

## BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas penurunan kadar glukosa darah dengan pemberian produk YACONA<sup>®</sup> pada tikus Wistar jantan yang diinduksi streptozotisin. Hewan uji yang digunakan adalah tikus Wistar jantan yang diperoleh dari Yuliet White House Manahan Surakarta dengan umur 2-3 bulan dan berat badan 150-200 gram dan memiliki surat keterangan hewan (Lampiran 2). Penelitian ini telah disetujui oleh Komisi Etik Penelitian Kedokteran dan Kesehatan Universitas Islam Indonesia dan mendapatkan *ethical clearance* no19/Ka.Kom.Et/70/KE/V/2019 (Lampiran 1).

### 1.1 Pengaruh Induksi Streptozotisin dan Nikotinamid

Untuk menginduksi kondisi hiperglikemi, digunakan streptozotisin dan nikotinamid (STZ-NA) dengan dosis berturut-turut 65mg/kgBB dan 230mg/kgBB. Induksi ini dilakukan dengan *single dose* pada hari ke-1 untuk hewan uji yang terbukti normal setelah dilakukan pengukuran KGDP hari ke-0. Berdasarkan penelitian Wahyuni *and* Syauqy, 2015, dibutuhkan waktu 5 hari untuk meningkatkan kadar glukosa darah setelah induksi STZ-NA. Dibawah ini merupakan tabel pengaruh kadar glukosa darah rata-rata sebelum induksi STZ dan sesudah induksi STZ-NA pada tikus Wistar jantan pada hari ke-5.

**Tabel 4.1** Pengaruh sebelum dan sesudah induksi STZ-NA pada kadar glukosa darah rata-rata tikus Wistar jantan pada hari ke-5

Kelompok	Kadar Glukosa Darah Puasa (mg/dL)		Perubahan KGDP (% ± SD)	Signifikansi <i>P</i>
	Sebelum induksi Streptozotisin X ± SD	Setelah induksi Streptozotisin X ± SD		
Perlakuan (N=30)	92,78±19,92	202,74±47,36	134,03±102,64	0,000*

Keterangan : \*  $p < 0,05$

Berdasarkan tabel 4.1 diatas, setelah induksi STZ-NA yaitu pada hari ke-5 terlihat jelas bahwa pada kelompok perlakuan terjadi kenaikan kadar glukosa darah secara signifikan dengan hasil uji statistika dengan menggunakan analisis

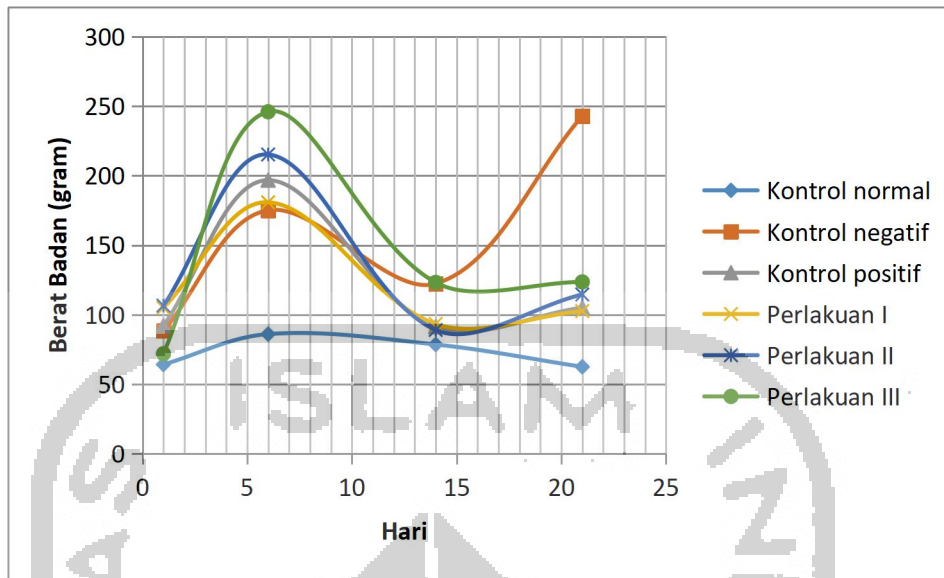
*paired sample test* didapatkan bahwa nilai  $p = 0,000$  ( $p < 0,05$ ). Hal tersebut membuktikan bahwa induksi STZ mampu membuat tikus dalam kondisi diabetes.

Streptozotosin adalah agen diabetogenik yang digunakan untuk eksperimen diabetes mellitus pada hewan coba. Mekanisme kerja STZ dengan menghambat biosintesis dan sekresi insulin melalui gangguan pada metabolisme glukosa dan konsumsi oksigen serta menyebabkan nekrosis pada sel  $\beta$  pancreas (Sari *and* Budiasih, 2017). Keunggulan dalam penggunaan STZ yaitu kondisi diabetes yang disebabkan oleh induksi STZ ini lebih stabil jika dibandingkan dengan bahan lain, sedangkan kelemahan dari penggunaan STZ adalah tingginya tingkat kematian hewan uji (Sari *and* Budiasih, 2017). Untuk mengatasi kelemahan tersebut, penggunaan streptozotosin diimbangi dengan nikotinamid karena mengandung *antioxidant* yang dapat mengurangi efek toksik pada penggunaan STZ. Nikotinamid melindungi sel  $\beta$  pankreas dari toksisitas STZ dengan berbagai mekanisme, sehingga dapat menekan angka kematian hewan uji dengan tetap mendapatkan hewan uji yang hiperhlikemi. Pada penelitian ini, hewan uji diinduksi NA dengan dosis 230 mg/kgBB dan setelah 15 menit, dilakukan induksi STZ dosis 65 mg/kgBB secara intraperitoneal (Ghasemi *et al.*, 2014).

#### 4.2 Pengaruh pemberian produk YACONA<sup>®</sup> terhadap berat badan tikus

**Tabel 4.2** Berat badan tikus hari ke-1, hari ke-6, hari ke-14, dan hari ke-21

Kelompok	Berat Badan Tikus (gr)			
	X $\pm$ SD			
	Hari ke-1	Hari ke-6	Hari ke-14	Hari ke-21
Kontrol normal	162,83 $\pm$ 14,91	164,50 $\pm$ 83,60	169,17 $\pm$ 86,42	172,83 $\pm$ 88,84
Kontrol negatif	159,83 $\pm$ 18,13	158,33 $\pm$ 19,48	158,00 $\pm$ 19,47	152,67 $\pm$ 21,85
Kontrol positif	165,50 $\pm$ 12,76	164,50 $\pm$ 10,54	176,33 $\pm$ 16,73	179,50 $\pm$ 25,49
Perlakuan I	162,67 $\pm$ 14,45	161,83 $\pm$ 13,11	174,17 $\pm$ 15,33	178,50 $\pm$ 16,26
Perlakuan II	162,00 $\pm$ 11,05	161,67 $\pm$ 12,56	171,50 $\pm$ 23,79	183,33 $\pm$ 22,72
Perlakuan III	167,33 $\pm$ 12,08	165,50 $\pm$ 11,84	169,00 $\pm$ 20,63	174,00 $\pm$ 25,87



**Gambar 4.1** Grafik berat badan tikus hari ke-1, hari ke-6, hari ke-14, dan hari ke-21

Pengukuran berat badan (BB) tikus dilakukan secara berkala setiap 1 minggu sekali selama penelitian berlangsung. Hal ini perlu dilakukan karena berat badan merupakan salah satu indikator yang digunakan untuk memastikan tingkat penyerapan glukosa pada semua kelompok perlakuan.

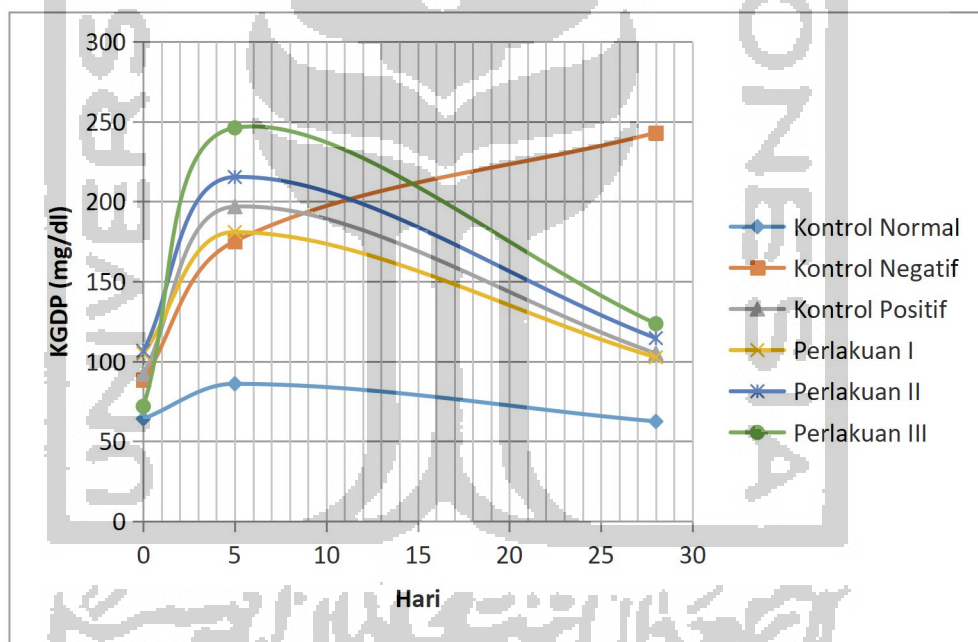
Hasil pengukuran berat badan pada tabel 4.2 menunjukkan bahwa kelompok kontrol normal mengalami peningkatan rerata BB mulai dari hari ke-1 sampai hari ke-21, sebaliknya, untuk kelompok kontrol negatif mengalami penurunan rerata BB. Menurut Suriani, penurunan BB merupakan salah satu kondisi yang sering menyertai diabetes karena tubuh tidak mampu menggunakan glukosa sebagai sumber energi akibat kekurangan hormon insulin yang berfungsi memasukkan glukosa ke dalam sel. Kondisi ini menginduksi pemecahan cadangan lemak tubuh sebagai kompensasi alternatif substrat untuk menghasilkan energi (Suriani, 2012)

Sedangkan kelompok kontrol positif dan 3 kelompok perlakuan mengalami penurunan BB pada hari ke-6 (setelah induksi STZ-NA), dan terjadi peningkatan BB pada hari ke-14 sampai hari ke-21 (pasca terapi). Wahyuni *and* Syauqy, 2015 melaporkan bahwa berat badan tikus dapat meningkat kembali ketika diberikan perawatan hipoglikemi, pemberian produk YACONA<sup>®</sup> di tujukan sebagai perawatan hipoglikemik yang diberikan pada ketiga kelompok perlakuan dan pemberian glibenklamid untuk kelompok kontrol positif. Keempat kelompok

tersebut mengalami peningkatan metabolisme glukosa, hal ini berpengaruh dengan berat badan. Jika kadar glukosa darah sudah mencapai normal, berat badan akan stabil karena tubuh mampu menggunakan glukosa secara efektif

#### 4.3 Pengaruh pemberian produk YACONA<sup>®</sup> terhadap kadar glukosa darah puasa

Tikus mengalami hiperglikemia setelah diinduksi STZ-NA pada hari ke-1, kemudian pada hari berikutnya 6 kelompok yaitu kelompok kontrol normal, kontrol negatif, kontrol positif (glibenklamid 0,09mg/200gr tikus), perlakuan I (18mg/200gr tikus), perlakuan II (36mg/200gr tikus), dan perlakuan III (54mg/200gr tikus) diberikan perlakuan selama 22 hari berturut-turut. Adapun kadar glukosa darah setelah pemberian perlakuan adalah sebagai berikut :



Gambar 4.2 Grafik perubahan KGDP hari ke-0, hari ke-5 dan hari ke-28

**Tabel 4.3** Kadar glukosa darah puasa tikus hari ke-0, hari ke-5, dan hari ke-28

Kelompok	N	Kadar Glukosa Darah Puasa (mg/dL)			Perubahan KGDP hari ke-5 dan hari ke-28 (% ±SD)	Signifikansi P
		X ± SD				
		Hari ke-0	Hari ke-5	Hari ke-28		
Kontrol normal	6	64,10 ±13,80	85,99 ± 22,99	62,43 ±31,48	6,21±23,40	0,283
Kontrol negatif	6	88,35 ±14,49	175,18 ±27,62	243,03 ±105,51	17,85±35,26	0,159
Kontrol Positif	6	92,06 ±21,99	196,82 ± 37,37	105,04 ± 40,26	-104,64±65,06	0,12
Perlakuan I	6	104,92 ±17,76	180,90 ± 38,32	102,58 ± 16,68	-81,61±56,70	0,008*
Perlakuan II	6	106,54 ±11,75	215,33 ± 50,38	114,55 ± 10,20	-90,30±52,16	0,006*
Perlakuan III	6	72,02 ±14,44	245,47 ± 59,50	123,56 ±26,29	-106,09±67,81	0,006*

Keterangan : Hari ke-0 : sebelum diinduksi streptozotisin \* : signifikansi  $p < 0,05$  hari ke-5 dan hari ke-28  
 Hari ke-5 : setelah diinduksi streptozotisin - : penurunan KGDP  
 Hari ke-28 : setelah perlakuan

**Tabel 4.4** Hasil signifikansi tes tukey HSD perbandingan antar kelompok pada pemberian YACONA®

Kelompok	K.Normal	K.Negatif	K.Positif	Perlakuan I	Perlakuan II	Perlakuan III
K.Normal	-	0,000*	0,674	0,894	0,469	0,298
K.Negatif	0,000*	-	0,001*	0,000*	0,001*	0,003*
K.Positif	0,674	0,001*	-	0,998	0,999	0,986
Perlakuan I	0,894	0,000*	0,998	-	0,972	0,887
Perlakuan II	0,469	0,001*	0,999	0,972	-	1,000
Perlakuan III	0,298	0,003*	0,986	0,887	1,000	-

Keterangan : \* Signifikansi  $p < 0,05$

Berdasarkan tabel 4.3 diatas dapat diketahui bahwa pada hari ke-5 *post* induksi STZ-NA, kelompok kontrol normal, kontrol negatif, kontrol positif dan kelompok perlakuan mengalami peningkatan kadar glukosa darah. Kemudian mengalami penurunan KGD pada hari ke-28 (pasca terapi). Kecuali pada kelompok kontrol negatif, pada hari ke-28 mengalami peningkatan kadar glukosa darah. Hal ini menandakan induksi berhasil membuat tikus menjadi DM. Hasil uji statistika dengan menggunakan analisis *paired sample test* ( $p=0,05$ ) menunjukkan bahwa pada hari ke-28 ketiga kelompok perlakuan mengalami penurunan secara

signifikan dibandingkan dengan kadar glukosa darah pada hari ke-5 dengan nilai probabilitas masing-masing kelompok sebesar 0,008, 0,006 dan 0,006. Berdasarkan persentase perubahan KGDP, mendapatkan hasil berturut-turut sebesar 81,61%, 90,3% dan 106,09%. Hasil tersebut membuktikan adanya efek sinergis dari ketiga komponen tanaman herbal yang terkandung dalam produk YACONA. Karena pada penelitian yang telah dilakukan sebelumnya, ekstrak tunggal daun yakon dosis 80mg/200gr tikus selama 21 hari mampu menurunkan KGDP sebesar 39,43% (Sujono *et al.*, 2014). Pemberian herba sambiloto dosis 5,1mg/kgBB selama 14 hari terjadi penurunan 18% (Pradini *and* Pambudi, 2017) sedangkan pemberian daun salam tunggal dengan dosis 5,4 mg/200gr tikus selama 28 hari mampu menurunkan KGDP 19,49% (Irfiani, 2017). Dengan pemberian kombinasi 3 tanaman, didapatkan hasil persentase penurunan yang lebih besar tanpa menimbulkan efek hipoglikemi yang berlebih.

Hasil analisis statistik ANOVA ( $p=0,05$ ) menunjukkan bahwa kadar glukosa darah puasa antar kelompok pada hari ke-28 didapatkan nilai probabilitas sebesar 0,000. Nilai tersebut menunjukkan bahwa KGDP antar kelompok setelah diberi perlakuan selama 22 hari berbeda signifikan secara keseluruhan. Untuk mengetahui kadar glukosa darah antar kelompok maka analisis dilanjutkan dengan tukey HSD.

Berdasarkan hasil tes tukey HSD, pada kelompok kontrol negatif berbeda signifikan dengan kelompok kontrol normal dan kontrol positif. Hal ini menunjukkan bahwa STZ mampu membuat kondisi hiperglikemi hewan uji yang ditandai dengan peningkatan KGD ( $\geq 126\text{mg/dl}$ ). Sedangkan pada kelompok kontrol positif tidak berbeda signifikan dengan kelompok kontrol normal. Menandakan bahwa glibenklamid mampu menurunkan kadar glukosa darah yang mendekati nilai KGD pada kelompok kontrol normal.

Apabila dibandingkan dengan kelompok perlakuan, kadar glukosa darah pada ketiga kelompok perlakuan berbeda signifikan dengan kelompok kontrol negatif. Perbedaan signifikansi ini menunjukkan bahwa terjadi penurunan KGD masing-masing kelompok perlakuan setelah tikus mengalami hiperglikemia, dan tidak berbeda signifikan dengan kelompok kontrol normal dan kontrol positif. Hal

ini menunjukkan bahwa pasca terapi YACONA<sup>®</sup> terjadi penurunan KGD yang mendekati nilai kadar glukosa darah normal.

Produk YACONA<sup>®</sup> yang mengandung 3 kombinasi tanaman herbal, masing-masing ekstrak tanaman memiliki efek antihiperglikemi. Kandungan kimia yang terdapat dalam daun salam (*Eugenia polyantha*) adalah minyak atsiri (0,05%) yang mengandung sitral dan eugenol, tannin, dan flavonoid (Studiawan and Santosa, 2005). Sebagian masyarakat memanfaatkan daun salam untuk mengobati kencing manis. Mekanisme penurunan kadar gula darah terjadi karena adanya aktivitas antioksidan pada daun salam (Novira and Febrina, 2018). Sedangkan pada daun yacon mengandung senyawa golongan seskuiterpen lakton melampolida seperti sonchifolin, polimatin B, uvedalin dan enhidrin. Senyawa-senyawa tersebut diduga dapat menurunkan kadar glukosa darah dengan mekanisme menghambat glukogenolisis dan gluconeogenesis (Lachman *et al.*, 2003). Pada penelitian lain diduga bahwa mekanisme kerja dari tanaman yacon dalam menurunkan KGD adalah dengan meningkatkan konsentrasi insulin dalam plasma (Aybar *et al.*, 2001). Tanaman lain yang terkandung dalam produk YACONA<sup>®</sup> adalah sambiloto, memiliki zat aktif andrografolid yang dapat menurunkan kadar glukosa darah. Ada beberapa dugaan mekanisme kerja sambiloto yaitu dengan menghambat glukoneogenesis (proses sintesis glukosa) (Pradini and Pambudi, 2017).

Dari berbagai kandungan senyawa ketiga tanaman diatas, maka pemberian YACONA<sup>®</sup> dapat menambah aktivitas antihiperglikemi karena mampu bekerja secara sinergis menurunkan kadar glukosa darah. Hal ini juga dapat dilihat dari data perbandingan persentase perubahan KGD ekstrak tunggal yang telah dilakukan sebelumnya. Pada pemberian YACONA<sup>®</sup>, didapatkan hasil persen penurunan kadar glukosa darah puasa lebih besar dibanding ekstrak tunggal tanpa menimbulkan hipoglikemi yang berlebih. Untuk membandingkan efektifitas antihiperglikemi pemberian YACONA<sup>®</sup>, digunakan glibenklamid sebagai kontrol positif.

Pada tabel 4.3 diatas, disebutkan bahwa kelompok kontrol positif (Glibenklamid 0,09mg/200gr tikus) mengalami penurunan KGDP dengan persentase 104,64%. Dari hasil uji statistik terdapat perbedaan bermakna antara

kadar glukosa darah hari ke-5 dan hari ke-28 pasca terapi dengan nilai probability 0,012. Glibenklamid merupakan obat pilihan (*drug of choice*) untuk penderita diabetes dan digunakan sebagai obat standar dalam membandingkan aktivitas antidiabetes pada tikus sebagai model diabetes terinduksi STZ. Mekanisme glibenklamid yaitu dengan menghambat kanal *Adenosine Phosphate-sensitive K<sup>+</sup>* (K<sub>ATP</sub>) pada membran plasma sehingga terjadi depolarisasi membran. Hal tersebut menyebabkan kanal Ca terbuka, meningkatnya Ca<sup>2+</sup> dan terlepasnya insulin (Katzung, 2002). Glibenklamid bersifat praktis tidak larut dalam air (Dumitriu *et al.*, 2011). Oleh karena itu digunakan pelarut Na CMC 0,5%. Na CMC tidak mempengaruhi perubahan kadar glukosa darah tikus (Prasetyo *et al.*, 2016). Banyaknya serbuk glibenklamid yang dibutuhkan, dihitung berdasarkan berat badang masing-masing tikus.

Berdasarkan data KGDP yang diperoleh, dosis 18mg/200gr tikus, 36mg/200gr tikus dan 54mg/200gr tikus pemberian YACONA<sup>®</sup> memiliki aktivitas antihiperqlikemi yang sama. Karena pada hasil tes analisis statistik, perubahan KGDP antara ketiga kelompok perlakuan tidak berbeda signifikan. Jika dibandingkan dengan tanaman tunggal, pemberian YACONA<sup>®</sup> mampu menurunkan KGDP lebih besar tanpa menimbulkan efek hipoglikemia berlebih.



