

Pengaruh Terapi Kombinasi Ekstrak Etanol Mentimun (*Cucumis sativus*) dan Vildagliptin terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Tikus Wistar yang Diinduksi Aloksan

*(The Effect of Combination Treatment of Cucumber (*Cucumis sativus*) Ethanolic Extract and Vildagliptin to Decrease the Blood Glucose Levels of Alloxan-Induced Wistar Rats)*

Chita Setya Widyani, Sugiyanta, Kristianningrum Dian Sofiana
Fakultas Kedokteran, Universitas Jember
Jln. Kalimantan 37, Jember 68121
e-mail: chitawidyani@gmail.com

Abstract

Diabetes mellitus is a metabolic disease characterized by hyperglycemia. Effective management is needed. Cucumber is one of traditional medicine contains saponins with antihyperglycemic effects. This study aimed to determine the differences between combination therapy of cucumber ethanolic extract and vildagliptin and monotherapy of cucumber ethanolic extract or vildagliptin to decrease the blood glucose. The rats were injected with alloxan 125 mg/kgBW. There were 5 groups: K1 was normal group, K2 was a group of diabetic rats without treatment, K3 was a group of diabetic rats with cucumber ethanolic extract (200 mg/kgBW), K4 was a group of diabetic rats with vildagliptin treatment (1,8 mg/200 gBW), K5 was a group of diabetic rats with combination treatment of cucumber ethanolic extract (200 mg/kgBW) and vildagliptin (1,8mg/200 gBW). After 14 days, fasting blood glucose (FBG) was measured. The result showed that the mean FBG after treatment (FBG 2) of K1, K2, K3, K4, and K5 were (82,4; 277,2; 188,2; 199,2; 180,6) mg/dL, respectively. In conclusion, the potential of cucumber ethanolic extract and vildagliptin in combination treatment was more effective to decrease the blood glucose levels than both monotherapy of cucumber ethanolic extract or vildagliptin in Wistar rats.

Keywords: *Diabetes Mellitus, Cucumber, Vildagliptin, Blood Glucose Levels, Alloxan*

Abstrak

Diabetes melitus merupakan penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia. Diperlukan terapi yang efektif. Mentimun merupakan salah satu tanaman obat tradisional yang memiliki kandungan saponin dengan efek antihiperglikemik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan pengaruh terapi kombinasi ekstrak etanol mentimun dan vildagliptin dengan terapi tunggal ekstrak etanol mentimun atau vildagliptin terhadap penurunan kadar glukosa darah (KGD) tikus Wistar. Tikus diinjeksi aloksan sebesar 125 mg/kgBB. Terdapat 5 kelompok: K1 merupakan kelompok normal, K2 merupakan tikus diabetes tanpa terapi, K3 merupakan tikus diabetes dengan terapi ekstrak etanol mentimun (200 mg/kgBB), K4 merupakan tikus diabetes dengan terapi vildagliptin (1,8 mg/200gBB tikus), K5 merupakan tikus diabetes dengan terapi kombinasi ekstrak etanol mentimun (200 mg/kgBB) dan vildagliptin (1,8mg/200gBB tikus). Setelah 14 hari KGD puasa tikus diukur. Hasil penelitian menunjukkan bahwa rata-rata kadar glukosa darah puasa setelah terapi (KGD 2) pada K1, K2, K3, K4, dan K5 berturut-turut adalah (82,4; 277,2; 188,2; 199,2; 180,6) mg/dL. Sehingga dapat disimpulkan bahwa pemberian terapi ekstrak etanol mentimun yang dikombinasi dengan vildagliptin lebih efektif menurunkan kadar glukosa darah dibanding pemberian terapi tunggal ekstrak etanol mentimun atau vildagliptin pada tikus wistar.

Kata kunci: Diabetes Melitus, Mentimun, Vildagliptin, Kadar Glukosa Darah, Aloksan

Pendahuluan

Diabetes melitus merupakan penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kelainan kerja insulin, maupun keduanya [1]. Menurut kriteria diagnostik Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI) tahun 2006, seseorang didiagnosis menderita Diabetes Mellitus jika mempunyai kadar glukosa darah sewaktu ≥ 200 mg/dl dan kadar glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dl. Manifestasi klinis Diabetes Mellitus yang sangat khas yaitu meningkatnya frekuensi berkemih (poliuria), rasa haus berlebihan (polidipsia), rasa lapar yang semakin besar (polifagia), keluhan lelah dan mengantuk, serta penurunan berat badan [2]. Dalam penelitian ini digunakan tanaman obat tradisional mentimun (*Cucumis sativus*) karena tanaman ini mudah didapatkan dan banyak sekali manfaat yang didapat dari mengkonsumsi buahnya [3]. Buah mentimun (*Cucumis sativus*) mengandung sejumlah zat kimia alami di antaranya, vitamin A, B, C, E, saponin, flavonoid, protein, lemak, kalsium, fosfor, besi dan belerang [4]. Pengobatan dengan obat tradisional yang diberikan secara tunggal tidak direkomendasikan oleh Komite Etik Departemen Kesehatan Republik Indonesia karena diabetes melitus merupakan penyakit kronis yang penatalaksanaannya harus menggunakan Obat Hipoglikemik Oral (OHO) sintetik [5]. Hal inilah yang menjadi dasar peneliti untuk menggunakan vildagliptin sebagai terapi kombinasi. Pemberian terapi kombinasi dinilai efektif apabila kedua obat bekerja secara sinergis yang akan berefek potensiasi yaitu kedua obat saling memperkuat khasiatnya [6]. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh yang lebih baik antara terapi kombinasi ekstrak etanol mentimun dengan vildagliptin dan terapi tunggal ekstrak etanol mentimun atau vildagliptin dalam menurunkan kadar glukosa darah tikus wistar yang diinduksi aloksan.

Metode Penelitian

Jenis penelitian yang dilakukan adalah *true experimental laboratory* dengan rancangan *pre test and post test control group design*. Pemilihan sampel dilakukan dengan cara *simple random sampling* dan sampel yang digunakan adalah tikus Wistar jantan, umur 2-3 bulan, dengan berat badan 150-200 g. Terdapat 5

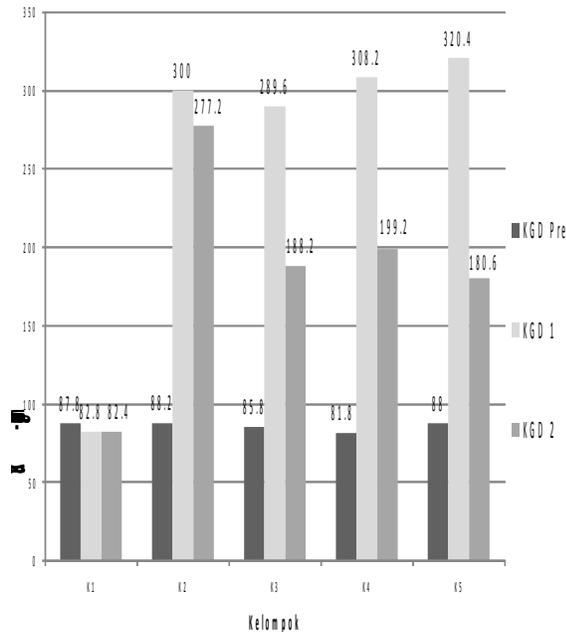
kelompok perlakuan dengan masing-masing 5 ekor tikus dalam setiap kelompok. Untuk kelompok K1 merupakan kelompok normal. Kelompok K2, K3, K4 dan K5 merupakan kelompok yang diinduksi diabetes dengan aloksan *single dose* 125 mg/kgBB secara intraperitoneal. 3 hari pasca injeksi aloksan, tikus dipuasakan selama 12 jam dengan tidak diberi pakan namun tetap diberi minum, lalu kadar glukosa darahnya diukur. Pengambilan sampel darah dilakukan dengan cara menekan lanset pada ekor tikus secara aseptis. Darah yang keluar segera dimasukkan ke dalam *glucose stick test* lalu diukur kadar glukosa darahnya dengan menggunakan alat glukometer dengan merk dagang Nesco. Tikus yang memiliki kadar glukosa darah puasa ≥ 135 mg/dL dikategorikan diabetes melitus. Lalu penelitian dilanjutkan dengan memberikan *aquabidest* pada kelompok K2 sebagai kontrol negatif, pemberian terapi ekstrak etanol mentimun (200 mg/kgBB) pada kelompok K3, terapi vildagliptin (1,8 mg/200gBB tikus) pada kelompok K4, dan pemberian terapi kombinasi ekstrak etanol mentimun (200 mg/kgBB) dan vildagliptin (1,8 mg/tikus) pada kelompok K5. Perhitungan dosis vildagliptin untuk tikus wistar didasarkan pada terapi per oral yaitu 100 mg/hari untuk manusia, lalu dikalikan dengan faktor konversi manusia (dengan berat badan 70 kg) ke tikus wistar (dengan berat badan 0,2 kg) yaitu 0,018. Hasil yang didapatkan adalah 1,8 mg/200gBB tikus wistar. Perlakuan diberikan selama 14 hari. Setelah 14 hari semua tikus kembali dipuasakan selama 12 jam. Setelah 12 jam kadar glukosa darah diukur. Pembuatan ekstrak etanol mentimun dilakukan di Laboratorium Biologi Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Mentimun yang digunakan merupakan mentimun varietas Jember. Mentimun tersebut selanjutnya diolah menjadi ekstrak mentimun dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 96%. Sedangkan untuk perlakuan dan pengukuran kadar glukosa darah hewan coba dilakukan di Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember. Penelitian dilakukan pada bulan November 2013. Selanjutnya, data yang diperoleh akan dianalisis dengan menggunakan uji *Kruskal-Wallis* dan dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney*.

Hasil Penelitian

Untuk mengetahui rata-rata penurunan kadar glukosa darah antar kelompok perlakuan,

data disajikan dalam bentuk grafik seperti di bawah ini.



Gambar 1. Grafik rata-rata kadar glukosa darah puasa K1, K2, K3, K4 dan K5 (mg/dL)

Keterangan:

- KGD Pre : kadar glukosa darah puasa tikus sebelum diinjeksi aloksan.
- KGD 1 : kadar glukosa darah puasa tikus 3 hari pasca injeksi aloksan.
- KGD 2 : kadar glukosa darah puasa tikus setelah 14 hari perlakuan.
- K1 : kelompok normal.
- K2 : kelompok kontrol negatif dengan pemberian *aquabidest*.
- K3 : kelompok pemberian ekstrak etanol mentimun.
- K4 : kelompok pemberian vildagliptin.
- K5 : kelompok kombinasi ekstrak etanol mentimun dan vildagliptin.

Berdasarkan data hasil penelitian, rata-rata kadar glukosa darah puasa pada kelompok K2, K3, K4, dan K5 meningkat drastis 3 hari pasca injeksi aloksan. Kadar glukosa darah puasa ≥ 135 mg/dL dapat dikategorikan dalam kondisi diabetes melitus. Sedangkan untuk kelompok K1 atau kelompok normal yang tidak diinjeksi aloksan, kadar glukosa darah puasanya tetap dalam rentang normal, yaitu 50-109 mg/dL [7]. Tikus yang mengalami kondisi diabetes melitus diberikan terapi selama 14 hari sesuai kelompoknya. Pada kelompok K1 rata-

rata kadar glukosa darah puasanya tetap pada rentang normal, yaitu 82,4 mg/dL. Pada kelompok K2 rata-rata kadar glukosa darah puasanya mengalami sedikit penurunan, yaitu dari 300 mg/dL menjadi 277,2 mg/dL. Pada kelompok K3 rata-rata kadar glukosa darah puasanya mengalami penurunan lebih besar daripada kelompok K2, yaitu dari 289,6 mg/dL menjadi 188,2 mg/dL. Pada kelompok K4 rata-rata kadar glukosa darah puasanya mengalami penurunan lebih besar daripada K2 dan K3, yaitu dari 308,2 mg/dL menjadi 199,2 mg/dL. Pada kelompok K5 rata-rata kadar glukosa darah puasanya mengalami penurunan lebih besar daripada K2, K3, dan K4, yaitu dari 320,4 mg/dL menjadi 180,6 mg/dL.

Data yang diperoleh dianalisis dengan menggunakan uji *Kruskal-Wallis*. Hasil uji *Kruskal-Wallis* menunjukkan bahwa $p=0,001$. Nilai signifikansi data yang diolah adalah $p<0,05$, sehingga terdapat perbedaan signifikan antara rata-rata penurunan kadar glukosa darah pada kelima kelompok tersebut setelah diberikan perlakuan pada masing-masing kelompok.

Untuk mengetahui kelompok mana yang memiliki perbedaan, maka dilakukan analisis lanjutan dengan menggunakan uji *Mann-Whitney*. Hasil uji *Mann-Whitney* dikatakan bermakna jika nilai $p<0,05$.

Tabel 1. Hasil uji *Mann-Whitney*

Kelompok	Normal	K (-)	Mentimun	Metformin	Mentimun + Metformin
Normal	-	0,021*	0,009*	0,009*	0,009*
K (-)	0,021*	-	0,028*	0,047*	0,009*
Mentimun	0,009*	0,028*	-	0.6	0,016*
Vildagliptin	0,009*	0,047*	0.6	-	0,047*
Mentimun + Vildagliptin	0,009*	,009*	0,016*	0,047*	-

Keterangan: hasil uji *Mann-Whitney* bermakna jika nilai $p<0,05$ (*)

Pembahasan

Data yang diperoleh dari hasil analisis statistik menggunakan uji *Mann-Whitney* pada Tabel 1 menunjukkan bahwa KGD 1 antara K1 dengan K2, K1 dengan K3, K1 dengan K4, dan K1 dengan K5 berbeda secara signifikan. Hal ini dikarenakan pada kelompok K2, K3, K4 dan K5 diinjeksi aloksan. Kondisi hiperglikemik ini disebabkan karena aksi toksik aloksan yang dapat merusak sel β pancreas, sehingga dapat meningkatkan KGD tikus yang diinjeksi aloksan [8].

Hasil uji *Mann-Whitney* menunjukkan bahwa penurunan rata-rata KGD antara K2 dengan K3 berbeda secara signifikan ($p=0,028$). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol mentimun efektif dalam menurunkan KGD tikus Wistar yang diinjeksi aloksan. Sedangkan hasil uji *Mann-Whitney* antara kelompok K3 dengan K4 tidak berbeda secara signifikan ($p=0,602$), hal ini menunjukkan terapi menggunakan ekstrak etanol mentimun dan terapi menggunakan vildagliptin memiliki efek yang setara dalam menurunkan KGD tikus Wistar yang diinjeksi aloksan. Mentimun merupakan tanaman obat tradisional yang sudah dikenal masyarakat luas karena tanaman ini mudah diperoleh dan banyak sekali manfaat yang didapat dari mengkonsumsi buahnya. Mentimun merupakan salah satu tanaman yang syarat tumbuhnya sangat fleksibel karena dapat tumbuh dengan baik di dataran rendah dan dataran tinggi [8]. Dalam berbagai uji coba yang dilakukan, mentimun berdampak pada pengobatan berbagai penyakit seperti hipertensi, konstipasi, kencing manis, kolesterol, hepatitis, sariawan, demam dan beberapa gangguan kesehatan lainnya [9]. Buah mentimun (*Cucumis sativus*) mengandung sejumlah zat kimia alami di antaranya, vitamin A, B, C, E, saponin, flavonoid, protein, lemak, kalsium, fosfor, besi dan belerang [4]. Saponin merupakan senyawa kimia yang banyak terdapat pada tanaman. Strukturnya terdiri dari *aglycone* (triterpene atau steroid) dan gugus glukosa. Mekanisme antihiperglikemik pada saponin yaitu mencegah peningkatan *uptake* glukosa pada *brush border* membran di intestinal. Selain itu saponin juga bekerja untuk mencegah penyerapan glukosa dengan cara mencegah transport glukosa menuju *brush border intestinal* di usus halus yang merupakan tempat penyerapan glukosa [9]. Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Sharmin et al. (2013) menyatakan bahwa buah mentimun

memiliki potensi yang tinggi dalam menurunkan kadar glukosa darah tikus yang diinduksi aloksan. Dalam penelitian tersebut digunakan ekstrak mentimun dengan pelarut etanol 96% dan dengan dosis 200 mg/kgBB [9].

Hasil uji *Mann-Whitney* menunjukkan bahwa penurunan rata-rata KGD antara K2 dengan K4 berbeda secara signifikan ($p=0,047$). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian vildagliptin efektif dalam menurunkan KGD tikus Wistar yang diinjeksi aloksan. Pada penelitian ini pankreas tikus Wistar telah mengalami penurunan fungsi karena pengaruh aloksan, maka vildagliptin bekerja tepat sasaran karena cara kerja vildagliptin dalam menurunkan kadar glukosa darah dengan menstimulasi insulin dan menghambat sekresi glukagon [10].

Hasil uji *Mann-Whitney* menunjukkan bahwa penurunan rata-rata KGD antara K3 dengan K5 ($p=0,016$) dan K4 dengan K5 ($p=0,047$) berbeda secara signifikan. Pemberian kombinasi ekstrak etanol mentimun dan vildagliptin ternyata lebih efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah tikus Wistar yang diinjeksi aloksan dibandingkan dengan terapi tunggal ekstrak etanol mentimun atau vildagliptin. Hal ini dikarenakan mekanisme terapi ekstrak etanol mentimun dan vildagliptin yang saling bekerja di tempat yang berlainan namun menyebabkan efek potensiasi yaitu kedua terapi saling memperkuat khasiatnya. Akan tetapi, peran mentimun yang berpengaruh dalam menurunkan kadar glukosa darah belum dapat menggantikan peran Obat Hipoglikemik Oral (OHO) sebagai terapi tunggal diabetes melitus. Pengobatan dengan obat tradisional yang diberikan secara tunggal tidak direkomendasikan oleh Komite Etik Departemen Kesehatan Republik Indonesia karena diabetes melitus merupakan penyakit kronis yang penatalaksanaannya harus menggunakan OHO sintetik [5].

Simpulan dan Saran

Dapat disimpulkan bahwa pemberian terapi ekstrak etanol mentimun (*Cucumis sativus*) dosis 200 mg yang dikombinasi dengan vildagliptin dosis 1,8 mg /200gBB tikus lebih menurunkan kadar glukosa darah dibanding pemberian terapi tunggal ekstrak etanol mentimun dan terapi tunggal vildagliptin pada tikus wistar yang diinduksi aloksan.

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan pengukuran kadar glukosa darah serial dan dosis ekstrak mentimun yang bervariasi agar diketahui dosis paling optimal dalam menurunkan kadar glukosa darah secara signifikan dan efektif.

Daftar Pustaka

- [1] Sudoyo, Aru W. Buku Ajar ILMU PENYAKIT DALAM. Jakarta: Interna Publishing 2009.
- [2] PERKENI. Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia. 2006; <http://www.perkeni.net> [21 Desember 2013]
- [3] Heinerman J. Ensiklopedi Juice Buah dan Sayur untuk Penyembuhan. Jakarta: Pustaka Delaptrasa 2005.
- [4] Fikri. Mentimun, Murah Menyegarkan. 2008 ; <http://tabloidcempaka.com/2008/28/mentimun-murah-menyegarkan/>[22 Desember 2013]
- [5] Depkes RI. Farmakope Herbal Indonesia. Jakarta: Departemen Kesehatan RI 2009.
- [6] Syamsul ES, Nugroho, Agung E, Pramono S. Majalah Obat Tradisional 2011; 16(3): 124-131.
- [7] Wulandari C. Pengaruh Pemberian Ekstrak Bawang Merah (*Allium ascalonicum*) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah pada Tikus Wistar dengan Hiperglikemia. Skripsi. Program Pendidikan Sarjana Kedokteran Universitas Diponegoro. 2010.
- [8] Yoshikawa M, Matsuda H. Traditional Medicines for Modern Times Antidiabetic Plants: Saponin CRC Press; 2006.
- [9] Sharmin R, Khan MRI, Akhter M, Alim A, Islam MA, Anisuzzaman ASM, Ahmed M. Hypoglycemic and Hypolipidemic Effects of Cucumber, White Pumpkin and Ridge Gourd in Alloxan-Induced Diabetic Rats. Journal of Scientific Research. 2013; 5 (1): 161-170.
- [10] Linn W, O'Keefe, Pose . Pharmacotherapy in Primary Care. New York: McGraw-Hill. 2009; 279-298.