test controlled group design* pada hewan uji. Subyek penelitian ini sebanyak 22 tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Spargue Dawley jantan diabetik induksi STZ, selanjutnya dibagi menjadi 6 kelompok perlakuan. Ekstrak etanol akar simpur dibagi menjadi 3 konsentrasi dosis akar Simpur dan kadar gula darah diukur menggunakan metode enzimatik. Analisis statistik yang digunakan adalah uji Wilcoxon.

Hasil : Pemberian ekstrak akar Simpur di semua kelompok perlakuan tikus diabetik induksi STZ menyebabkan kematian beberapa tikus. Perlakuan ekstrak akar Simpur 0,5 mg/200grBB/hari menunjukkan penurunan kadar gula darah yang tidak signifikan ($p > 0,05$) dan perlakuan ekstrak akar Simpur 1mg/200grBB/hari dan ekstrak akar Simpur 2 mg/200grBB/hari terjadi peningkatan kadar gula darah yang tidak signifikan ($p > 0,05$). Hasil ini menunjukkan bahwa perlakuan ekstrak akar Simpur semua dosis tidak menurunkan kadar gula darah puasa.

Kesimpulan: Pemberian Ekstrak akar Simpur (*Dillenia suffruticosa*) dosis 0,5mg/200grBB/hari, 1 mg/200grBB/hari, dan 2 mg/200grBB/hari pada tikus diabetik induksi *STZ* tidak efektif menurunkan kadar gula darah puasa.

Kata kunci : Diabetes, Tikus Diabetik, Akar Simpur (*Dillenia suffruticosa*)

Pendahuluan

Diabetes Mellitus (DM) merupakan kondisi ketika pankreas tidak menghasilkan cukup insulin (hormon yang mengatur gula darah, atau glukosa) atau ketika tubuh tidak dapat secara efektif menggunakan insulin yang dihasilkan¹. Terdapat 415 juta orang dewasa yang diperkirakan saat ini memiliki diabetes, namun diperkirakan ada 318 juta orang dewasa dengan gangguan toleransi glukosa, yang menempatkan mereka pada risiko tinggi berkembangnya penyakit di masa depan². Dilihat perkembangan penyakit DM di Indonesia, *International Diabetes Federation* (IDF) membuat perkiraan pada tahun 2040 Indonesia menduduki peringkat 6 dari 10 negara yang memiliki jumlah pengidap DM terbanyak di dunia².

Sampai saat ini, pathogenesis diabetes masih terus berkembang. Telah terdapat bukti bahwa *stress oxidative* mempunyai peran penting pada progresivitas penyakit diabetes, sehingga penggunaan antioksidan pada penderita diabetes dapat bermanfaat³. Simpur merupakan salah satu sumber daya alam yang sudah diteliti kemampuannya untuk terapi pertumbuhan sel kanker⁴. Penelitian menyebutkan bahwa Akar dari tanaman Simpur memiliki kandungan *phenolic compounds* sangat tinggi⁵. *Phenolic compounds* merupakan senyawa antioksidan yang mampu memperbaiki *stress oksidative* sehingga mengurangi kondisi hiperglikemia pada penderita DM⁶.

Metode

Jenis penelitian ini adalah penelitian ekperimental murni. Rancangan yang digunakan adalah *pre and post test control design* untuk

mengetahui manfaat ekstrak akar Simpur terhadap glukosa darah pada tikus putih yang diinduksi *streptozocin* (STZ). Subyek penelitian adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Spargue Dawley yang diperoleh dari Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu (LPPT) Universitas Gadjah Mada (UGM). Sampel yang digunakan memiliki kriteria inklusi sebagai berikut:

1. Memiliki berat 150-250 gram
2. Berjenis kelamin jantan, sehat dan belum mendapat perlakuan
3. Usia 3-4 bulan.

Jalannya penelitian diawali dengan pembuatan ekstrak akar simpur. Akar simpur (*Dillenia suffruticosa*) dikeringkan, diblender dan disaring. Serbuk kemudian dimaserasi dengan menggunakan etanol dimasukkan ke dalam

erlemeyer dan ditambahkan etanol sampai terendam sempurna. Erlemeyer ditutup dengan menggunakan aluminium foil dan maserasi dilakukan selama 48 jam sambil sesekali diaduk. Setelah 48 jam sampel disaring menggunakan corong buncher yang telah dilapisi kertas saring, kemudian filtrat dipisahkan. Filtrat yang diperoleh kemudian diuapkan dengan menggunakan evaporator sampai diperoleh ekstrak kental. Ekstrak kemudian dikeringkan dioven hingga diperoleh ekstrak kering.

Tikus selanjutnya dilakukan pengukuran berat badan untuk menentukan kriteria inklusi maupun kriteria eksklusi. Setelah didapat tikus yang masuk kriteria inklusi, tikus dibagi kelompokkan menjadi 6 kelompok sebagai berikut:

1. Kelompok 1 sebagai kontrol tanpa perlakuan.

2. Kelompok 2 sebagai kontrol positif.
3. Kelompok 3 sebagai kontrol negative
4. Kelompok 4 sebagai kelompok uji diberikan perlakuan ekstrak akar simpur dosis 0,5 mg/200grBB
5. Kelompok 5 sebagai kelompok uji yang diberikan perlakuan ekstrak akar simpur dosis 1 mg/200grBB.
6. Kelompok 6 sebagai kelompok uji yang diberikan perlakuan ekstrak akar simpur dosis 2 mg/200grBB.

Tikus kemudian dilakukan pemeriksaan kadar gula darah puasa sebelum penginduksian STZ. Semua kelompok tikus kecuali kelompok 1 dilakukan penginduksian menggunakan STZ untuk menjadikan tikus diabetik. Tes gula darah puasa

pada semua tikus untuk pemeriksaan gula darah setelah induksi STZ. Pemberian ekstrak akar simpur selama 30 hari. Tes gula darah puasa pada semua tikus untuk pemeriksaan gula darah setelah pemberian perlakuan. Hasil data kemudian dianalisis menggunakan uji Wilcoxon.

Hasil Penelitian

Tikus dalam penelitian ini berjumlah 30 ekor tikus yang kemudian akan di bagi dalam 6 kelompok, yaitu kontrol normal, kontrol positif, kontrol negative, dan tiga kelompok yang diberi terapi ekstrak akar simpur dengan beberapa dosis. Setelah dilakukannya induksi STZ terhadap tikus, terdapat 1 tikus yang mengalami kematian, sehingga terdapat 1 kelompok yang hanya terdapat 4 tikus yaitu kelompok kontrol negatif.

Pemeriksaan gula darah

pertama didapatkan hasil semua tikus berada dalam kadar gula darah normal yaitu 71,59 mg/dl. Indikator keberhasilan induksi STZ terhadap hewan coba adalah kenaikan kadar gula darah puasa. Sebanyak 25 tikus diinduksi STZ dan didapat 24 tikus

mengalami peningkatan secara signifikan ($p < 0,05$) kadar gula darah puasa dan terdapat 1 tikus yang mati. Rerata nilai kadar gula darah puasa tikus setelah diinduksi STZ ialah 330,99 mg/dl.

Tabel 1. Rerata Kadar Glukosa Darah Puasa pre dan post perlakuan akar simpur pada tikus diabetik

NO	Kelompok	N	N mati	Rerata Kadar Gula Darah \pm SD (mg/dl)		P value
				Pre perlakuan	Post perlakuan	
1	Normal	5	0	64.7 \pm 8.31	101.1 \pm 13.21	0.07
2	DM	4	0	316.33 \pm 69.05	354.93 \pm 105.64	0.23
3	DM + Glibenklamid	4	1	281.28 \pm 58.90	237.4 \pm 89.56	0.171
4	DM + Dosis 0,5 mg/200grBB	3	2	331.37 \pm 52.79	298.17 \pm 110.23	0.46
5	DM + Dosis 1 mg/200grBB	2	3	376.75 \pm 12.37	408.45 \pm 51.69	0.655
6	DM + Dosis 2 mg/200grBB	4	1	340.53 \pm 68.7	379.68 \pm 63.00	0.438

Tabel 3. menunjukkan terdapat beberapa tikus diabetik yang mati selama penelitian. Tikus yang mati kemudian tidak diambil dalam *post* perlakuan karena sampel darah tikus tidak bisa diteliti. Nilai kadar gula darah *post* perlakuan terjadi perubahan di semua kelompok.

Kelompok normal, DM, DM+dosis 1 mg/200grBB, dan DM+ dosis 2 mg/200grBB terjadi peningkatan kadar gula darah namun tidak signifikan ($p > 0,05$). Sedangkan kelompok yang mengalami penurunan gula darah adalah kelompok DM + glibenklamid, DM +

dosis 0,5 mg/200grBB. Kelompok dengan penurunan kadar gula darah juga tidak menunjukkan perubahan kadar gula darah yang signifikan.

Diskusi

Data perubahan pada kadar gula darah setelah induksi STZ mengalami peningkatan yang signifikan. Rerata GDP sebelum dilakukan induksi dikategorikan dalam keadaan normal dan rerata GDP sesudah induksi dikategorikan kondisi Diabetes mellitus⁷. Peningkatan kadar gula darah ini disebabkan oleh efek sitotoksik dari STZ⁸. STZ mampu menghambat sekresi insulin dan menyebabkan nekrosis pada sel-sel beta pankreas⁹. Penggunaan STZ memiliki kelebihan maupun kekurangan. Kelebihan dari penginduksian menggunakan STZ adalah kondisi diabetes yang diperoleh lebih stabil dan dapat digunakan sebagai studi

eksperimental dalam jangka waktu lama¹⁰. Sedangkan kerugian penggunaan STZ berupa tingginya tingkat kematian serta kegagalan mendapat kondisi diabetes¹⁰.

Kadar gula darah puasa yang meningkat terjadi pada kelompok normal. Peningkatan gula darah puasa ini masih dalam batas normal gula darah puasa⁷. Gula darah puasa yang meningkat diduga faktor stres dari tikus. Kondisi stres mampu meningkatkan hormon kortisol yang mampu mengubah cadangan glikogen dalam hati menjadi glukosa sehingga kadar gula darah pada tikus pada kelompok normal cenderung mengalami peningkatan walaupun peningkatan yang tidak signifikan¹¹.

Selama berjalannya penelitian, terdapat beberapa kematian tikus diabetik yang menyebabkan jumlah tikus di beberapa kelompok menjadi

berkurang. Kematian pada tikus diabetik diakibatkan oleh komplikasi yang terjadi¹². Kondisi diabetes yang mengakibatkan terjadinya dehidrasi maupun komplikasi lainnya seperti makro dan mikrosirkulasi sebagai penyebab tersering dari kematian pasien diabetes¹². Kematian tikus yang sebagian besar terjadi pada kelompok tikus yang diberikan ekstrak DS, ini menunjukkan bahwa terdapat kemungkinan kematian tikus diabetik yang diakibatkan oleh komponen yang terdapat pada ekstrak DS dan perlu diteliti lebih lanjut agent yang memperparah kondisi tikus diabetik.

Hasil analisis kelompok kontrol positif didapat penurunan dari 281,28 gr/dl menjadi 237,4 gr/dl tidak signifikan karena $p=0,46$. Pada kelompok kontrol positif, tikus yang sudah diinduksi dengan STZ diberikan intervensi dengan obat

sulfonylurea. Sulfonylurea adalah obat anti hiperglikemi yang memiliki efek kerja meningkatkan sekresi insulin sehingga glukosa darah mampu dibawa masuk kedalam sel-sel tubuh¹³.

Penginduksian menggunakan STZ mampu membangkitkan oksigen reaktif yang memiliki peran tinggi dalam kerusakan masa sel beta¹⁴. STZ juga merupakan penghasil NO (*Nitric Oxide*) yang dihasilkan sewaktu dimetabolisme dalam sel¹⁴. Oksigen reaktif dan NO merupakan penyebab utama kerusakan sel beta pankreas sehingga kondisi tikus menyerupai kondisi DM tipe 1¹⁴. Jadi pada pemberian terapi sulfonylurea untuk penderita DM tipe 1 kurang efektif karena efek dari obat tidak mampu memacu sekresi dari insulin pada pankreas yang diinduksi STZ.

Hasil pada kelompok yang diberikan ekstrak *Dilenia*

Suffruticosa (DS) 0,5mg/200gr/BB, 1mg/200grBB, 2mg /200grBB mengalami perubahan nilai kadar gula darah puasa post perlakuan. Keseluruhan kelompok ini tidak mengalami perubahan yang signifikan menurut statistik, namun kelompok yang mengalami efek penurunan GDP yaitu kelompok DS 0,5 mg/200grBB. Akar simpur merupakan tanaman yang sudah diuji khasiatnya dalam menghambat proliferasi sel kanker payudara⁴. Bagian dari tanaman ini sudah diteliti isi kandungannya, terdapat antioksidan yang banyak pada bagian akar tanaman ini. Antioksidan mampu menciptakan mekanisme pertahanan sel terhadap kerusakan akibat radikal bebas. Pada diabetes mellitus didapatkan adanya *stress oksidatif* sehingga dengan pemberian antioksidan diharapkan mampu memperbaiki kerusakan akibat *stress*

oksidatif pada penderita DM. *Phytochemical polyphenol* yang ditemukan pada ekstrak akar simpur dapat mempengaruhi ekspresi gen yang relevan untuk perjalanan penyakit DM, yaitu gen yang mengatur aktifitas sel-sel dalam tubuh seperti transportasi glukosa, sekresi insulin, efek antioksidan, peradangan, fungsi pembuluh darah dan fungsi lainnya¹⁵. *Phenolic compound* yang terkandung dalam akar tanaman Simpur memiliki potensi besar sebagai sumber alami obat antidiabetes dan sebagai antioksidan, ini dibuktikan dengan pengamatan histologi pada pankreas tikus diabetik menunjukkan adanya sitoprotektif dan mengalami regenerasi sel beta yang nyata¹⁶.

Kesimpulan

Studi eksperimental ini dapat disimpulkan bahwa hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian ekstrak akar Simpur (*Dillenia*

suffruticosa) tidak efektif untuk menurunkan kadar gula darah puasa pada tikus diabetik induksi STZ.

Saran

Saran yang bisa disampaikan yaitu:

1. Perlu dilakukan penelitian yang lebih lanjut untuk mengetahui sebesar apa efek akar Simpurn (*Dillenia suffruticosa*) terhadap gula darah puasa tikus dengan menambah sampel agar bias bisa disamakan
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui efek samping atau toksisitas dari akar Simpurn (*Dillenia suffruticosa*) terhadap organ pankreas pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Spargue Dawley*
3. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan memperhatikan variable - variabel pengganggu agar data yang didapat lebih akurat.

Daftar Pustaka

1. World Health Organization. 2016. *Global report on diabetes*. [Versi elektronik] Prancis: Publication Data.
2. International Diabetes Federation. 2015. *IDF diabetes atlas (7thed)*. United Kingdom: International Diabetes Federation.
3. Song, F., Jia, W., Yao, Y., Hu, Y., Lei, L., et al. 2007. *Oxidative Stress, Antioxidant Status And DNA Damage In Patients With Impaired Glucose Regulation And Newly Diagnosed Type 2 Diabetes*. *Clinical Science*, 112 : 599–606.
4. Armania, N., Yazan, L. S., Ismail, I. S., Foo, J. B., Tor, Y. S., et al. 2013. *Dillenia Suffruticosa Extract Inhibits Proliferation of Human Breast Cancer Cell Lines (MCF-7 and MDA-MB-231) via Induction of G2/M Arrest and Apoptosis*. *Molecules*, 2013, 18, 13320-13339.
5. Armania, N., Yazan, LS., Musa, SN., Ismail, IS., Foo, JB., et al. 2013. *Dillenia suffruticosa exhibited antioxidant and cytotoxic activity through induction of apoptosis and G2/M cell cycle arrest*. *Journal of Ethnopharmacology* 146(2013):525–535.
6. Chandramohan, R., Pari, L., Rathinam, A., & Sheikh, B. A. 2015. Tyrosol, a phenolic compound, ameliorates hyperglycemia by regulating key enzymes of carbohydrate metabolism in streptozotocin induced diabetic rats. *Chemico-biological interactions*, 229, 44-

- 54.
7. Prameswari, O. M., & Widjanarko, S. B., 2013. Uji Efek Ekstrak Air Daun Pandan Wangi Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Dan Histopatologi Tikus Diabetes Mellitus [In Press 2014]. *Jurnal Pangan dan Agroindustri*, 2(2), 16-27
 8. Szkudelski, T., 2001. *The Mechanism of Alloxan and Streptozotocin Action in B Cells of the Rat Pancreas. Physiology Research*. 50: 536-546.
 9. Lenzen, S., 2008. The mechanisms of alloxan-and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia*, 51(2), 216-226.
 10. Kumar, Suresh et al., 2012. Acute and Chronic Animal Models for the Evaluation of Anti-Diabetic Agents. *Cardiovascular Diabetology* 11 (2012): 9. *PMC*. Web. 18 Feb. 2018.
 11. Mustofa, E., 2013. Efek Stres Fisik dan Psikologis pada Kortisol, PGE, BAFF, IL-21, sIgA, dan Candidiasis 2 Vulvovaginal. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, 27(1), 21-27
 12. Zinman, B., Wanner, C., Lachin, J. M., Fitchett, D., Bluhmki, E., Hantel, S., ... & Broedl, U. C., 2015. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 373(22), 2117-2128.
 13. Klein-Schwartz W, Stassinis GL, Isbister GK, 2016. Treatment of sulfonylurea and insulin overdose. *Br J Clin Pharmacol*. (3):496-504.
 14. Nugroho, A. E., 2006. Hewan percobaan diabetes mellitus patologi dan mekanisme aksi diabetogenik. *Biodiversitas*, 7(4), 378-382.
 15. Dambinska-Kiec, A., Mykkanen, O., Kiec-Wilk, Beata., & Hannu, M., 2008. *Antioxidant Phytochemicals Against Type 2 Diabetes. British Journal of Nutrition*, 99, E-Suppl. 1, ES109–ES117.
 16. Gandhi, G. R., Ignacimuthu, S., & Paulraj, M. G., 2011. *Solanum Torvum Swartz. Fruit Containing Phenolic Compounds Shows Antidiabetic and Antioxidant Effects in Streptozotocin Induced Diabetic Rats. Food and Chemical Toxicology*, 49: 2725–2733