

Kombinasi Ekstrak Etanol Mesokarp Semangka (*Citrullus lanatus* (Thunb.)) dan Bawang Putih (*Allium sativum* L.) terhadap Kadar Glukosa Darah dengan Metode GOD-PAP pada Tikus Diabetes

Amelia Damayanti¹, Ikhwan Yuda Kusuma^{1*}, Dina Febrina¹

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Kesehatan, Universitas Harapan Bangsa, Purwokerto, Indonesia

Korespondensi: Ikhwan Yuda Kusuma

Email: ikhwanyudakusuma@uhb.ac.id

Alamat : Program Studi Farmasi, Fakultas Kesehatan, Universitas Harapan Bangsa, Purwokerto, Indonesia **081231552559**



Pharmacy Genius Journal is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

ABSTRAK

Pendahuaan: Diabetes mellitus (DM) merupakan suatu penyakit dimana terdapat sekumpulan gangguan metabolisme yang ditandai dengan perubahan metabolisme lipid dan protein yang disebabkan oleh hiperglikemia, sekresi insulin, kerja insulin, ataupun keduanya. Kulit semangka mengandung senyawa fenolik yang bekerja menghambat proses oksidatif yang disebabkan oleh radikal bebas. Disisi lain, bawang putih mengandung antioksidan berupa senyawa allisin yang dapat meningkatkan sekresi insulin dan menurunkan kadar glukosa plasma.

Tujuan: untuk mengetahui ada atau tidaknya efek kombinasi dan dosis efektif kombinasi ekstrak etanol mesokarp semangka (*Citrullus lanatus* (Thunb.)) dan bawang putih (*Allium sativum* L.) dalam menurunkan kadar glukosa darah tikus diabetes.

Metode: Metode pada penelitian ini adalah GOD-PAP, hewan uji tikus sebanyak 30 ekor dibagi 6 kelompok perlakuan, kemudian diukur kadar glukosa darah selama 14 hari. Hasil penelitian berdasarkan analisis SPSS menunjukkan bahwa keseluruhan dosis kombinasi ekstrak etanol mesokarp semangka dan bawang putih memiliki efek sebagai menurunkan kadar glukosa darah.

Hasil: Pada dosis kombinasi mesokarp semangka 400mg/kg BB tikus dan bawang putih dosis 500 mg/kg BB tikus (kelompok 5) rerata sebesar 134,71 mg/dL memiliki efek paling mendekati kontrol positif (glibenklamid) rerata sebesar 145,03 mg/dL dalam menurunkan glukosa darah pada tikus yang diinduksi aloksan berdasarkan analisis One Way ANOVA tidak terdapat perbedaan yang signifikan. **Kesimpulan:** Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa kombinasi ekstrak etanol mesokarp semangka dan bawang putih menghasilkan efek yang dapat menurunkan glukosa darah.

Kata Kunci: bawang putih, GOD-PAP, diabetes mellitus, mesokarp semangka.

Pendahuluan

Diabetes mellitus (DM) adalah sekelompok gangguan metabolisme ditandai dengan perubahan metabolisme lemak dan protein disebabkan oleh hiperglikemia, sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya (Dipiro *et al.*, 2020). DM ditandai dengan pembentukan produk *advanced glycation end products* (AGEs) yang menyebabkan mikrovaskuler, makrovaskuler kronis, dan neuropati (Dipiro *et al.*, 2020). Prevalensi penderita DM di dunia pada rentang usia dewasa (20-79 tahun) adalah 453 juta jiwa dan diprediksi akan meningkat menjadi 587 juta jiwa pada tahun 2030 dan menjadi 700 juta jiwa pada tahun 2045 (IDF, 2019). Indonesia menduduki peringkat ke-7 dari 10 besar negara dengan jumlah penderita DM terbanyak di dunia (IDF, 2019).

Diabetes mellitus mengakibatkan sel beta pankreas rusak sehingga terjadi hiperglikemia yang akan memproduksi *reactive oxygen species* (ROS), proses pembentukan ROS dikenal dengan stress oksidatif. Radikal bebas atau ROS yang berlebihan dapat menyebabkan kerusakan komponen seluler secara *irreversible* (Schöttker *et al.*, 2015). Sehingga DM membutuhkan antioksidan dari luar tubuh untuk dapat meredam radikal bebas yang menyebabkan kerusakan sel (Salamah *et al.*, 2015). Oleh karena itu, perlu adanya suatu usaha untuk mengurangi kadar radikal bebas dalam tubuh. Salah satunya adalah dengan meningkatkan jumlah antioksidan (Sayuti dan Yenrina, 2015).

Diketahui beberapa tanaman yang dikenal potensial sebagai antioksidan diantaranya yaitu mesokarp semangka (*Citrullus lanatus* (Thunb.)) dan bawang putih (*Allium sativum* L.). Mesokarp semangka (*Citrullus lanatus* (Thunb.)) memiliki nilai IC₅₀ sebesar 31,42 ppm yang berarti bahwa ekstrak etanol kulit semangka bagian mesokarp memiliki aktivitas antioksidan yang sangat kuat (Amin *et al.*, 2021). Selain mesokarp semangka tanaman lain yang memiliki aktivitas antioksidan yaitu bawang putih (*Allium sativum* L.) dengan nilai aktivitas antioksidan (IC₅₀) sebesar 28,422 ppm mempunyai aktivitas antioksidan kuat (Azhar *et al.*, 2021).

Aktivitas antioksidan dapat ditimbulkan oleh berbagai macam senyawa salah satunya yaitu senyawa fenolik. Kulit semangka (*Citrullus lanatus* (Thunb.)) memiliki senyawa fenolik yang bekerja dengan cara menghambat proses oksidasi oleh radikal bebas dengan menghambat inisiasi atau proses propagasi, sehingga dapat mencegah 2 kerusakan oksidatif dalam tubuh manusia (Andina dan Musfirah, 2017). Disisi lain, bawang putih (*Allium sativum* L.) memiliki antioksidan berupa senyawa allisin yang dapat meningkatkan sekresi insulin dan menurunkan level glukosa plasma, memiliki aktivitas insulinotropik dibandingkan dengan hipoglikemik (Rohmah, 2018).

Berdasarkan uraian tersebut ekstrak etanol mesokarp semangka (*Citrullus lanatus* (Thunb.)) dengan ekstrak etanol bawang putih (*Allium sativum* L.) sama-sama memiliki aktivitas sebagai antioksidan yang berkaitan dengan progresivitas DM dengan menurunkan kadar glukosa darah dari 2 senyawa yang berbeda yaitu senyawa fenolik (mesokarp semangka) dan allisin (bawang putih). Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian dengan mengkombinasikan kedua tanaman tersebut. Kombinasi keduanya diharapkan dapat menghasilkan efek yang sinergis untuk meningkatkan efektivitas antidiabetes.

Tujuan

Tujuan penelitian ini yaitu untuk mengetahui efek kombinasi ekstrak etanol mesokarp semangka (*Citrullus lanatus* (Thunb.)) dengan ekstrak etanol bawang putih (*Allium sativum* L.) terhadap kadar glukosa darah pada tikus diabetes dan untuk mengetahui dosis efektif kombinasi

ekstrak etanol mesokarp semangka (*Citrullus lanatus* (Thunb.)) dan bawang putih (*Allium sativum* L.) yang mampu menurunkan kadar glukosa darah pada tikus diabetes.

Metode

Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah blender (Miyako), ayakan dengan ukuran mesh 20-30, gelas ukur (Pyrex), *rotary evaporator* (IKA *rotary evaporator* RV 10 Digital V), spektrofotometer UV-Visible (BIOBASE), *waterbath* (Memmert), cawan porselen, timbangan analitik (Kenko-KK LAB), batang pengaduk, spatel logam, corong pisah (Pyrex), pot salep, mortar dan stamper, *beaker glass* (Pyrex), pipet tetes (Iwaki), pipet volume (Iwaki), spuit injeksi, timbangan hewan, sonde oral/kanula, labu ukur (Pyrex), kandang tikus, tempat pakan, botol minum, kapas, dan toples.

Bahan

Bahan yang digunakan adalah mesokarp semangka dan bawang putih diperoleh dari petani, di Kecamatan Bojong, Kabupaten Tegal, Jawa Tengah, akuades, etanol 70%, TCA 10%, Fe, reagen anti-Rh GOD-PAP (Meril), Na-CMC, EDTA.

Jalannya penelitian

1. Determinasi tanaman

Determinasi dilakukan dengan tujuan untuk membuktikan kebenaran bahan kulit buah semangka (*Citrullus lanatus* (Thunb.)) dan umbi bawang putih (*Allium sativum* L.) yang digunakan.

2. Pengambilan dan pembuatan serbuk sampel

Sampel penelitian yang digunakan adalah mesokarp kulit semangka (*Citrullus lanatus* (Thunb.)) dan bawang putih (*Allium sativum* L.) yang diperoleh dari Desa Tuwel, Kecamatan Bojong, Kabupaten Tegal, Jawa Tengah. Sampel mesokarp semangka dan bawang putih yang diperoleh disortasi basah, lalu dicuci. Sampel dirajang dan dikeringkan menggunakan oven, kemudian disortasi kering, diserbukkan dan disaring.

3. Pembuatan ekstrak etanol mesokarp semangka dan bawang putih

Ekstrak etanol mesokarp semangka

Sebanyak 1 kg serbuk kering mesokarp semangka (*Citrullus lanatus* (Thunb.)) dan 1 kg serbuk kering bawang putih (*Allium sativum* L.) dimasukkan ke dalam bejana maserasi, diekstraksi menggunakan metode maserasi dengan etanol 70% sebanyak 10 liter dengan perbandingan simplisia dan pelarut 1:10. Rendam selama 6 jam pertama sambil sesekali diaduk, kemudian didiamkan selama 18 jam. Maserat disaring, dan dilakukan pengulangan perendaman dengan pelarut yang sama sebanyak 5 liter, disaring kembali. Semua maserat dikumpulkan, kemudian diuapkan dengan dengan *rotary evaporator* pada suhu 50°C, sehingga didapatkan ekstrak kental (Kemenkes RI, 2017).

4. Identifikasi senyawa flavonoid dan fenolik

a. Penapisan senyawa flavonoid

Sebanyak 0,5 gram ekstrak dimasukkan ke dalam tabung reaksi, ditambahkan 5 mL etanol dan dipanaskan selama 5 menit. Selanjutnya ditambahkan 10 tetes HCl pekat dan 0,2 gram serbuk Mg. Hasil positif menunjukkan flavonoid yaitu adanya perubahan warna merah coklat (Depkes RI, 1989).

- b. Penapisan senyawa fenolik
Sebanyak 1 gram ekstrak ditambahkan 10 mL etanol 70%, kemudian ditambahkan 2 tetes larutan FeCl_3 5%. Pembentukan warna hijau atau biru tua menunjukkan adanya senyawa fenol pada ekstrak (Depkes RI, 1989).
5. Pembuatan larutan aloksan dosis
Aloksan monohidrat dilarutkan dengan larutan NaCl 0,9%. Larutan aloksan tersebut diinjeksikan ke hewan uji secara intraperitoneal. Dosis yang digunakan adalah 150 mg/kgBB tikus dan 75 mg/kg BB tikus.
6. Penyiapan suspensi
- a. Penyiapan Suspensi Na-CMC 0,5% b/v
Pembuatan larutan suspensi Na-CMC 0,5 %, ditimbang Na-CMC sebanyak 0,5 gram dimasukkan sedikit demi sedikit ke dalam 50 mL akuades panas suhu 70 °C sambil diaduk lalu ditambahkan dengan akuades panas hingga 100 mL.
- b. Penyiapan suspensi glibenklamid
Dosis glibenklamid pada manusia 70 kg adalah 5 mg. Faktor konversi manusia dengan berat badan 70 kg ke tikus dengan berat badan 200 gram adalah 0,018. Sehingga dosis glibenklamid adalah 0,09 mg/200 gram BB tikus (Pongoh *et al.*, 2020). Sebanyak 0,09 mg glibenklamid dilarutkan ke dalam akuades sebanyak 1 mL, larutan glibenklamid yang telah siap diberikan secara peroral ke hewan uji.
- c. Penyiapan suspensi ekstrak etanol mesokarp semangka
Ekstrak ditimbang 0,5 gram kemudian dimasukkan kedalam lumpang dan ditambahkan sedikit demi sedikit suspensi Na-CMC 0,5% sebanyak 100 mL.
- d. Penyiapan suspensi ekstrak etanol bawang putih
Ekstrak ditimbang 0,5 gram kemudian dimasukkan kedalam lumpang dan ditambahkan sedikit demi sedikit suspensi Na-CMC 0,5% sebanyak 100 mL.
7. Adaptasi hewan percobaan
Sebelum dimulai penelitian, hewan coba diadaptasikan dalam kondisi baik di laboratorium selama satu minggu dan diberi makan pada semua kandang. Hewan uji yang digunakan adalah hewan uji yang sehat dan tidak terjadi perubahan berat badan lebih dari 10% selama adaptasi dan secara visual menunjukkan perilaku normal.
8. Pengelompokan hewan uji

Tabel 1. Kelompok hewan uji

Kelompok uji	Keterangan
Kelompok 1	Kontrol normal tanpa perlakuan.
Kelompok 2	Kontrol negatif (tikus diberikan CMC Na 0,5%).
Kelompok 3	Kontrol positif (tikus diberikan glibenklamid 0,09 mg/200 gram BB tikus).
Kelompok 4	Tikus diberikan kombinasi ekstrak etanol mesokarp semangka 300 mg/kg BB tikus dan ekstrak etanol bawang putih dengan dosis 600 mg/kg BB tikus.
Kelompok 5	Tikus diberikan kombinasi ekstrak etanol mesokarp semangka 400 mg/kg BB tikus dan bawang putih dengan dosis 500 mg/kg BB tikus.
Kelompok 6	Tikus diberikan kombinasi ekstrak etanol mesokarp semangka 500 mg dan bawang putih dengan dosis 400 mg/kg BB tikus.

Hasil dan Pembahasan

1. Determinasi tanaman

Determinasi tanaman adalah suatu teknik untuk melihat kecocokan suatu tanaman berdasarkan ciri morfologi tanaman tersebut. Tanaman semangka (*Citrullus lanatus* (Thunb.)) dan bawang putih (*Allium sativum* L.) yang digunakan dalam penelitian ini dideterminasi di Laboratorium Lingkungan Fakultas Biologi Universitas Jenderal Soedirman. Tujuan determinasi adalah untuk mendapatkan kebenaran identitas dengan jelas dari tanaman yang diteliti dan menghindari kesalahan dalam pengumpulan bahan utama penelitian serta kemungkinan tercampur dengan bahan tumbuhan lain (Sawiji *et al.*, 2020). Hasil determinasi menunjukkan bahwa tanaman yang digunakan dalam penelitian ini adalah tanaman semangka (*Citrullus lanatus* (Thunb.)) dan tanaman bawang putih (*Allium sativum* L.).

2. Pengambilan dan pembuatan serbuk sampel

Tahapan proses pembuatan simplisia mesokarp semangka dan bawang putih meliputi pengumpulan bahan baku, sortasi basah, pencucian, perajangan, pengeringan, sortasi kering dan penghalusan. Proses pengumpulan bahan baku dilakukan dengan cara memanen atau mengumpulkan bahan segar langsung dari tanamannya (Lady Yunita Handoyo & Pranoto, 2020). Pengambilan sampel penelitian yang digunakan adalah mesokarp semangka (*Citrullus lanatus* (Thunb.)) dan bawang putih (*Allium sativum* L.) yang diperoleh dari Desa Tuwel, Kecamatan Bojong, Kabupaten Tegal, Jawa Tengah.

Sampel mesokarp semangka dan bawang putih yang diperoleh setelah dikumpulkan lalu disortasi basah, dan dicuci. Bahan simplisia yang telah dirajang dengan ukuran yang sama dimaksudkan untuk membantu mempercepat proses pengeringan (Lady Yunita Handoyo & Pranoto, 2020). Bahan simplisia yang telah dirajang kemudian ditimbang sebanyak 1 kg mesokarp semangka dan 2 kg bawang putih, wadah yang digunakan untuk pengeringan tersebut mempunyai dasar yang berlubang-lubang seperti anyaman bambu dimaksudkan agar aliran udara dari atas ke bawah atau sebaliknya berjalan lancar. Setelah itu ditutup bagian atasnya menggunakan kain hitam kemudian langsung dijemur (Lady Yunita Handoyo & Pranoto, 2020).

Pengeringan merupakan cara mengawetkan simplisia agar simplisia tahan lama dan kandungan kimianya tidak terurai oleh enzim serta dapat mencegah pertumbuhan mikroorganisme dan jamur. Tanda simplisia yang sudah kering yaitu mudah meremah apabila diremas atau mudah patah. Simplisia yang sudah kering dilakukan sortasi ulang untuk memisahkan kotoran yang tidak dibutuhkan dalam pengujian, bahan organik asing, dan simplisia yang rusak karena proses sebelumnya (Fadhli *et al.*, 2021). Selanjutnya simplisia diserbukkan dengan tujuan untuk memperkecil ukuran sehingga dapat memperbesar luas permukaan partikel dan mengoptimalkan kontak antara sampel dengan pelarut sehingga pelarut akan mudah masuk ke dalam sel simplisia untuk perpindahan zat aktif (Syarifuddin *et al.*, 2020).

a. Pembuatan ekstrak etanol mesokarp semangka dan bawang putih

Pembuatan ekstrak etanol mesokarp semangka dan bawang putih diawali dengan penimbangan serbuk simplisia kering diperoleh hasil sebesar 400 gram mesokarp semangka dan 600 gram bawang putih. Ekstrak etanol mesokarp semangka (*Citrullus lanatus* (Thunb.)) dan bawang putih (*Allium sativum* L.) dibuat dengan metode remaserasi selama 3 hari sambil sesekali diaduk menggunakan

pelarut etanol 70%. Remaserasi merupakan metode maserasi yang dimodifikasi dimana merupakan metode ekstraksi dengan pengulangan penambahan pelarut setelah dilakukan pengambilan maserat pertama (Depkes RI, 2000).

Kelebihan dari metode remaserasi yaitu mendapatkan ekstrak lebih banyak jika dibandingkan dengan metode maserasi, sedangkan kekurangannya yaitu menggunakan lebih banyak pelarut jika dibandingkan dengan metode maserasi (Kurniawati, 2019). Tujuan remaserasi yaitu untuk menyari senyawa yang tersisa selama proses penyaringan awal (Aprilliani *et al.*, 2021). Pengadukan sendiri bertujuan untuk mempercepat kontak antara sampel dan pelarut. Semakin lama waktu pengadukan maka rendemen dan kandungan senyawa metabolit ekstrak semakin tinggi (Handarni *et al.*, 2020).

Penggunaan etanol 70% sebagai larutan penyari karena sifatnya yang semipolar, yang mana akan dapat menyari hampir semua senyawa-senyawa yang terdapat pada serbuk simplisia serta mencegah agar simplisia tidak ditumbuhi bakteri saat perendaman (Indjani & Lestari, 2022). Setiap 3 hari sekali maserat diambil dan simplisia basah direndam kembali dengan etanol 70%, semua dilakukan hingga maserat yang diperoleh jernih yang mana dilakukan sebanyak 4 kali pengambilan.

Hasil remaserasi disaring dengan kain, filtrat dipekatkan dengan *rotary evaporator* dan *waterbath* untuk mendapatkan ekstrak kental. Evaporasi bertujuan untuk mengentalkan ekstrak, memisahkan pelarut dan senyawa aktif yang terkandung dalam ekstrak (Aprilliani *et al.*, 2021). Berdasarkan proses ekstraksi, didapatkan ekstrak kental mesokarp semangka sebesar 65 gram dari bahan baku simplisia kering 400 gram dan ekstrak kental bawang putih sebesar 90 gram dari bahan baku simplisia kering 600 gram. Sehingga didapatkan hasil rendemen ekstrak etanol mesokarp semangka 16,25% dan bawang putih sebesar 15%.

Ekstrak kulit semangka diperoleh dengan cara ekstraksi metode maserasi menggunakan pelarut etanol 70% menghasilkan rendemen sebesar 10,32% (Fadhila *et al.*, 2022). Pembuatan ekstrak etanol bawang putih diperoleh rendemen sebesar 20,98% (Putranti *et al.*, 2019).

b. Identifikasi senyawa flavonoid dan fenolik

Tabel 2. Hasil skrining fitokimia

No.	Pengujian fitokimia	Indikator	Hasil	Keterangan
1	Flavonoid	Merah coklat	+	Merah coklat
2	Fenolik	Hijau atau biru tua	+	Biru tua

Keterangan:

Positif (+) mengandung senyawa metabolit sekunder

Negatif (-) tidak mengandung senyawa metabolit sekunder

Identifikasi senyawa flavonoid bertujuan untuk mengetahui ada atau tidaknya senyawa flavonoid. Identifikasi senyawa dilakukan pada senyawa flavonoid dikarenakan flavonoid merupakan salah satu senyawa alami yang memiliki banyak sifat biokimia, tetapi sifat yang paling banyak dimiliki oleh hampir setiap kelompok flavonoid adalah kemampuannya untuk bertindak sebagai antioksidan (Arnanda dan Nuwarda, 2019).

Pada uji kandungan flavonoid ekstrak etanol mesokarp semangka ditambahkan magnesium dan HCl yang menunjukkan terbentuknya warna jingga sehingga mesokarp semangka dan bawang putih dikatakan positif mengandung flavonoid. Magnesium dan HCl pekat pada uji ini berfungsi untuk mereduksi inti benzopiron yang terdapat pada struktur flavonoid sehingga terbentuk perubahan warna menjadi merah atau jingga (Nuralifah *et al.*, 2019).

Uji fenolik dilakukan dengan penambahan pereaksi FeCl_3 hasil positif ditunjukkan dengan terjadinya perubahan warna dari warna kecoklatan menjadi biru kehitaman, hijau kehitaman atau hitam pekat bereaksi dengan gugus $-\text{OH}$ aromatis (Septia Ningsih *et al.*, 2020).

c. Adaptasi hewan percobaan

Adaptasi hewan coba (aklimatisasi) adalah pemeliharaan hewan coba dengan tujuan adaptasi terhadap lingkungan baru. Pada penelitian ini digunakan tikus jantan *Strain sprague dawley*. Lama aklimatisasi yang dilakukan oleh mahasiswa peneliti beragam dari 3-14 hari, namun sebagian besar peneliti melakukan aklimatisasi selama tujuh hari (Mutiarahmi *et al.*, 2021).

Pada penelitian ini aklimatisasi hewan coba dilakukan selama 10 hari karena tikus sudah mulai beradaptasi ditunjukkan dengan perilaku tikus selera makan yang meningkat dan tampak lebih aktif dibandingkan di hari pertama. Masa aklimatisasi, sangat berpengaruh selama proses penelitian berlangsung diharapkan hewan sudah tidak lagi stres karena perpindahan dari kandang mereka sebelumnya sehingga memudahkan jalannya penelitian (Mutiarahmi *et al.*, 2021). Penggunaan tikus putih jantan sebagai hewan uji diharapkan memberikan hasil penelitian yang lebih stabil karena tidak dipengaruhi oleh siklus estrus dan kehamilan serta kecepatan metabolisme obat yang lebih cepat (Bisala *et al.*, 2019).

d. Induksi aloksan

Pada penelitian ini setelah adaptasi hewan coba hari ke-7 diberikan aloksan dengan dosis 150 mg/kgBB dalam pelarut NaCl 0,9% secara intraperitoneal (i.p) dengan volume 1 mL. Penelitian ini digunakan agen diabetogenik berupa aloksan dengan 2 kali induksi untuk menaikkan dan menjaga kestabilan kadar glukosa darah agar tetap pada kondisi hiperglikemia. Kadar glukosa darah akan mengalami penurunan pada hari ke-11 setelah injeksi aloksan akibat pengaruh ketidakstabilan aloksan dan fisiologi tubuh tikus (Wijaya *et al.*, 2014).

Tikus diamati tingkah laku dan bobot badan, serta diukur kadar gula darah pada hari ke-7 setelah diinduksi aloksan hingga hari berikutnya sampai menunjukkan kenaikan kadar gula darah tikus. Sebelum dilakukan pengukuran darah, tikus dipuasakan selama 18 jam untuk meniadakan pengaruh zat-zat lain pada pengukuran glukosa (Okesola *et al.*, 2020). Tikus yang telah memiliki kadar gula darah ≥ 135 mg/dL menunjukkan bahwa tikus telah mengalami diabetes (Nasution *et al.*, 2018). Darah yang telah diambil kemudian ditambahkan antikoagulan EDTA disentrifugasi dengan kecepatan 3000 rpm selama 15 menit (Rahmawati, 2020).

Pemberian aloksan pada dosis 150 mg/kgBB lebih efektif meningkatkan kadar glukosa darah tetapi memiliki kelemahan yaitu kondisi hiperglikemia yang ditimbulkan tidak stabil atau kadar glukosa darah cepat kembali turun. Untuk

menanggulangi hal tersebut maka dilakukan optimasi yang kedua yaitu induksi dilakukan dua kali dengan dosis 150 mg/kgBB diberikan di hari ke-7 setelah diinduksi aloksan dan dosis 75 mg/kgBB diberikan di hari ke-11 setelah diinduksi aloksan (Wijaya *et al.*, 2014).

Pembuatan larutan aloksan dilakukan menggunakan pelarut dapar NaCl 0,9% dengan tujuan untuk menjaga kestabilan pH larutan aloksan sehingga tidak mengiritasi tubuh tikus. Kondisi hiperglikemia yang ditimbulkan oleh induksi aloksan terjadi karena aloksan mampu merusak substansi esensial di dalam sel β pankreas sehingga menyebabkan berkurangnya granula-granula pembawa insulin di dalam sel beta pankreas sehingga sekresi insulin menjadi berkurang (Ighodaro *et al.*, 2017).

Tahap pertama yang muncul dalam menit pertama setelah injeksi aloksan adalah fase hipoglikemik sementara yang berlangsung maksimal selama 30 menit (Ighodaro *et al.*, 2017). Tahap ke-2 muncul satu jam setelah pemberian aloksan menyebabkan kenaikan konsentrasi glukosa darah. Selain itu, konsentrasi insulin plasma pada waktu yang sama juga mengalami penurunan. Ini adalah fase pertama hiperglikemik setelah kontak pertama dari sel β pankreas dengan aloksan. Fase hiperglikemia berlangsung selama 2-4 jam yang disertai dengan penurunan konsentrasi insulin plasma (Ighodaro *et al.*, 2017).

Tahap ke-3 adalah fase hipoglikemik yang tercatat 4-8 jam setelah injeksi aloksan, yang terjadi selama beberapa jam. Sekresi insulin berlebih terjadi sebagai akibat dari granul sekretori induksi aloksan dan membran sel yang pecah mengakibatkan hipoglikemia parah. Tahap terakhir dari respon glukosa darah adalah fase diabetes permanen akhir hiperglikemik selama degranulasi dan hilangnya integritas sel-sel β dalam waktu 24-48 jam setelah pemberian aloksan (Ighodaro *et al.*, 2017).

3. Uji glukosa darah

Penelitian ini menggunakan hewan uji berupa tikus putih jantan bobot 180-200 gram dibagi menjadi 6 kelompok secara acak. Kelompok 1 kontrol normal (tanpa induksi aloksan maupun pemberian kombinasi ekstrak), kelompok 2 kontrol negatif Na CMC 0,5%, kelompok 3 kontrol positif glibenklamid dan 3 kelompok perlakuan dengan dosis kombinasi yang berbeda yaitu kelompok 4 tikus diberikan kombinasi ekstrak etanol mesokarp semangka 300 mg/kg BB tikus dan bawang putih 600 mg/kg BB tikus. Kelompok 5 tikus diberikan kombinasi ekstrak etanol mesokarp semangka 400 mg/kg BB tikus dan bawang putih 500 mg/kg BB tikus. Kelompok 6 tikus diberikan kombinasi ekstrak etanol mesokarp semangka 500 mg dan bawang putih dosis 400 mg/kg BB tikus.

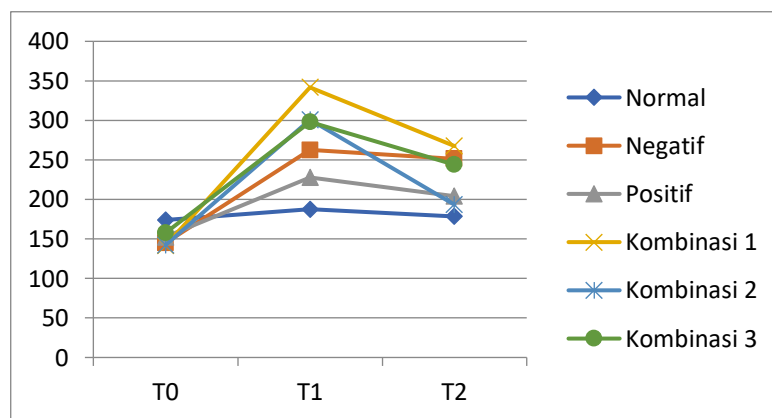
Pemberian ekstrak mesokarp semangka (*Citrullus lanatus* (Thunb.)) dan bawang putih (*Allium sativum* L.) dilakukan selama 14 hari. Pengukuran kadar glukosa darah dilakukan pada hari ke-0, hari ke-7 dan hari ke-14 setelah pemberian sediaan. Sampel darah kemudian diambil dari vena pada ekor tikus. Pengambilan darah dilakukan pada ekor masing-masing tikus untuk pemeriksaan kadar glukosa darah awal (*baseline*) bertujuan untuk memastikan tikus yang digunakan normal sebelum hewan uji diberi perlakuan (T_0). Darah diteteskan pada strip glukometer yang sebelumnya telah diaktifkan sehingga secara otomatis akan terbaca pada monitor (Amir *et al.*, 2020).

Tabel 3. Kadar glukosa darah tikus setelah perlakuan selama 14 hari

Kelompok	T0±SD	T2±SD
Kelompok normal	238,36±35,32	173,96±7,57
Kelompok negatif	251,82±46,70	270,94±109,83
Kelompok positif	145,03±19,63	145,03±19,63
Kelompok kombinasi I	329,93±96,71	213,73±84,21
Kelompok kombinasi II	220,12±17,764	134,71±7,4
Kelompok kombinasi III	301±35,694	157,73±10,76

Keterangan:

- $P < 0,05$ terhadap kelompok normal
- $P < 0,05$ terhadap kelompok negatif
- $P < 0,05$ terhadap kelompok positif



Gambar 1. Grafik rerata penurunan kadar glukosa darah selama 14 hari

Gambar 1. menunjukkan bahwa kadar glukosa darah sebelum induksi (T0) memiliki gula darah yang tinggi. Hal ini dapat dikarenakan tikus mengalami stress akibat pengambilan gula darah awal. Kondisi stres pada tikus mengakibatkan gangguan pada pengontrolan kadar gula darah yang dilakukan oleh hormon sehingga tubuh akan memproduksi hormon epinefrin dan kortisol yang menyebabkan kadar gula darah meningkat secara otomatis (Saputra *et al.*, 2018). Rata-rata kadar gula darah setelah diinduksi aloksan (T1) pada tikus mengalami kenaikan glukosa darah. Tikus yang telah mengalami kenaikan kadar gula darah pada T1 maka dapat disimpulkan bahwa telah terjadi penyerapan glukosa oleh tubuh tikus dikarenakan pengaruh fisiologis tubuh tikus itu sendiri, sehingga telah tercapai kondisi hiperglikemia (Nurjaman & Hesti, 2018).

Hasil pemeriksaan kadar gula darah kelompok kontrol negatif yang hanya diberikan Na-CMC dan diinduksi aloksan menunjukkan bahwa kadar gula darah kelompok negatif mengalami kenaikan yang tinggi dari waktu T0 sampai pada waktu T2, dengan kata lain kontrol negatif memiliki kadar gula darah yang tinggi. Penggunaan Na-CMC pada kelompok kontrol negatif hanya sebagai pembanding untuk melihat peningkatan maupun penurunan kadar gula darah dengan perlakuan kelompok positif maupun kelompok sampel kombinasi ekstrak etanol mesokarp semangka dan bawang putih. Pada kelompok kontrol positif yang diberi glibenklamid terjadi penurunan kadar glukosa darah tikus yang signifikan.

Tabel 4. Rata-rata kadar glukosa darah

Kelompok	T0	T1	T2	Delta	% Penurunan
Normal	173.96	187.64	178.57	9.07	4.83
Negatif	145.03	262.68	251.33	11.35	4.32
Positif	152.70	227.75	204.29	23.47	10.30
Kombinasi 1	141.89	341.76	267.65	74.11	21.68
Kombinasi 2	142.26	300.88	193.37	107.51	35.73
Kombinasi 3	157.74	297.99	244.18	53.80	18.06

Keterangan:

T0: Sebelum induksi aloksan

T1: Setelah 7 hari diinduksi aloksan

T2: Setelah 14 hari diinduksi aloksan

Pada Tabel 4 menunjukkan hasil pengukuran kadar glukosa darah pada 6 kelompok perlakuan. Terlihat variasi kenaikan dan penurunan kadar glukosa darah pada hari ke-0, 7 dan 14, hal ini dikarenakan perbedaan respon yang dihasilkan dari masing-masing individu hewan percobaan terhadap kerusakan sel β -pankreas yang disebabkan oleh zat penginduksi antidiabetes, yang pada penelitian ini menggunakan zat diabetogenik aloksan monohidrat. Pada kelompok kontrol negatif (diinduksi aloksan) pada hari ke-1 dan ke-7 kadar glukosanya stabil dan mengalami kenaikan sedikit pada hari ke-14. Sedangkan kontrol positif (diinduksi aloksan) yang hanya diberi suspensi glibenklamid mengalami kenaikan dan terjadi penurunan kadar glukosa darah pada hari ke-14.

Kontrol negatif mengalami kenaikan kadar glukosa darah pada hari ke-7 karena sebelumnya telah diinduksi aloksan sehingga pankreasnya rusak, dan Na-CMC bersifat netral, tidak mengandung zat apapun sehingga tidak mempunyai efek menurunkan kadar glukosa darah, berbeda halnya pada kelompok pembanding yang diberi glibenklamid, terjadi penurunan yang signifikan pada hari ke-14 karena aktivitas glibenklamid sebagai salah satu obat golongan sulfonilurea adalah untuk meningkatkan sekresi insulin oleh sel β -pankreas, dan untuk sediaan uji yang sejauh ini telah dilakukan pengujian bahwa kombinasi ekstrak etanol mesokarp semangka (*Citrullus lanatus* (Thunb.) dan bawang putih (*Allium sativum* L.) berpotensi menurunkan kadar glukosa darah tetapi penurunannya tidak sebaik yang diberi glibenklamid.

Kadar glukosa darah pada kelompok hewan yang diberi pembanding berupa glibenklamid cenderung lebih baik dibanding dengan kelompok hewan yang diberi sediaan uji, itu karena mekanisme kerja utama dari glibenklamid yaitu untuk

menurunkan kadar glukosa darah dengan cara meningkatkan sekresi insulin oleh sel beta pankreas. Penurunan yang terjadi pada tikus yang diberi sediaan uji, hanya ada satu dosis yang hampir mendekati pembanding yaitu kombinasi II (mesokarp semangka 400mg/kgBB dan bawang putih 500mg/kgBB).

Faktor yang dapat mempengaruhi peningkatan kadar glukosa darah yaitu aktivitas yang meningkat. Aktivitas fisik mengakibatkan insulin semakin meningkat sehingga kadar gula dalam darah akan berkurang. Pada tikus yang jarang bergerak, zat makanan yang masuk ke dalam tubuh tidak dibakar tetapi ditimbun dalam tubuh sebagai lemak dan gula (Richardo *et al.*, 2014). Untuk memimalisir perbedaan kenaikan kadar glukosa darah tersebut diperlukan informasi dasar dari pakan, dan kondisi lingkungan di tempat pembiakan. Selama pemeliharaan hendaknya kondisi hewan harus dalam keadaan nyaman (tidak stres). Pada kondisi stres terjadi peningkatan kadar kolestrol dan glukosa dalam tubuh. Hal tersebut akan meningkatkan detak jantung. Kondisi itu dapat menyebabkan hasil yang tidak valid berkaitan dengan pengukuran kadar glukosa, kolesterol dan detak jantung (Saputra *et al.*, 2018).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa kombinasi ekstrak etanol mesokarp semangka (*Citrullus lanatus* (Thunb.)) dan bawang putih (*Allium sativum* L.) dapat digunakan untuk menurunkan kadar glukosa darah tikus yang diinduksi aloksan. Pada kelompok perlakuan ekstrak etanol mesokarp semangka (*Citrullus lanatus* (Thunb.)) dan bawang putih (*Allium sativum* L.) dengan dosis tikus diberikan kombinasi ekstrak etanol mesokarp semangka 400 mg/kg BB tikus. dan ekstrak etanol bawang putih dengan dosis 500 mg/kg BB tikus merupakan dosis yang efektif.

Nilai kadar glukosa darah tikus yang diperoleh selanjutnya diuji normalitas menggunakan uji *Shapiro-Wilk* dan uji *Test of Homogeneity of Variance* menunjukkan bahwa semua formulasi terdistribusi normal dan homogen dengan nilai signifikan $> 0,05$. Terpenuhinya normalitas dan homogenitas data menandakan analisa data dapat dilanjutkan dengan uji parametrik Anova.

Hasil uji normalitas *Shapiro-Wilk*, diketahui untuk nilai sig. kontrol normal sebesar 0,053, nilai sig. kontrol negatif sebesar 0.050, nilai sig. kontrol positif sebesar 0,089, nilai sig. dosis kombinasi I sebesar 0.073, nilai sig. dosis kombinasi II sebesar 0,098, nilai sig. Kombinasi III sebesar 0.230. Hasil uji normalitas kadar gula darah menunjukkan nilai sig. > 0.05 dapat disimpulkan data terdistribusi normal.

Berdasarkan uji statistik Anova diketahui nilai sig. sebesar $0,000 \leq 0,05$, Uji *One Way Anova* dengan taraf kepercayaan 95% hal ini menandakan bahwa pada masing-masing formulasi memiliki perbedaan yang signifikan.

Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa keseluruhan dosis kombinasi ekstrak etanol mesokarp semangka (*Citrullus lanatus* (Thunb.)) dan bawang putih (*Allium sativum* L.) memberikan pengaruh terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus setelah diinduksi aloksan dengan rerata % penurunan kadar glukosa darah kelompok normal 4.83, kelompok negatif 4.32%, kelompok positif 10.30%, kombinasi I 21,68%, kombinasi II 35.73% dan kombinasi III 18.06%. Pada dosis kombinasi mesokarp semangka 400mg/kg BB tikus dan bawang putih dosis 500 mg/kg BB tikus (Dosis kombinasi II: dosis efektif) rerata sebesar 35,73% memiliki efek paling

mendekati kontrol positif (glibenklamid) rerata sebesar 10,30% dalam menurunkan glukosa darah pada tikus yang diinduksi aloksan.

Ucapan Terima Kasih

Terimakasih kepada semua pihak yang terlibat dalam penelitian ini sehingga penelitian ini dapat diselesaikan tepat pada waktunya.

Daftar Pustaka

1. Amin, A., Riski, R., Sutamanggala, N. R., Tinggi, S., & Farmasi, I. (2021). Antioxidant Activity of Mesocarp Extract of Watermelon (*Citrullus lanatus* (Thunb) Matsun & Nakai) Using ABTS Method Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Mesokarp Buah Semangka (*Citrullus lanatus* (Thunb) Matsun & Nakai) dengan Metode ABTS. 6(1), 1–5.
2. Amir, M. N., Sulitiani, Y., Indriani, I., Pratiwi, I., Wahyudin, E., Manggau, M. A., Sumarheni, S., & Ismail, I. (2020). Aktivitas Anti Diabetes Mellitus Tanaman Durian (*Durio zibethinus* Murr.) terhadap Kadar Glukosa Darah Puasa Mencit yang Diinduksi Aloksan. *Majalah Farmasi Dan Farmakologi*, 23(3), 75–78. <https://doi.org/10.20956/mff.v23i3.9396>
3. Andina, L., & Musfirah, Y. (2017). Total Phenolic Content of Cortex And Leaves of *Ramania* (*Bouea macrophylla* Griffith) and Antioxidant Activity Assay by DPPH Method. *Rjpbcs*, 8(1), 134–140.
4. Anusuya, N. (2013). Induced Diabetic Rats. *Int J Endocrinol Metab*, 5(6), 96–105.
5. Arnanda, Q. P., & Nuwarda, R. F. (2019). Penggunaan Radiofarmaka Teknisium-99M Dari Senyawa Glutation dan Senyawa Flavonoid Sebagai Deteksi Dini Radikal Bebas Pemicu Kanker. *Farmaka Suplemen*, 14(1), 1–15.
6. Azhar, S. F., Y, K. M., & Kodir, R. A. (2021). Pengaruh Waktu Aging dan Metode Ekstraksi terhadap Aktivitas Antioksidan Black Garlic yang Dibandingkan dengan Bawang Putih (*Allium sativum* L.). *Jurnal Riset Farmasi*, 1(1), 16–23. <https://doi.org/10.29313/jrf.v1i1.43>
7. Depkes RI. (2000). Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat. <http://kin.perpusnas.go.id/DisplayData.aspx?pld=35264&pRegionCode=UKWMS&pClientid=710>
8. Dipiro, J.T, Yee, G. ., Posey, L. ., Haines, S. ., Nolin, T. ., & Ellingrod, V. (2020). *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. 11th Edition. In McGraw-Hill Companies (11th ed.). <https://doi.org/10.1002/jppr1997274340>
9. Fitria, V., Ismail, R., & Nugraha, D. (2017). Uji Aktivitas Mukolitik Infusa Daun Karuk (*Piper Sarmentosum* Roxb. Ex. Hunter) Pada Mukus Usus Sapi Secara In Vitro. *DII Farmasi Stikes Muhammadiyah: Ciamis*, 9-11.
10. Handarni, D., Putri, S. H., & Tensiska, T. (2020). Skrining Kualitatif Fitokimia Senyawa Antibakteri pada Ekstrak Daun Jambu Biji (*Psidium guajava* L.). *Jurnal Keteknik Pertanian Tropis Dan Biosistem*, 8(2), 182–188. <https://doi.org/10.21776/ub.jkptb.2020.008.02.08>
11. IDF. (2019). IDF Diabetes Atlas Ninth edition 2019. In International Diabetes Federation.
12. Ighodaro, O. M., Adeosun, A. M., & Akinloye, O. A. (2017). Alloxan-induced diabetes, a common model for evaluating the glycemic-control potential of therapeutic compounds

- and plants extracts in experimental studies. *Medicina (Lithuania)*, 53(6), 365–374. <https://doi.org/10.1016/j.medici.2018.02.001>
13. Kemenkes RI. (2017). *Farmakope Herbal Indonesia*. <https://doi.org/10.1201/b12934-13>
 14. Kurniawati, A. (2019). Pengaruh Jenis Pelarut Pada Proses Ekstraksi Bunga Mawar Dengan Metode Maserasi Sebagai Aroma Parfum. *Journal of Creativity Student*, 2(2), 74–83. <http://journal.unnes.ac.id/nju/index.php/jcs>
 15. Lady Yunita Handoyo, D., & Pranoto, M. E. (2020). Pengaruh Variasi Suhu Pengeringan Terhadap Pembuatan Simplisia Daun Mimba (*Azadirachta Indica*). *Jurnal Farmasi Tinctura*, 1(2), 45–54. <https://doi.org/10.35316/tinctura.v1i2.988>
 16. Lairin Djala, F., Lyrawati, D., & Soeharto, S. (2016). Ekstrak Daging Putih Semangka (*Citrulus vulgaris*) Menurunkan Kolesterol Total dan Aktivitas Hidroksi-Metilglutaril-KoA Reduktase Tikus Hiperkolesterolemia. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, 29(2), 104–109. <https://doi.org/10.21776/ub.jkb.2016.029.02.2>
 17. Listiana, L., Wahlanto, P., Ramadhani, S. S., & Ismail, R. (2022). Penetapan Kadar Tanin Dalam Daun Mangkokan (*Nothopanax scutellarium* Merr) Perasan Dan Rebusan Dengan Spektrofotometer UV-Vis. *Pharmacy Genius*, 1(1), 62-73.
 18. M. Amir, R. B. (2015). Sari Buah Naga Merah (*hylocereus polyrhizus*), serta Kombinasinya yang Diinduksi Aloksan Test Of Effectiveness Of Watermelon Albedo Juice(*Citrullus lanatus*), Red Dragon FRUIT Juice (*Hylocereus polyrhizus*), and Its Combination Of Deceased Blood Sug. 33–38.
 19. Nuralifah, N., Wahyuni, W., Parawansah, P., & Dwi Shintia, U. (2019). Uji Aktivitas Antihiperlipidemia Ekstrak Etanol Daun Notika (*Arboldiodendron calosericeum* Kobuski) Terhadap Kadar Kolesterol Total Tikus (*Rattus norvegicus*) Jantan Galur Wistar. *Journal Syifa Sciences and Clinical Research*, 2(1), 1–10. <https://doi.org/10.37311/jsscr.v2i1.2704>
 20. Okesola, M. A., Ajiboye, B. O., Oyinloye, B. E., Osukoya, O. A., Owero-ozeze, O. S., I. Ekakitie, L., & Kappo, A. P. (2020). Effect of *Solanum Macrocarpon* Linn Leaf Aqueous Extract on the Brain of an Alloxan-Induced Rat Model of Diabetes. *Journal of International Medical Research*, 48(6). <https://doi.org/10.1177/0300060520922649>
 21. Rizikiyan, Y., Indriaty, S., Firmansyah, D., & Fajriyah, I. (2022). Upaya Penanaman, Pemanfaatan Serta Pembuatan Jamu Godok Dari Tanaman Obat Sambiloto Dimasa Pandemi Covid-19 Di Desa Palir Kecamatan Tengahtani Kabupaten Cirebon. *Jurnal Abdi Masyarakat Kita*, 2(1), 103–115.
 22. Salamah, Nina, Widyasari, & Erlinda. (2015). Aktivitas Antioksidan Ekstrak Metanol Daun Kelengkeng (*Euphoria longan* (L) Steud.) dengan Metode Penangkapan Radikal 2,2'-Difenil-1-Pikrilhidrazil. *Pharmaciana*, 5(1), 25–34. <https://doi.org/10.12928/pharmaciana.v5i1.2283>
 23. Saputra, N. T., Suartha, I. N., & Dharmayudha, A. A. G. O. (2018). Agen Diabetagonik Streptozotocin untuk Membuat Tikus Putih Jantan Diabetes Mellitus. *Buletin Veteriner Udayana*, 10(2), 116. <https://doi.org/10.24843/bulvet.2018.v10.i02.p02>
 24. Sayuti, K., & Yenrina, R. (2015). *Antioksidan Alami dan Sintetik* (1st ed.). Andalas University Press.
 25. Schöttker, B., Brenner, H., Jansen, E. H. J. M., Gardiner, J., Peasey, A., Kubínová, R., Pajak, A., Topor-Madry, R., Tamosiunas, A., Saum, K. U., Holleczeck, B., Pikhart, H., & Bobak, M.

- (2015). Evidence for the free radical/oxidative stress theory of ageing from the CHANCES consortium: A meta-analysis of individual participant data. *BMC Medicine*, 13(1), 1–15. <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0537-7>
26. Susilawati et al. (2016). Kajian Aktivitas Antidiabetes dari Ekstrak Etanol dan Fraksinya dari Daun Singawalang (*Petiveria alliceae* L.). 13(02), 182–191.
27. Syarifuddin, A. N., Purba, R. A., Boru Situmorang, N., & Marbun, R. A. T. (2020). Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Kemangi (*Ocimum basilicum* L.) terhadap Bakteri *Streptococcus mutans*. *Jurnal Farmasimed (Jfm)*, 2(2), 69–76. <https://doi.org/10.35451/jfm.v2i2.368>
28. Wijaya, I. I., T, H. A., & Pradana, D. A. (2014). Aktivitas Antihiperqlikemia Pemberian Bersama Ekstrak Etanol Daun Yacon (*Smallanthus Sonchifolius*) dan Daun Pahitan (*Tithonia Diversifolia*) pada Tikus Jantan GALUR WISTAR YANG DIINDUKSI ALOKSAN. Doctoral Dissertatio, Universitas Islam Indonesia, 1–8. <https://dspace.uui.ac.id/handle/123456789/7504>.
29. Yusuf, A. L., Nugraha, D., Wahianto, P., Indriastuti, M., Ismail, R., & Himah, F. A. (2022). Formulasi Dan Evaluasi Sediaan Gel Ekstrak Buah Pare (*Momordica Charantia* L.) Dengan Variasi Konsentrasi Carbopol 940. *Pharmacy Genius*, 1(1), 50-61.