



Efek Antidiabetes Kombinasi Ekstrak Mengkudu (*Morinda citrifolia*) dan Kunyit (*Curcuma longa*) pada Tikus yang dibuat Hiperglikemik

Viqi Iddahan^{1*}, Dwi Sutiningsih¹, Martini Martini¹

¹Peminatan Epidemiologi dan Penyakit Tropik, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Diponegoro, Semarang, Indonesia

ABSTRACT

Background: Diabetes Mellitus is a disease characterized by hyperglycemia in a long time can cause the damage of pancreatic beta cells. *Morinda citrifolia* contains xeronine that can regenerate damaged pancreatic beta cells. While *Curcuma longa* contains curcumin which acts as an antioxidant will stabilize free radicals so it can inhibit pancreatic beta cell damage and stimulate insulin secretion.

Methods: The study aim to analyze the effect of a combination of *Morinda Citrifolia* and *Curcuma Longa* in reducing blood glucose levels, increasing body weight and pancreatic histopathology in hyperglycemic mice. This type of research is an experiment with the Post Test Only Control Group. A total of 25 mice were divided into 5 groups namely PI (250 mg/dL), PII (500 mg/dL), PIII (750 mg/dL), K(+), and K(-). Blood glucose level was observed for 21 days followed by observation of pancreatic histopathology.

Result: The results showed the percentage of glucose blood reduction occurred in the PI group (56.11%) and significantly different from negative controls (35.05%). There was no difference in body weight ($p=0.7$) and number of langerhans islet ($p=0.360$) in all treatment groups. The diameter of the Langerhans islet of the PI group (200.8 μm) was significantly different from the negative control (114.8 μm). ($p<0.05$)

Conclusion : The combination of *Morinda citrifolia* and *Curcuma longa* extract can reduce blood glucose levels and increase body weight but not be able to optimally repair pancreatic islet damage.

Keywords: *Morinda citrifoli* ; *Curcuma longa* ; hyperglycemic ; histopatology ; body weight

Copyright © 2024 by Jurnal Epidemiologi Kesehatan Komunitas. This is an open-access article under the CC BY-SA License (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0>)

*Penulis korespondensi, viqiiddahan@gmail.com

Pendahuluan

Diabetes melitus (DM) merupakan suatu penyakit metabolisme yang ditandai dengan adanya hiperglikemia akibat kekurangan insulin atau terjadinya resistensi insulin.¹ Hiperglikemia adalah keadaan kadar glukosa di dalam darah melebihi kadar glukosa darah normal. Pada manusia, kadar glukosa darah normal puasa 80–110 mg/dL, dan pada tikus kadar glukosa darah normal 95–125 mg/dL.² Hiperglikemia dalam waktu yang lama dapat menyebabkan kerusakan. Salah satu komponen penting tubuh yang dapat mengalami kerusakan adalah sel β pankreas. Sel ini normalnya menghasilkan hormon insulin. Gangguan produksi hormon ini dapat menimbulkan kekacauan metabolisme gula dan lemak.³

Menurut *International Diabetes Federation* (IDF) pada tahun 2017 prevalensi DM di dunia mencapai 425 juta jiwa dan diperkirakan akan mencapai 629 juta jiwa pada tahun 2045. Indonesia merupakan negara dengan penderita DM terbanyak ke enam di dunia dengan jumlah penderita DM mencapai 10,3 juta jiwa. Diperkirakan angka tersebut akan terus mengalami kenaikan hingga mencapai 16,7 juta jiwa pada tahun 2045.⁴ Data dari Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018 menyebutkan bahwa terjadi peningkatan prevalensi DM dari tahun 2013-2018 sebanyak 0,5%. Pada tahun 2013 prevalensi DM di Indonesia sebanyak 1,5% dan meningkat menjadi 2% pada tahun 2018.⁵

Prinsip penanganan diabetes adalah dengan tetap menjaga kadar gula darah dalam batas normal sehingga mampu menghindari timbulnya komplikasi ke seluruh organ tubuh.⁶ Penderita diabetes mellitus memerlukan pengobatan sepanjang hidup sedangkan obat anti diabetes yang dikonsumsi dapat menimbulkan efek samping dalam penggunaan jangka panjang.⁷ Oleh karena itu diperlukan alternatif terapi dengan menggunakan tanaman obat tradisional. Bukti-bukti empiris dan dukungan ilmiah yang semakin banyak

menyebabkan obat herbal semakin populer di kalangan masyarakat dunia.⁸

Zin *et al.* menyatakan bahwa bagian buah dan daun mengkudu memiliki kemampuan sebagai antioksidan alami.⁹ Aktivitas antioksidan memiliki hubungan yang linier positif dengan kandungan fenol di dalam ekstrak buah mengkudu. Senyawaan fenol terutama asam fenolat dan flavonoid merupakan antioksidan alami di dalam buah, sayur, dan tanaman lain. Dalam buah mengkudu terdapat kandungan zat *proxeronine* dan *proxeroninase* melalui pembentukan *xeronine* yang dapat meregenerasi sel-sel beta pankreas yang mengalami kerusakan, sehingga sel-sel beta pankreas dapat berfungsi kembali dengan baik dan menghasilkan insulin yang cukup untuk mengendalikan kadar gula dalam darah.¹⁰ Kurkumin yang terkandung dalam kunyit dapat berperan sebagai antioksidan. Kurkumin yang berperan sebagai antioksidan akan menstabilkan radikal bebas sehingga dapat menghambat kerusakan sel β pankreas dan merangsang sekresi insulin.¹¹ Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis efek kombinasi ekstrak buah mengkudu (*Morinda citrifolia*) dan kunyit (*Curcuma longa*) dalam menurunkan kadar glukosa darah, peningkatan berat badan serta histopatologi pulau langerhans pankreas pada tikus hiperglikemik.

Metode

Jenis penelitian yang digunakan adalah penelitian eksperimen dengan rancangan *Post Test Only Control Group*. Tikus dibagi menjadi lima kelompok perlakuan dengan lima kali ulangan yang terdiri dari kelompok PI (ekstrak dosis 250 mg/dL), kelompok PII (ekstrak dosis 500 mg/dL), kelompok PIII (ekstrak dosis 750 mg/dL), kelompok kontrol positif (glibenklamid) dan kelompok kontrol negatif (aloksan). Kadar glukosa darah diamati selama 21 hari. Parameter yang diukur adalah kadar glukosa darah, berat badan, serta histopatologi pankreas.

Tabel 1. Pengaruh kombinasi ekstrak mengkudu dan kunyit terhadap KGD, berat badan, jumlah dan diameter pulau langerhans

Kelompok	Penurunan Kadar Glukosa Darah (%)	Peningkatan Berat Badan (%)	Jumlah Pulau Langerhans (buah)	Diameter Pulau Langerhans (μm)
PI	56.11 ^a	0.45	3.2 \pm 0.58	200.8 ^a \pm 11.98
PII	42.17 ^{ab}	13.53	3.4 \pm 0.51	164.2 ^{ab} \pm 9.39
PIII	24.12 ^c	3.2	1.8 \pm 0.49	126.4 ^b \pm 21.32
K(+)	38.01 ^{ad}	9.73	3 \pm 0.84	116.2 ^b \pm 25.01
K(-)	35.03 ^{bcd}	7.52	2.8 \pm 0.37	114.8 ^b \pm 13.42

Keterangan : Huruf yang berbeda pada satu kolom menandakan bahwa terdapat perbedaan yang nyata antar perlakuan berdasarkan uji LSD ($p < 0.05$)

Cara kerja perlakuan

Sebanyak 25 ekor tikus diinduksi aloksan dosis 120 mg/KgBB secara intraperitoneal yang bertujuan untuk mempercepat efek pengerusakan sel β pankreas. Tikus diamati selama 3 hari untuk melihat kenaikan kadar glukosa darahnya.¹² Pengukuran kadar glukosa darah yang diambil adalah kadar glukosa darah puasa, dimana tikus dipuaskan terlebih dahulu selama 12 jam untuk meminimalisir pengaruh zat-zat yang terkandung dalam makanan yang mungkin dapat mempengaruhi hasil penelitian.¹³ Alat ukur yang digunakan adalah glukometer GlucoDr karena hanya membutuhkan sedikit alat dan darah sekitar 0.3-1 μl . Pengambilan darah tikus dilakukan dengan cara menyayat bagian ujung ekor tikus kemudian diteteskan pada alat glukometer. Kombinasi ekstrak mengkudu dan kunyit diberikan setiap hari secara oral. Kemudian kadar glukosa darah diukur pada hari ke-6, ke-11, ke-16 dan ke-21.

Pengukuran berat badan dilakukan sebelum dan sesudah perlakuan. Pada hari terakhir perlakuan, dilakukan euthanasia sebanyak 25 tikus untuk diambil pankreasnya. Cara euthanasia yang dipilih untuk mematikan tikus adalah dengan dipatahkan lehernya untuk menghindari masuknya bahan kimia yang akan mempengaruhi metabolisme tikus. Pankreas yang telah diambil difiksasi dalam buffer formalin netral 10% dan di dehidrasi dalam larutan etanol bertingkat dan toluena. Ditanam dalam parafin dengan ketebalan 3-5 nm dan dilakukan pewarnaan hematoxylin eosin untuk pemeriksaan histopatologis. Hasil preparat diamati dengan mikroskop binokuler Leica

DM750 dan dianalisis menggunakan aplikasi imageJ.

Hasil

Hasil pengukuran kadar glukosa darah

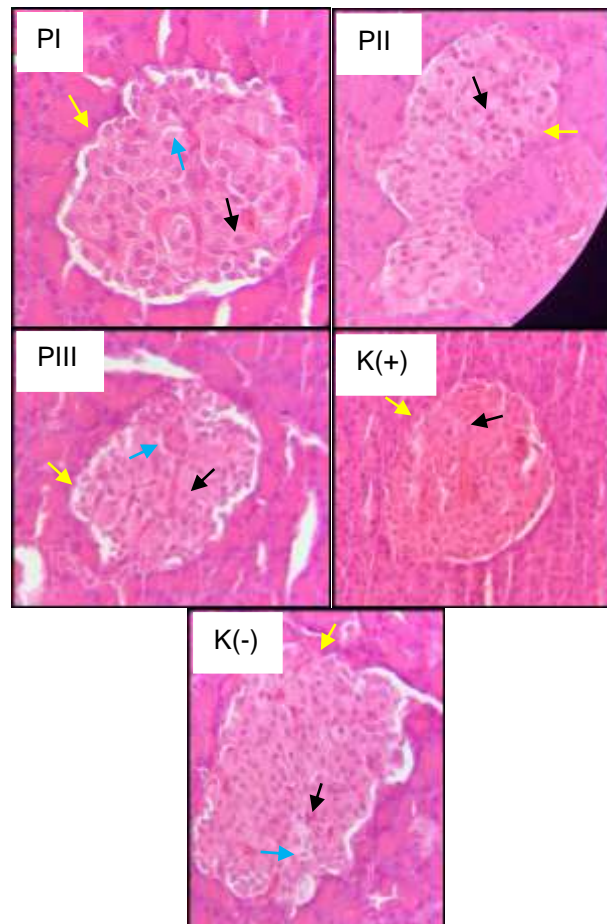
Penurunan kadar glukosa darah diperoleh dari selisih rata-rata kadar glukosa darah pada H1 dengan H21. Penurunan kadar glukosa darah terbesar terjadi pada kelompok PI yaitu sebanyak 96.4 mg/dL dengan persentase sebanyak 56.11%. Sementara itu, pada PIII terjadi penurunan kadar glukosa darah paling rendah yaitu 37.2 mg/dL dengan persentase 24.12%. Dari hasil analisis post hoc, diperoleh hasil nilai p pada kelompok PIII dibanding kelompok PI, PII, dan K(+) berturut-turut yaitu 0.001, 0.014 dan 0.041. Karena nilai $p < 0.05$, maka dapat diartikan bahwa terdapat perbedaan penurunan kadar glukosa darah secara bermakna pada kelompok PIII dengan kelompok PI, PII dan K(+). Perbedaan penurunan kadar glukosa darah secara bermakna juga terjadi pada kelompok PI dengan kelompok K(-) dengan nilai $p = 0.049$.

Hasil pengukuran berat badan tikus

Rata-rata berat badan tikus sebelum perlakuan terbesar terdapat pada kelompok kontrol negatif yaitu 210 gram, sedangkan yang paling kecil adalah kelompok PI sebesar 179 gram. Setelah perlakuan, rata-rata berat badan tikus mengalami peningkatan yaitu sebesar 179.80 – 225.80 gram. Peningkatan berat badan dari tinggi ke rendah berturut-turut PII, K(+), K(-), PIII dan PI. Hasil uji statistik dengan menggunakan uji One Way ANOVA menunjukkan nilai $p = 0.7$. Karena nilai $p >$

0.05, maka dapat diambil kesimpulan bahwa tidak terdapat perbedaan

berat badan tikus secara bermakna pada setiap kelompok.



Gambar 1. Histopatologi pulau langerhans pankreas. (PI) Ekstrak dosis 250 mg/KgBB bentuk pulau langerhans bulat teratur dan batas pulau langerhans terlihat jelas (panah kuning), inti sel normal (panah hitam), terjadi edema (panah biru); (PII) Ekstrak dosis 500 mg/KgBB bentuk pulau langerhans tidak beraturan dan batas pulau langerhans kurang jelas (panah kuning), inti sel mengalami piknosis (panah hitam); (PIII) Esktrak dosis 750 mg/KgBB bentuk pulau langerhans beraturan dan batas pulau langerhans terlihat jelas (panah kuning),

inti sel mengalami kariolisis (panah hitam), terlihat adanya edema (panah biru); (K+) Kontrol positif bentuk pulau langerhans beraturan dan batas pulau langerhans terlihat jelas (panah kuning), inti sel mengalami karioreksis (panah hitam); (K-) Kontrol negatif bentuk pulau langerhans tidak beraturan dan batas pulau langerhans terlihat kurang jelas (panah kuning), inti sel mengalami piknosis (panah hitam), adanya edema (panah biru). Pewarnaan HE dan perbesaran 100.

Hasil pengamatan jumlah pulau langerhans

Dari pengamatan jumlah pulau langerhans menunjukkan bahwa rata-rata jumlah pulau langerhans paling banyak terdapat pada kelompok PII yang diberi perlakuan kombinasi ekstrak mengkudu dan kunyit dengan dosis 500 mg/KgBB yaitu 3.4 ± 0.51 buah. Sementara itu,

pada kelompok PIII rata-rata jumlah pulau langerhans sangat sedikit jika dibandingkan dengan kelompok lain yaitu 1.8 ± 0.49 buah. Hasil uji statistik dengan menggunakan uji One Way ANOVA menunjukkan nilai $p = 0.360$. Karena nilai $p > 0.05$, maka dapat diambil kesimpulan bahwa tidak ada perbedaan jumlah

pulau langerhans secara bermakna pada setiap kelompok.

Hasil Pengamatan Diameter Langerhans

Dari pengukuran diameter pulau langerhans menunjukkan bahwa rata-rata diameter pulau langerhans paling besar terdapat pada kelompok PI yang diberi perlakuan kombinasi ekstrak mengkudu dan kunyit dengan dosis 250 mg/KgBB yaitu $200.8 \pm 11.98 \mu\text{m}$. Sementara itu, pada kelompok K(-) rata-rata diameter pulau langerhans paling kecil jika dibandingkan dengan kelompok lain yaitu $114.8 \pm 13.42 \mu\text{m}$. Hasil analisis post hoc, diperoleh hasil nilai p pada kelompok PI dibanding kelompok PIII, K(+), dan K(-) berturut-turut yaitu 0.006, 0.002 dan 0.002. Karena nilai $p < 0.05$, maka dapat diartikan bahwa terdapat perbedaan rata-rata diameter pulau langerhans secara bermakna pada kelompok PI dengan kelompok PIII, K(+), dan K(-).

Pembahasan

Hasil persentase menunjukkan penurunan kadar glukosa darah tidak bersifat dose-dependent. Hal ini mungkin disebabkan karena tingginya dosis ekstrak membuat reseptor target jenuh, sehingga ekstrak yang tidak berkaitan dengan reseptor target akan berikatan dengan reseptor lain yang menghasilkan efek antagonis yang akhirnya menyebabkan efek menurun. Penurunan kadar glukosa darah pada kelompok perlakuan ini terjadi melalui beberapa mekanisme yang mungkin terjadi. Menurut Nayak, dkk, ¹⁴aktivitas hipoglikemik ekstrak buah mengkudu dipengaruhi oleh kandungan senyawa flavonoid, triterpenoids, triterpenes, dan saponin. Saponin dapat menurunkan glucagon dengan meningkatkan pemanfaatan glukosa dalam menurunkan glukosa darah. Saponin juga dapat pelepasan insulin dari pankreas dan penurunan degradasi glucagon seperti peptida. Sementara itu, menurut Bo Meng et al ¹⁵efek hipoglikemik dari kurkumin berbeda dari antioksidannya dan kegiatan anti-inflamasi. Pemberian kurkumin dapat mengurangi gula darah, Hb dan kadar hemoglobin glikosilasi (HbA1c) pada tikus

diabetes, sementara mengurangi masuknya glukosa ke jalur poliol dan itu ditemukan menyebabkan peningkatan rasio NADPH / NADP dan meningkat aktivitas GPx. peningkatan signifikan dalam berat badan dan berat kelenjar pankreas pada tikus yang diobati dengan kurkumin mungkin disebabkan oleh peningkatan tingkat insulin pada kelompok ini. Dalam penelitian ini tikus diabetes menunjukkan peningkatan kadar glukosa darah dibandingkan dengan kontrol dan setelah perawatan dengan curcumin ada penurunan kadar glukosa darah yang signifikan ($P < 0,01$).¹⁶

Flavonoid akan teroksidasi dan berikatan dengan radikal bebas dengan cara menyumbangkan atom hidrogennya sehingga radikal bebas menjadi senyawa yang lebih stabil. ankreas tikus dan peningkatan jumlah sel β di dalam sel islet pulau Langerhans pankreas sebagai akibatnya akan memperbesar ukuran diameter pulau Langerhans. Kemampuan flavonoid dalam menghambat dan memperbaiki kerusakan inilah yang menyebabkan rendahnya kerusakan sel dan terjadinya perbesaran diameter pada pulau Langerhans pankreas meskipun belum seperti kondisi normal. Semakin kecilnya nilai kerusakan sel-sel endokrin pankreas dan besarnya ukuran diameter pada pulau Langerhans mengindikasikan adanya perbaikan dan peningkatan insulin pada sel-sel endokrin pankreas sehingga dapat menurunkan kadar glukosa darah.

Pengamatan histopatologi pulau langerhans menunjukkan kelompok PI memiliki bentuk pulau langerhans terlihat bulat teratur serta batas pulau langerhans yang ditandai dengan panah kuning tampak terlihat jelas. Inti sel yang tampak normal tanpa adanya nekrosis. Terjadi edema yang ditandai adanya ruang kosong dalam pulau langerhans. Sedangkan pada kelompok kontrol negatif bentuk pulau langerhans tidak beraturan serta batas pulau langerhans kurang terlihat jelas. Inti sel yang mengalami piknosis sehingga inti menjadi padat dan menghitam dan adanya edema pada pulau langerhans. Menurut penelitian yang dilakukan Muliarsari dkk ¹⁷pulau Langerhans pada kontrol negatif rusak ditandai dengan adanya edema dan karyorhexis. Hal ini berarti bahwa pankreas mengalami kerusakan setelah diinduksi dengan

aloksan. Kerusakan yang dapat diamati setelah induksi dengan aloksan dapat berupa nekrosis dan atau edema. Nekrosis yaitu kerusakan inti sel yang meliputi piknosis (jika inti padat dan menghitam) dan karioreksis (jika inti sel terfragmen atau menghilang). Sedangkan edema yaitu penambahan volume cairan yang ditandai dengan adanya rongga kosong pada islet langerhans. Aloksan bekerja dengan menghancurkan dan mengurangi populasi sel β pankreas melalui pembentukan spesies oksigen reaktif seperti nitrat oksida. Studi histologis pankreas tikus diabetes menunjukkan penyusutan pulau Langerhans, pengurangan ukuran dan jumlah pulau sementara kelompok pemulihan menunjukkan pemulihan jumlah dan ukuran pulau Langerhans. Sel-sel pulau dari kelompok pemulihan yang diobati dengan curcumin telah beregenerasi secara signifikan menunjukkan keberadaan sel-sel stabil di pulau-pulau dengan kemampuan regenerasi.

Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan terhadap kombinasi ekstrak buah mengkudu dan kunyit, maka dapat disimpulkan bahwa: (1) Pemberian kombinasi ekstrak mengkudu dan kunyit dengan dosis efektif 250 mg/KgBB mampu menurunkan kadar glukosa darah pada tikus hiperglikemik yaitu sebesar 56.11%, (2) Terjadi peningkatan berat badan tikus pada kelompok perlakuan meskipun tidak berbeda secara bermakna, (3) Pemberian kombinasi ekstrak mengkudu dan kunyit dapat meningkatkan jumlah pulau langerhans pankreas pada tikus hiperglikemik meskipun tidak berbeda secara bermakna, (4) Pemberian kombinasi ekstrak mengkudu dan kunyit dapat meningkatkan ukuran diameter pulau langerhans pankreas pada tikus hiperglikemik dan berbeda secara bermakna, (5) Kerusakan histopatologi pulau langerhans pankreas kelompok perlakuan lebih sedikit dibanding dengan kelompok kontrol negatif meskipun belum terjadi regenerasi pulau langerhans secara maksimal.

Ucapan Terima Kasih

Terimakasih yang sebesar-besarnya kepada Laboratorium Terpadu Undip, Laboratorium Hewan Coba FK Undip, Laboratorium Kesehatan Hewan Semarang dan Laboratorium Klinis RSND yang telah membantu dan memberikan arahan selama proses penelitian.

Daftar Pustaka

1. Ozougwu, J.C., Obimba, K.C., Belonwu, C.D., and Unakalamba, C.B. 2013. The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *J Physiol Pathophysiol* [Internet]. 4(4):46–57. Available from: <https://doi.org/10.5897/JPAP2013.0001>
2. Punthakee, Z., Goldenberg, R., and Kartz, P. 2018. Definition , classification and diagnosis of diabetes , prediabetes and metabolic syndrome diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. *Can J Diabetes* [Internet]. 42:S10–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2017.10.003>
3. Robertson, R.P., Harmon, J., Tran, P.O.T., and Poitout, V. 2004. β -Cell glucose toxicity, lipotoxicity, and chronic oxidative stress in Type 2 Diabetes. *J Diabetes* [Internet]. 53(9):119–24. Available from: <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.2007.S119>
4. Karuranga, S., Fernandes, J.da.R., Huang, Y., and Malanda, B. 2017. IDF. Diabetes Atlas. 8th editio.
5. Infodatin. 2014. Waspada Diabetes : eat well live well. Jakarta: Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI.
6. Kendran, A.A.S., Gelgel, K.T.P., Pertiwi, N.W.L., Anthara, M.S., Dharmayuda, A.A.G.O., dan Anggreni, L.D. 2013. Toksisitas ekstrak daun sirih merah pada tikus putih penderita diabetes melitus. *J Vet.* 14(4):527–33.
7. Farnsworth. 1996. Biological and phytochemical science. Chicago: Reheis Chemical Company. 257-259 p.
8. Mian-ying, W., West, B.J., Jensen, C.J., Nowicki, D., Chen, S.U., Palu, A.K., et al. 2002. *Morinda citrifolia* (Noni): A

- literature review and recent advances in Noni research. *Acta Pharmacol Sin.* 23(12):1127–41.
9. Syabana. *Pesona tradisional dan ilmiah mengkudu*. Jakarta: Salemba Medika; 2002.
 10. Bijanti, R. 2008. Potensi sari buah mengkudu (*Morinda Citrifolia*) terhadap kualitas karkas, kadar vitamin C dan kadar malonedialdehyde (MDA) dalam darah ayam pedaging. *Media Kedokt Hewan.* 24(1):43–8.
 11. Sharma, R.A., Gescher, A.J., and Steward, W.P. 2005. Curcumin: The story so far. *Eur J Cancer.* 41:1955–68.
 12. Algenstaedt, P., Stumpenhagen, A., and Westendorf, J. 2018. The effect of morinda citrifolia L. fruit juice on the blood sugar level and other serum parameters in patients with diabetes type 2. *Evidence-based Complement Altern Med* [Internet]. Available from: <https://doi.org/10.1155/2018/3565427>
 13. Zin, Z.M., Hamid, A.A., and Osman, A. 2002. Antioxidative activity of extracts from Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) root, fruit and leaf. *Food Chem* [Internet]. 78(August):227–31. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/222830783%0AAntioxidative>
 14. Nayak, B.S., Marshall, J.R., Isitor, G., and Adogwa, A. 2011. Hypoglycemic and hepatoprotective activity of fermented fruit juice of *Morinda citrifolia* (Noni) in diabetic rats. *Evidence-based Complement Altern Med.*
 15. Meng, B., Li, J., and Cao, H. 2013. Antioxidant and antiinflammatory activities of curcumin on diabetes mellitus and its Complications. *Curr Pharm Des.* 19(0).
 16. Walvekar, M., N.D. P, Desai, S., and V.M. D. 2016. Histological studies on Islets of Langerhans of pancreas in diabetic mice after Curcumin administration. *Int J Pharm Clin Res.* 8(9):1314–8.
 17. Muliasari, H., Hamdi, C.D., Ihsan, M. 2017. Histologi pankreas tikus diabetes setelah pemberian suspensi biji buah makassar (*Brucea javanica* (L.) Merr). *BioWallace J Ilm Ilmu Biol.* 3(3):115–8.