

**UJI AKTIVITAS ANTIDIABETES DAN ANTIOKSIDAN KOMBINASI  
EKSTRAK ETANOL DAUN KEMUNING (*Murraya paniculata* (L.) Jack)  
DAN DAUN KELOR (*Moringa oleifera* L.) PADA  
TIKUS DIABETES YANG DIINDUKSI STZ-NA**

**TESIS**



**Oleh:**

**Susilo Margining Raharjo  
181920277R**

**PROGRAM STUDI S2 ILMU FARMASI  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS SETIA BUDI  
SURAKARTA  
2023**



**UJI AKTIVITAS ANTIDIABETES DAN ANTIOKSIDAN KOMBINASI  
EKSTRAK ETANOL DAUN KEMUNING (*Murraya paniculata* (L.) Jack)  
DAN DAUN KELOR (*Moringa oleifera* L.) PADA  
TIKUS DIABETES YANG DIINDUKSI STZ-NA**

**TESIS**

*Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat untuk  
mencapai Derajat Magister Strata-2  
Program Studi S-2 Ilmu Farmasi  
Minat Manajemen Farmasi Rumah Sakit*

**Oleh:**

**Susilo Margining Raharjo  
181920277R**

**PROGRAM STUDI S2 ILMU FARMASI  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS SETIA BUDI  
SURAKARTA  
2023**

**PENGESAHAN TESIS**

Berjudul

**UJI AKTIVITAS ANTIDIABETES DAN ANTIOKSIDAN KOMBINASI  
EKSTRAK ETANOL DAUN KEMUNING (*Murraya paniculata* (L.) Jack)  
DAN DAUN KELOR (*Moringa oleifera* L.) PADA  
TIKUS DIABETES YANG DIINDUKSI STZ-NA**

Oleh:

Susilo Margining Raharjo  
181920277R

Dipertahankan dihadapan dewan penguji tesis  
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi  
Pada tanggal : 27 Juni 2023

Mengetahui,  
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi  
Dekan,



Prof. Dr. apt. R.A. Oetari, SU., MM., M.Sc.

Pembimbing Utama

Dr. apt. Titik Sunarni, M.Si.

Pembimbing Pendamping

Dr. Nuraini Harmastuti, M.Si.

Dewan Penguji:

1. Dr. apt. Gunawan Pamudji Widodo, M.Si.
2. Dr. Drs. Supriyadi, M.Si.
3. Dr. Nuraini Harmastuti, M.Si.
4. Dr. apt. Titik Sunarni, M.Si.

1. ....

2. ....

3. ....

2. ....

4. ....

## **HALAMAN PERSEMBAHAN**

Segala puji dan syukur kehadiran Tuhan YME. Yang telah melimpahkan rahmat dan hidayat-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan tesis ini dengan lancar dan baik. Tesis ini saya persembahkan untuk diri saya Susilo Margining Raharjo selamat atas kerja ikhlasnya yang selalu bersemangat dan sabar dalam menyelesaikan penelitian serta pendidikan Magister Farmasi ini.

Terimakasih kepada kedua orang tua saya yang sudah memberi dukungan finansial maupun moril serta doa kepada saya sehingga saya dapat menjalani pendidikan saya dengan baik.

Terimakasih kepada istri dan anak saya yang sudah memberikan semangat serta memberi saran tentang pendidikan maupun penelitian saya.

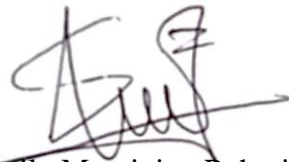
Terimakasih kepada teman-teman seperjuangan, serta pihak-pihak yang telah membantu dan menemani saya ketika penelitian maupun saat penulisan tugas akhir ini saya ucapkan terimakasih semoga sukses karir kita dan selalu dalam bimbingan Tuhan YME. Semoga tesis ini dapat bermanfaat bagi teman-teman yang membacanya begitupun bagi saya sendiri sebagai penulis.

## PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila tesis ini merupakan jiplakan dari penelitian / karya ilmiah / skripsi / tesis / disertai orang lain, maka saya siap menerima sanksi, baik secara akademis maupun hukum.

Surakarta, 23 Juli 2023



Susilo Margining Raharjo

## KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kehadiran Tuhan YME. yang telah melimpahkan rahmat dan hidayat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul “UJI AKTIVITAS ANTIDIABETES DAN ANTIOKSIDAN KOMBINASI EKSTRAK ETANOL DAUN KEMUNING (*Murraya paniculata* (L.) Jack) DAN DAUN KELOR (*Moringa oleifera* L.) PADA TIKUS DIABETES YANG DIINDUKSI STZ-NA”, Tesis ini ditulis guna memenuhi persyaratan untuk mencapai gelar Magister Farmasi (M. Farm) pada program Pascasarjana Ilmu Farmasi Sains, Universitas Setia Budi Surakarta.

Dalam kesempatan ini dengan segala kerendahan hati dan rasa hormat, penulis mengucapkan terimakasih kepada pihak-pihak yang terlibat langsung maupun tidak langsung, khususnya kepada;

1. Dr. Djoni Tarigan, MBA. Selaku rektor Universitas Setia Budi Surakarta.
2. Prof. Dr. apt. R.A. Oetari, SU., MM., M.Sc. Selaku dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.
3. Dr. apt. Jason Merari P., M.Si., MM. Selaku ketua Program studi Pascasarjana Universitas Setia Budi Surakarta.
4. Dian Marlina, S.Farm., M.Sc., M.Si., Ph.D. Selaku pembimbing akademik yang telah meluangkan waktu untuk membimbing saya selama menempuh pendidikan.
5. Dr. apt. Titik Sunarni, M.Si. Selaku pembimbing utama yang telah berkenan meluangkan waktu guna memberikan bimbingan dan nasehat dalam menyusun tesis ini.
6. Dr. Nuraini Harmastuti, M.Si. Selaku pembimbing pendamping yang telah berkenan meluangkan waktu guna memberikan bimbingan dan nasehat dalam menyusun tesis ini.
7. Dr. apt. Gunawan Pamudji Widodo, M.Si. dosen penguji 1 yang telah memberikan bimbingan, kritik dan saran demi kesempurnaan penulisan tesis ini.
8. Dr. Drs. Supriyadi, M.Si. Selaku penguji 2 yang telah memberikan bimbingan, kritik dan saran demi kesempurnaan penulisan tesis ini.
9. Segenap dosen, staff, laboran, dan asisten laboratorium Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta yang telah membantu penulis

- untuk melakukan penelitian dalam rangka menyelesaikan penulisan tesis ini.
10. Kedua orang tua dan keluarga besar yang telah memberikan semangat, bantuan moril dan doa selama menempuh pendidikan.
  11. Istri dan kedua anak saya yang telah memberikan semangat dan doa selama menempuh pendidikan.
  12. Teman – teman seperjuangan yang sudah membantu saya dalam penelitian maupun selama menempuh pendidikan.

Akhirnya dengan segala kerendahan hati penulis menyadari masih banyak terdapat kekurangan – kekurangan, sehingga penulis mengharapkan adanya saran dan kritik yang bersifat membangun demi kesempurnaan tesis ini.

Surakarta, 23 Juli 2023

Susilo Margining Raharjo



## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL .....	i
PENGESAHAN TESIS .....	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN .....	iii
PERNYATAAN .....	iv
KATA PENGANTAR .....	v
DAFTAR ISI .....	vii
DAFTAR GAMBAR .....	xii
DAFTAR TABEL .....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN .....	xiv
DAFTAR SINGKATAN .....	xv
INTISARI .....	xvi
ABSTRACT .....	xvii
BAB I PENDAHULUAN .....	1
A. Latar Belakang .....	1
B. Perumusan Masalah .....	4
C. Tujuan Penelitian .....	4
D. Kegunaan Penelitian .....	4
E. Keaslian Penelitian .....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....	7
A. Daun Kemuning .....	7
1. Sistematika tanaman daun kemuning ( <i>Murraya paniculata (L.) Jack</i> ) .....	7
2. Nama daerah .....	7
3. Deskripsi tanaman .....	7
4. Kandungan dan aktivitas farmakologi .....	8
4.1 Aktivitas antioksidan daun kemuning .....	9
4.2 Aktivitas antidiabetes daun kemuning .....	11
B. Daun Kelor .....	11
1. Sistematika tanaman daun kelor ( <i>Moringa             oleifera L.</i> ) .....	11
2. Nama daerah .....	12
3. Deskripsi tanaman .....	12
4. Kandungan dan aktivitas farmakologi .....	13
4.1 Aktivitas antioksidan daun kelor .....	14
4.2 Aktivitas antidiabetes daun kelor .....	15
C. Antioksidan .....	15

1.	Antioksidan secara In Vitro .....	17
1.1	DPPH <i>scavenging activity</i> .....	17
1.2	<i>Hydrogen peroxide scavenging (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) assay</i> .....	17
1.3	<i>Nitric oxide scavenging activity</i> .....	18
1.4	<i>Trolox equivalent antioxidant capacity (TEAC) method/ ABTS radical cation decolorization assay</i> .....	18
1.5	<i>Ferric reducing-antioxidant power (FRAP) assay</i> .....	19
1.6	<i>DMPD (N,N-dimethyl-p-phenylene diamine dihydrochloride) method.</i> .....	19
2.	Antioksidan secara In Vivo .....	19
2.1	<i>Glutathione peroxidase (GPx) estimation</i> .....	20
2.2	<i>Superoxide dismutase (SOD) method.</i> .....	20
D.	Stres Oksidatif .....	22
E.	Diabetes Melitus .....	23
1.	Terapi farmakologi .....	24
1.1	Insulin .....	24
1.2	Penghambat $\alpha$ -glukosidase .....	25
1.3	Sulfonilurea. ....	25
2.	Uji diabetogenik .....	26
2.1	<i>Streptozotosin-Nikotinamid (STZ-NA).</i> .....	26
2.2	Aloksan.....	27
3.	Metode analisa kadar glukosa darah.....	28
3.1	Glukometer. ....	29
3.2	GLUC-DH ( <i>Glucose Dehidrogenase</i> )......	29
F.	Uji Histopatologi .....	29
G.	Ekstraksi .....	32
1.	Maserasi.....	32
2.	Perkolasi .....	32
3.	Soxhlet.....	32
4.	Refluks.....	33
H.	Cairan Penyari atau Pelarut .....	33
I.	Hewan Uji.....	34
1.	Sistematika hewan uji.....	34
2.	Karateristik utama tikus putih .....	34

	3. Biologi tikus .....	34
J.	Landasan Teori.....	34
K.	Hipotesis.....	37
BAB III	METODE PENELITIAN .....	38
A.	Tempat dan Waktu Penelitian .....	38
	1. Tempat penelitian .....	38
	2. Waktu penelitian.....	38
B.	Populasi dan Sampel .....	38
C.	Variabel Penelitian .....	38
	1. Identifikasi variabel utama .....	38
	2. Klasifikasi variabel.....	39
	3. Definisi operasional variabel utama .....	40
D.	Alat dan Bahan .....	40
	1. Alat .....	40
	2. Bahan.....	41
	3. Hewan uji.....	41
E.	Jalannya Penelitian.....	41
	1. Identifikasi tanaman.....	41
	2. Pembuatan serbuk.....	42
	2.1 Pembuatan serbuk daun kemuning.....	42
	2.2 Pembuatan serbuk daun kelor.....	42
	3. Penetapan kadar air serbuk .....	42
	4. Pembuatan ekstrak etanol daun kemuning dan daun kelor .....	42
	5. Identifikasi kimia ekstrak daun kemuning dan daun kelor .....	43
	5.1 Uji flavonoid.....	43
	5.2 Uji tannin.....	43
	5.3 Uji Alkaloid.....	43
	5.4 Uji Kumarin.....	43
	6. Penetapan dosis .....	43
	6.1. Pembuatan suspensi CMC-Na (CMC- Na 1 % ).....	43
	6.2. Perhitungan dosis kontrol positif.....	43
	6.3. Penetapan dosis ekstrak daun kemuning.....	44
	6.4. Penetapan dosis ekstrak daun kelor.....	44
	6.5. Perhitungan dosis STZ-NA. ....	44

	7. Penyiapan hewan uji.....	44
	8. Uji antidiabetes .....	45
	9. Analisa kadar glukosa darah tikus .....	46
	10. Pengujian antioksidan secara in vivo .....	46
	10.1 Pengukuran aktivitas SOD .....	46
	10.2 Pengujian aktivitas GPx .....	46
	11. Uji Histopatologi .....	47
	11.1 Dehidrasi. ....	47
	11.2 <i>Clearing</i> .....	47
	11.3 <i>Embedding</i> .....	47
	11.4 <i>Blocking</i> .....	48
	11.5 Pewarnaan HE .....	48
	11.6 Pengamatan jaringan. ....	48
	F. Analisis Data .....	48
	G. Skema Penelitian .....	49
BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN .....	51
	A. Determinasi Tanaman.....	51
	B. Pengumpulan dan Pengeringan Tanaman .....	51
	C. Pembuatan Serbuk Daun Kelor dan Daun Kemuning.....	52
	D. Penetapan Susut Pengeringan Daun Kelor dan Daun Kemuning .....	52
	E. Penetapan Kadar Air Serbuk Daun Kelor dan Serbuk Daun Kemuning .....	53
	F. Pembuatan Ekstrak Daun Kelor dan Daun Kemuning .....	53
	G. Penetapan Kadar Air Ekstrak Daun Kelor dan Ekstrak Daun Kemuning .....	54
	H. Hasil Identifikasi KLT Terhadap Ekstrak Daun Kelor dan Daun Kemuning.....	54
	1. Identifikasi senyawa flavonoid .....	55
	2. Identifikasi senyawa tanin .....	56
	3. Identifikasi senyawa alkaloid .....	57
	4. Identifikasi senyawa kumarin.....	58
	I. Hasil Pengukuran Berat Badan Tikus .....	59
	J. Hasil Pengujian Aktivitas Antidiabetes.....	64
	K. Hasil Pengukuran Aktivitas Enzim SOD dan GPx .....	69
	L. Hasil Uji Histopatologi Pankreas .....	72

BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN .....	76
A.	Kesimpulan.....	76
B.	Saran.....	76
BAB VI	RINGKASAN .....	77
DAFTAR	PUSTAKA.....	84
LAMPIRAN	.....	95

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
1. Mekanisme Peredaman Radikal oleh Flavonoid .....	16
2. Mekanisme uji DPPH .....	17
3. Mekanisme SOD menangkap radikal bebas oksigen melalui siklus oksidasi/reduksi.....	21
4. Mekanisme reaksi hambat SOD .....	21
5. Mekanisme reaksi stres oksidatif.....	23
6. Sel beta pulau Langerhans pankreas normal dan nekrosis tikus percobaan .....	31
7. Pembuatan ekstrak daun kemuning dan daun kelor .....	49
8. Skema pengujian uji aktivitas antidiabetes dan antioksidan pada tikus.....	50
9. Hasil uji KLT senyawa flavonoid.....	55
10. Hasil uji KLT senyawa tanin.....	57
11. Hasil uji KLT senyawa alkaloid .....	57
12. Hasil uji KLT senyawa kumarin.....	58
13. Grafik berat badan tikus .....	61
14. Grafik kadar glukosa darah tikus.....	65
15. Histopatologi pankreas .....	73

## DAFTAR TABEL

	Halaman
1. Skor penilaian kerusakan sel beta pankreas .....	31
2. Kelompok perlakuan .....	45
3. Hasil Rendemen pengeringan daun .....	51
4. Hasil rendemen pengeringan serbuk .....	52
5. Hasil susut pengeringan.....	53
6. Hasil kadar air serbuk.....	53
7. Hasil % rendemen ekstrak terhadap serbuk.....	53
8. Hasil kadar air ekstrak .....	54
9. Hasil pengukuran rata-rata berat badan tikus .....	60
10. Hasil pengukuran rata-rata kadar glukosa darah tikus .....	64
11. Hasil pengukuran rata-rata enzim SOD dan GPx.....	69

## DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
1. Surat hasil determinasi tanaman kemuning .....	96
2. Surat hasil determinasi tanaman kelor .....	97
3. Surat keterangan <i>ethical clearance</i> .....	98
4. Formulir pemakaian fasilitas laboratorium.....	99
5. Hasil uji kadar air dan susut pengeringan serbuk daun kemuning .....	100
6. Hasil uji kadar air dan susut pengeringan serbuk daun kelor .....	101
7. Hasil uji kadar air ekstrak daun kemuning .....	102
8. Hasil uji kadar air ekstrak daun kelor .....	103
9. Perhitungan rendemen daun kemuning dan daun kelor.....	104
10. Perlakuan hewan uji .....	105
11. Perhitungan dosis.....	106
12. Pengukuran berat badan tikus.....	107
13. Pengukuran kadar glukosa darah.....	108
14. Hasil uji statistik kadar gula darah .....	113
15. Pengukuran kadar SOD dan GPx .....	121
16. Nilai hitung kerusakan sel $\beta$ pankreas .....	123
17. Hasil uji statistik penurunan kadar gula darah T4-T1 .....	124



## DAFTAR SINGKATAN

ATP	: Adenosine Triphosphate
c-AMP	: cyclic adenosine monophosphate
CMC-Na	: Carboxymethyle Cellulose – Natrium
FHI	: Farmakope herbal Indonesia
GLUT	: glucose transporter
GPx	: Glutation peroksidase
IDDM	: Insulin dependent diabetes mellitus
NAD	: Nikotinamida Adenina Dinukleotida
NADPH	: Nikotinamida Adenosin Dinukleotida Hidrogen
NIDDM	: Non-insulin dependent diabetes mellitus
NO	: Nitrit Oxide
NOS	: Nitrous Oxide System
NF-B	: Nuclear Factor-B
Nrf2	: Nuclear factor-erythroid-2 related factor 2
PARP	: polinuklear polimerase
PEPCK	: Phosphoenolpyruvate carboxykinase
PKC	: protein kinase C
PTK	: protein tyrosine kinase
ROS	: Reactive Oxygen Species
RNS	: Reactive Nitrogen Species
SOD	: Superoxide dismutase
STZ-NA	: Streptozotocin-Nikotinamide
TGF- $\beta$ (1)	: Transforming growth factor beta 1

## INTISARI

### **RAHARJO, S., M., UJI AKTIVITAS ANTIDIABETES DAN ANTIOKSIDAN KOMBINASI EKSTRAK ETANOL DAUN KEMUNING (*Murraya paniculata* (L.) Jack) DAN DAUN KELOR (*Moringa oleifera* L.) PADA TIKUS DIABETES YANG DIINDUKSI STZ-NA**

Diabetes mellitus adalah gangguan metabolisme yang ditandai dengan hiperglikemia. Perkembangan komplikasi diabetes memainkan peran patologis dalam meningkatkan *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang menginduksi stres oksidatif. Tujuan penelitian ini untuk melihat aktivitas antidiabetes dan antioksidan daun kemuning dan daun kelor berdasarkan kadar glukosa dan kadar SOD dan GPx, aktivitas perlindungan sel pankreas kombinasi ekstrak etanol daun kemuning dan daun kelor pada tikus yang diinduksi STZ-NA.

Daun kemuning dan daun kelor dikeringkan dan dibuat serbuk halus kemudian diekstraksi dengan metode remaserasi menggunakan etanol 96 % pengujian dilakukan pada 30 ekor tikus yang dibagi menjadi 6 kelompok perlakuan yaitu kelompok kontrol normal, negatif, kontrol positif (Glibenklamid), ekstrak dosis 76,5 mg/200 g BB tikus : 6,5 mg/200 g BB tikus, 114,75 mg/200 g BB tikus : 3,25 mg/200 g BB tikus dan 38,25 mg/200 g BB tikus 9,75 mg/200 g BB tikus. Metode uji antidiabetes dilakukan menggunakan induksi STZ-Na secara intraperitoneal kemudian mengukur kadar glukosa dan pengukuran kadar SOD dan GPx pada supernatan hati untuk uji antioksidan. Uji perlindungan sel dengan metode menghitung skor kerusakan sel. Data yang didapat dilakukan analisa menggunakan uji *oneway* ANOVA.

Hasil penelitian menunjukkan daun kemuning dan daun kelor dengan dosis 38,25 mg/ 200 g BB : 9,75 mg/ 200 g BB mampu menurunkan kadar glukosa darah dan meningkatkan aktivitas enzim antioksidan SOD dan GPx, serta mampu melindungi kerusakan sel pankreas pada tikus yang diinduksi STZ-NA dilihat dari skor kerusakan sel pankreas.

---

Kata kunci: Antidiabetes, antioksidan, kelor, kemuning, SOD, GPx

## ABSTRACT

### **RAHARJO, S., M., ANTIDIABETIC AND ANTIOXIDANT ACTIVITY TEST OF THE COMBINATION OF KEMUNING (*Murraya paniculata* (L.) Jack) AND MORINGA LEAF (*Moringa oleifera* L.) ETHANOL EXTRACT IN STZ-NA INDUCED DIABETIC RATS.**

Diabetes mellitus is a metabolic disorder characterized by hyperglycemia. The development of diabetic complications plays a pathological role in increasing Reactive Oxygen Species (ROS) which induces oxidative stress. The aim of this study was to look at the antidiabetic and antioxidant activities of orange jasmine and kelor leaves based on glucose levels and SOD and GPx levels, the protective activity of pancreatic cells of the combination of ethanol extracts of orange jasmine leaves and kelor leaves in STZ-NA-induced rats.

The orange jasmine and kelor leaves were dried and finely powdered, then extracted by remaceration method using 96% ethanol. The test was carried out on 30 rats which were divided into 6 treatment groups, namely the normal control group, negative, positive control (Glibenclamide), extract dose of 76.5 mg./200 g BW rat : 6.5 mg/200 g BW rat, 114.75 mg/200 g BW rat : 3.25 mg/200 g BW rat and 38.25 mg/200 g BW rat 9.75 mg/ 200 g BW rats. The antidiabetic test method was carried out using STZ-Na induction intraperitoneally then measuring glucose levels and measuring SOD and GPx levels in liver supernatants for antioxidant tests. Cell protection test by calculating cell damage score method. The data obtained was analyzed using the one-way ANOVA test.

The results showed that orange jasmine and kelor leaves at a dose of 38.25 mg/200 g BW : 9.75 mg/200 g BW were able to lower blood glucose levels and increase the activity of the antioxidant enzymes SOD and GPx, and were able to protect pancreatic cell damage in rats STZ-NA induced by the pancreatic cell damage score.

---

Keywords: Antidiabetic, antioxidant, moringa, orange jasmine, SOD, GPx



# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

Diabetes mellitus (DM) telah menjadi salah satu masalah kesehatan masyarakat yang paling umum secara global. Diperkirakan 382 juta orang di seluruh dunia menderita diabetes dan jumlah ini diperkirakan akan mencapai 592 juta pada tahun 2035 (Guariguata *et al.*, 2014). Menurut Gargiulo, *et al.*, (2019) dengan perubahan gaya hidup yang tidak sehat, penuaan populasi dan peningkatan kejadian obesitas, diabetes telah meningkat dari tahun ke tahun dan telah menjadi penyakit kronis ketiga yang secara serius membahayakan kesehatan manusia setelah tumor, penyakit kardiovaskular dan serebrovaskular. Indonesia masih mengalami peningkatan kasus hingga menempati urutan keenam di dunia dengan jumlah penderita DM sebesar 10,3 juta jiwa (KemenKes RI, 2019). Prevalensi DM di Indonesia berdasarkan diagnosis dokter pada penduduk yang berusia lebih dari 15 tahun terus mengalami peningkatan dari tahun 2007 hingga 2018. Prevalensi DM di Indonesia berdasarkan konsensus Perkeni 2011 diketahui juga meningkat dari 6,9% pada tahun 2013 menjadi 8,5% pada tahun 2018 (KemenKes RI, 2018).

DM memiliki sindrom klinis dengan beberapa kemungkinan etiologi, masing-masing mengarah ke peningkatan glukosa plasma yang melebihi batas (hiperglikemia) (ADA, 2014). DM dikategorikan dalam tiga tipe, yaitu tipe-1 disebabkan oleh ketidakmampuan sel  $\beta$  pankreas dalam mensekresi insulin, diabetes tipe-2 disebabkan oleh resistensi insulin, sedangkan diabetes tipe gestasional terjadi kenaikan gula darah pada masa kehamilan (Kemenkes RI, 2020). Banyak faktor yang dapat terlibat dalam proses yang berhubungan dengan resistensi insulin, termasuk gaya hidup seperti obesitas, kurangnya olahraga, peningkatan diet tinggi lemak dan kurang serat, usia, serta faktor genetik (Ozougwu, 2013).

Insulin yang tidak dapat bekerja secara optimal menyebabkan peningkatan glukosa darah atau hiperglikemia yang dapat meningkatkan stres oksidatif. Peningkatan stres oksidatif ditandai dengan peningkatan produksi radikal bebas dan penurunan antioksidan dalam tubuh. Stres oksidatif adalah suatu kondisi yang disebabkan oleh adanya peningkatan produksi radikal bebas atau berkurangnya aktivitas pertahanan antioksidan atau keduanya. Dalam kaitannya kondisi ini

dikenal dengan istilah *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan *Reactive Nitrogen Species* (RNS) (Oyenihi, 2015). *Reactive Oxygen Species* (ROS) mampu mengoksidasi protein seluler, asam nukleat, dan lipid. Studi dan bukti klinis telah menunjukkan bahwa pembentukan ROS meningkat pada kedua jenis diabetes dan bahwa permulaan diabetes terkait erat dengan stres oksidatif terutama melalui oksidasi, glikasi protein nonenzimatik, dan degradasi oksidatif protein terglikasi (Johansen *et al.*, 2005). Peningkatan *Reactive Oxygen Species* (ROS) seperti superoksida pada mitokondria di sel endotel dan stres retikulum endoplasma diikuti oleh penurunan mekanisme pertahanan antioksidan yang memicu kerusakan sel dan peroksidasi lipid yang kemudian mengarah pada perkembangan resistensi insulin dan hiperglikemia (Ceriello, 2000).

Pengobatan tradisional telah banyak digunakan oleh masyarakat sebagai pengobatan DM (Firdaus, 2014). Beberapa tanaman obat tradisional telah banyak dilaporkan memiliki efek sebagai antioksidan dan antidiabetes (Nicolle *et al.*, 2011). Salah satu tanaman yang dilaporkan memiliki khasiat sebagai antioksidan dan antidiabetes adalah daun kemuning. Daun kemuning telah banyak dimanfaatkan oleh masyarakat sebagai obat tradisional untuk berbagai penyakit, antara lain peredaran darah kurang lancar, kegemukan, nyeri sendi dan membantu memelihara kesehatan kulit (BPOM Indonesia, 2006). Berbagai senyawa lain dari kemuning yang telah teridentifikasi, diantaranya alkaloid, kumarin, fenol, terpenoid dan flavonoid (Sayar *et al.*, 2014).

Beberapa penelitian tentang kegunaan daun kemuning mampu menurunkan kadar glukosa darah. Menurut Zou *et al.*, (2021) ekstrak etanol daun kemuning dengan dosis 35 dan 70 mg/Kg BB secara signifikan menghambat peningkatan kadar glukosa pada tikus *diabetic cardiomyopathy*. Daun kemuning (*Murraya paniculata* (L.) Jack) memiliki aktivitas antidiabetes dengan cara menghambat kerja enzim  $\alpha$ -glukosidase pada membran usus halus (Ogunwande *et al.*, 2007). Ekstrak daun kemuning (*Murraya paniculata* (L.) Jack) mempunyai aktivitas paling tinggi sebagai penghambat enzim  $\alpha$ -glukosidase dan antioksidan dibandingkan ekstrak etil asetat dan ekstrak n-heksan (Arifianti A, 2016). Penelitian terbaru pada daun kemuning menunjukkan bahwa flavonoid yang diekstrak dari daun kemuning dapat mengurangi perkembangan *diabetic cardiomyopathy* pada tikus

diabetes tipe 2. Efek perlindungan terkait dengan peningkatan ekspresi gen Nrf2 dan HO-1 serta menghambat stres oksidatif, inflamasi dan apoptosis (Zou *et al.*, 2021).

Daun kelor (*Moringa oleifera* L.) sudah dikenal luas di Indonesia, khususnya di daerah pedesaan, tetapi belum dimanfaatkan secara maksimal dalam kehidupan. Daun kelor mengandung dua jenis zat bioaktif yaitu *quercetin* dan *kaempferol*. Studi fitokimia menunjukkan bahwa daun kelor mengandung glukosinolat (glukomoringin), flavonoid (*quercetin* dan *kaempferol*), dan asam fenolat (asam klorogenat) adalah tiga kelas fitokimia yang ada dalam kelor dan ketiga fitokimia ini menunjukkan antikanker, hipotensi, antiinflamasi, antioksidan, efek hipoglikemik, dan antidislipidemik (Yassa & Tohamy, 2014). Sebuah penelitian telah menunjukkan bahwa ekstrak air daun kelor dapat menurunkan kadar glukosa diabetes tipe 1 yang diinduksi Streptozotocin dan juga diabetes tipe 2 yang resisten terhadap insulin pada tikus (Divi *et al.*, 2012). Dalam studi lain, pemberian 500 mg/kg BB ekstrak daun kelor, meningkatkan enzim antioksidan dalam serum (Mbikay, 2012).

Prinsip pengobatan kombinasi terhadap suatu penyakit telah lama dikembangkan dalam pengobatan kuno. Masyarakat Afrika Barat seperti Ghana dan Nigeria sering menggunakan kombinasi obat herbal karena dipercaya memiliki efek yang lebih efektif (Eja *et al.*, 2011). Hal ini juga terlihat sampai sekarang, dimana untuk beberapa jenis penyakit dibutuhkan pengobatan gabungandua atau lebih senyawa obat. Tujuannya untuk meningkatkan keefektifan kombinasi obat dan juga untuk menghilangkan atau meminimalkan efek samping yang mungkin timbul. Kombinasi dari dua jenis atau lebih tanaman dapat menghasilkan potensi aktivitas yang lebih tinggi, yang dikenal dengan efek sinergisme (Lingga, 2012).

Pengujian antidiabetes pada penelitian ini menggunakan tikus yang diinduksi STZ-NA. STZ-NA merupakan senyawa campuran dari glukosamin- nitrosourea. STZ secara selektif terakumulasi di dalam sel  $\beta$  pankreas melalui transporter glukosa GLUT2 yang afinitasnya rendah, yang terdapat di dalam membran darah. Mekanisme dari STZ yaitu terjadi perpindahan gugus metil dari STZ menuju molekul DNA, sehingga menyebabkan rantai DNA pada sel  $\beta$  pankreas terputus.

Penelitian ini menggunakan kombinasi daun kemuning dan daun kelor agar dapat dijadikan alternatif pengobatan diabetes dan

diharapkan agar masing-masing tumbuhan dapat memperkuat efek farmakologis yang diinginkan sehingga memberikan hasil yang lebih efektif. Penelitian kombinasi ekstrak kemuning dan ekstrak kelor ini, untuk mengetahui aktivitas antidiabetes dan antioksidan dengan melihat kadar glukosa, aktivasi SOD dan GPx.

### **B. Perumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang di atas, permasalahan dalam penelitian ini dirumuskan sebagai sebagai berikut:

1. Berapakah dosis efektif kombinasi ekstrak etanol daun kemuning dan daun kelor yang memiliki aktivitas antidiabetes pada tikus yang diinduksi STZ-NA ditinjau dari kadar glukosa darah?
2. Berapakah dosis efektif kombinasi ekstrak etanol daun kemuning dan daun kelor yang memiliki aktivitas antioksidan pada tikus yang diinduksi STZ-NA ditinjau dari aktivitas SOD dan GPx?
3. Berapakah dosis efektif kombinasi ekstrak etanol daun kemuning dan daun kelor yang memiliki aktivitas perlindungan sel pankreas berdasarkan gambaran histopatologi sel islet pankreas ?

### **C. Tujuan Penelitian**

Berdasarkan rumusan makalah di atas, maka tujuan penelitian ini adalah:

1. Untuk mengetahui dosis efektif kombinasi ekstrak etanol daun kemuning dan daun kelor yang memiliki aktivitas antidiabetes pada tikus yang diinduksi STZ-NA ditinjau dari kadar glukosa darah.
2. Untuk mengetahui dosis efektif kombinasi ekstrak etanol daun kemuning dan daun kelor yang memiliki aktivitas Antioksidan pada tikus yang diinduksi STZ-NA ditinjau dari kadar SOD dan GPx.
3. Untuk mengetahui dosis efektif kombinasi ekstrak etanol daun kemuning dan daun kelor yang memiliki aktivitas perlindungan sel pankreas berdasarkan gambaran histopatologi sel islet pankreas tikus yang diinduksi dengan STZ-NA.

### **D. Kegunaan Penelitian**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi dan tambahan ilmu pengetahuan khususnya dibidang obat tradisional



kepada masyarakat serta dapat menambah data klinis mengenai khasiat kombinasi daun kemuning dan daun kelor dalam pencegahan diabetes militus. Diharapkan dapat digunakan sebagai landasan ilmiah bagi peneliti selanjutnya.

### **E. Keaslian Penelitian**

Penelitian mengenai aktivitas antidiabetes, antioksidan kombinasi ekstrak etanol daun kemuning dan ekstrak etanol daun kelor pada tikus diinduksi streptozotosin-nikotinamid ini belum pernah dilakukan oleh peneliti lain. Namun peneliti menemukan beberapa penelitian yang membuktikan khasiat dan mendukung penelitian ini.

Menurut Zou et al., (2021) ekstrak etanol daun kemuning dengan dosis 35 dan 70 mg/Kg BB secara signifikan menghambat peningkatan kadar glukosa pada tikus *diabetic cardiomyopathy*. Daun kemuning (*Murraya paniculata* (L.) Jack) memiliki aktivitas antidiabetes dengan cara menghambat kerja enzim  $\alpha$ -glukosidase pada membran usus halus (Ogunwande et al., 2007). Ekstrak daun kemuning (*Murraya paniculata* (L.) Jack) mempunyai aktivitas paling tinggi sebagai penghambat enzim  $\alpha$ -glukosidase dan antioksidan dibandingkan ekstrak etil asetat dan ekstrak n-heksan (Arifianti A, 2016)

Pada penelitian yang dilakukan oleh Gupta et al., (2012), ekstrak metanol daun kelor (*Moringa oleifera* L.) 150 dan 300 mg/Kg BB, peroral selama 21 hari pada tikus diabetes yang diinduksi aloksan mampu menurunkan kadar glukosa dengan mengurangi masuknya glukosa ke mitokondria dan mengurangi pelepasan *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan memajukan produk akhir terglifikasi (AGEs) yang dapat meningkatkan sel adhesi dan inflamasi pada pasien diabetes. Menurut Tang et al., (2011) kuersetin bekerja dengan menurunkan persentase sel fase G(0)/G(1), ekspresi Smad 2/3, laminin dan kolagen tipe IV dan level mRNA TGF- $\beta$ (1), serta mengaktifkan Akt/cAM dan jalur protein pengikat elemen. Sedangkan kaempferol bekerja dengan meningkatkan sensitivitas insulin dan memperbaiki sel  $\beta$ -pankreas (Alkhalidy et al., 2015).

Pada penelitian sebelumnya peneliti menggunakan satu tanaman dalam uji antidiabetes dan antioksidan. Perbedaan penelitian ini dengan penelitian sebelumnya, pada penelitian ini menggunakan kombinasi daun kemuning dan daun kelor sebagai uji antidiabetes dan uji

antioksidan. Tujuannya untuk meningkatkan keefektifan kombinasi obat dan juga untuk menghilangkan atau meminimalkan efek samping yang mungkin timbul. Kombinasi dari dua jenis atau lebih tanaman mungkin dapat menghasilkan potensi aktivitas yang lebih tinggi, yang dikenal dengan efek sinergisme (Lingga, 2012).