

KOMBINASI EKSTRAK DAUN PEGAGAN (*Centella asiatica L.*) DENGAN OBAT ANTI DIABETIK ORAL TERHADAP PENURUNAN KADAR GLUKOSA DARAH SEWAKTU PADA MENCIT

Laeli Aminatul Hamidah^{1*}, Arief Rafsanjani¹, Puspawan Hariadi¹

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Kesehatan, Universitas Hamzanwadi

*Corresponding author: Laeli Aminatul Hamidah, email :laeliamy17@gmail.com

ABSTRAK

Diabetes Melitus adalah penyakit yang ditandai dengan konsentrasi glukosa yang tinggi di dalam darah. Penderita diabetes perlu mengkonsumsi obat untuk mengontrol konsentrasi glukosa yang tinggi dalam darah. Selain menggunakan terapi tunggal, penggunaan terapi kombinasi juga sering diterapkan oleh penderita diabetes untuk mengatur keseimbangan glukosa darah dalam tubuh, baik terapi kombinasi dari dua obat sintesis ataupun kombinasi sintesis dan obat herbal. Masyarakat percaya bahwa kombinasi obat herbal dan obat sintesis lebih baik dari pada menggunakan salah satu diantaranya. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah kombinasi ekstrak daun pegagan (*Centella asiatica L.*) dengan obat anti diabetik oral dapat memberikan efek yang lebih baik dibandingkan pemberian tunggalnya dalam menurunkan kadar glukosa darah sewaktu pada mencit. Penelitian ini bersifat eksperimental laboratorium dengan desain *pre-test and post-test with control group* menggunakan hewan uji mencit sebanyak 36 ekor yang dibagi menjadi 12 kelompok. Evaluasi pengukuran kadar glukosa darah untuk setiap kelompok mencit dilakukan sebanyak empat kali, yakni sebelum induksi aloksan (T₀), setelah induksi aloksan (T₁), hari ke 7 (T₇) dan hari ke 14 (T₁₄) setelah pemberian bahan uji. Data dianalisis secara statistik menggunakan *Statistical Product and Service Solutions* (SPSS) dengan metode uji *One way anova* dan uji *Tukey HSD*. Hasil analisis menunjukkan bahwa pemberian ADO (metformin tunggal, glibenklamid tunggal), tiga variasi ekstrak pegagan tunggal (EEP D1, EEP D2, EEP D3) ataupun kombinasi antara keduanya (KMP D1, KMP D2, KMP D3, KGP D1, KGP D2, KGP D3) mampu memberikan penurunan kadar glukosa darah sewaktu pada mencit ($p=0.00$). Dapat disimpulkan bahwa dari hasil uji tukey kelompok uji kombinasi ekstrak etanol daun pegagan+Metformin (KMP) dan Kombinasi ekstrak etanol daun pegagan+Glibenklamid (KGP) menunjukkan efek yang tidak lebih baik atau sebanding dengan kelompok uji tunggal masing-masing dalam menurunkan kadar glukosa darah sewaktu pada mencit ($p>0.05$).

Kata Kunci: Diabetes Melitus, Kombinasi Terapi, Penurunan Kadar Glukosa Darah Sewaktu.

ABSTRACT

Diabetes Mellitus is a disease characterized by high glucose concentrations in the blood. Diabetics need to take medication to control high glucose concentrations in the blood. In addition to using single therapy, the use of combination therapy is also often applied by diabetics to regulate the balance of blood glucose in the body, either combination therapy of two synthetic drugs or a combination of synthetic and herbal drugs. People believe that a combination of herbal medicine and synthetic medicine is better than using one of them. This study aims to determine whether the combination of gotu kola leaf extract (*Centella asiatica L.*) with oral anti-diabetic drugs can provide a better effect than its single administration in reducing blood glucose levels in mice. This research is an experimental laboratory with a pre-test and post-test design with a control group using 36 mice which were divided into 12 groups. Evaluation of blood glucose level measurements for each group of mice was carried out four times, namely before alloxan induction (T₀), after alloxan induction (T₁), day 7 (T₇) and day 14 (T₁₄) after administration of the test material. The data were analyzed

statistically using Statistical Product and Service Solutions (SPSS) with the One way ANOVA test method and the Tukey HSD test. The results of the analysis showed that the administration of ADO (single metformin, single glibenclamide), three variations of single gotu kola extract (EEP D1, EEP D2, EEP D3) or a combination of the two (KMP D1, KMP D2, KMP D3, KGP D1, KGP D2, KGP D3) was able to provide a decrease in blood glucose levels in mice ($p=0.00$). It can be concluded that from the Tukey test results, the combination test group of gotu kola leaf ethanol extract + metformin (KMP) and the combination of pegagan leaf ethanol extract + glibenclamide (KGP) showed no better or comparable effect to the single test group, respectively, in lowering glucose levels. blood in mice ($p>0.05$).

Keywords: Diabetes Mellitus, Combination Therapy, Decrease in Blood Glucose Levels

PENDAHULUAN

Diabetes Melitus (DM) adalah penyakit yang ditandai dengan konsentrasi glukosa yang tinggi di dalam darah. Diabetes Melitus menjadi salah satu dari empat penyakit tidak menular yang menjadi target prioritas tindak lanjut oleh para pemimpin dunia karena merupakan suatu masalah kesehatan global. Badan Kesehatan Dunia (*WHO*) memperkirakan adanya kenaikan angka penderita Diabetes Melitus pada tahun 2045 yang akan mencapai 629 juta penderita (*WHO*, 2016).

Seiring meningkatnya prevalensi DM, tentunya penggunaan obat anti diabetik juga akan semakin meningkat. Obat antidibetik oral (ADO) merupakan salah satu terapi antidiabetes untuk mengontrol kadar Glukosa darah di dalam tubuh. Berdasarkan data Diabcare Indonesia 2008 terkait dengan diabetes *management*, prevalensi penggunaan ADO tunggal sebagai terapi adalah sebanyak 81,32%. ADO yang paling sering digunakan adalah ADO golongan Biguanid 59,26% dan diikuti ADO golongan Sulfonilurea (56,58%). Glibenklamid dan metformin adalah ADO yang sering digunakan oleh penderita DM (Udayani & Meriyani, 2016)

Selain obat sintesis, obat herbal juga dipercaya sebagai terapi antidiabetes. Salah satunya adalah tanaman pegagan (*Centella asiatica* L.). Kandungan aktif dalam pegagan yang berperan dalam proses penurunan kadar glukosa darah yaitu triterpenoid. *Asiaticoside* adalah turunan triterpenoid yang mempunyai aktivitas sebagai antidiabetes (Simarmata *et al.*, 2012). Hasil uji klinis oleh Cravotto dkk.(2010) memastikan bahwa ekstrak tumbuhan *Centella asiatica* memiliki efek menguntungkan pada kondisi diabetes karena mengandung banyak sekali *asiatikosida* yang konsentrasinya dapat dideteksi dalam plasma darah

Pengobatan hiperglikemi tidak jarang menggunakan lebih dari satu obat. Pengobatan kombinasi merupakan salah satu strategi penatalaksanaan glukosa darah yang optimum, yaitu dengan menggunakan dua macam obat yang berbeda (Perkeni, 2019). Pemilihan kombinasi obat sintetik dan obat tradisional bagi sebagian orang merupakan tujuan untuk mempercepat proses pemulihan suatu penyakit. Masyarakat umum meyakini, obat herbal dapat mengurangi efek samping dari obat sintesis yang diminum secara bersamaan dapat meningkatkan efektivitas dari pengobatan (Inamdar *et al.*, 2008).

Kejadian efek samping obat yang sering terjadi untuk obat metformin diantaranya gangguan gastrointestinal seperti mual (18,52 %) dan muntah (3,70%). Efek samping yang sering terjadi untuk obat glibenklamid adalah hipoglikemi (15,79) dan pusing (5,26 %) (Joddy, 2017). Kejadian Efek samping dari penggunaan kombinasi terapi antidiabetes golongan biguanid dan sulfonilurea yang sering terjadi adalah gangguan penglihatan semenetara, asidosis laktat, gangguan di saluran cerna, hepatitis, hipersensitifitas kulit, anemia hingga penurunan kadar natrium dan serum (PIONAS BPOM, 2015). Hasil Penelitian Putri (2016) menyatakan, pasien setuju bahwa penggunaan kombinasi obat tradisional dan obat sintetik dapat memberikan manfaat untuk kesehatan pasien, mempercepat proses pemulihan penyakit, mengurangi gejala yang dirasakan pasien, kombinasi obat sintetik dan obat tradisional lebih baik daripada menggunakan salah satu diantaranya.

Ekstrak daun pegagan yang dipercaya mengandung senyawa aktif yang mampu menurunkan gula darah, maka bisa dikombinasikan dengan obat dengan obat anti diabetes oral (ADO) yakni metformin dan glibenklamid sebagai antidiabetes perlu dibuktikan efektivitasnya dengan dibandingkan antara penggunaan ADO tunggal ataupun ekstrak tunggal, sehingga dapat diketahui mana kombinasi yang mempunyai efektivitas lebih baik dalam menurunkan kadar glukosa darah sewaktu.

METODELOGI

Bahan dan Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain: Blender, pengayak mesh, corong buchner, rotary evaporator, alat-alat gelas (*pyrex*), plat tetes, mortir, stemper, pipet tetes, tabung reaksi, timbangan analitik, spuit injeksi, sonde, strip dan glucometer auto check. Bahan yang digunakan dalam penelitian ini antara lain: Alokasan, NaCl, Ekstrak daun pegagan (*Centella asiatica L.*), Etanol 70 %, Serbuk Mg, HCl pekat, H₂SO₄ pekat, FeCl₃, dan aquades.

Metode

Jenis penelitian ini adalah penelitian kuantitatif, yakni penelitian yang bersifat eksperimental pada hewan uji mencit dengan desain *pre-test and post-test with control group*.

Teknik Pengumpulan Sampel

Determinasi

Sampel yang digunakan pada penelitian ini dideterminasi dan diidentifikasi di Laboratorium Biologi Lanjut Universitas Mataram terlebih dahulu untuk memastikan bahwa benar tanaman yang digunakan adalah daun pegagan (*Centella asiatica L.*).

Preparasi Sampel

Pengumpulan bahan dilakukan pada bulan maret 2021. Sampel diambil dari area pinggir persawahan tepatnya di daerah Montong Gamang, Kopang, Lombok Tengah. Sampel yang diperoleh dibersihkan dengan air mengalir, hasil sortasi basah dan sortasi kering dikeringkan dan digiling menggunakan blender hingga diperoleh serbuk simplisia.

Ekstraksi

Pembuatan ekstrak daun pegagan dilakukan dengan menggunakan metode maserasi. Proses maserasi dilakukan dengan cara merendam serbuk simplisia sebanyak 400 gr dengan pelarut etanol 70% dengan perbandingan 1:5 selama 3x24 jam, sambil sesekali diaduk dengan tujuan agar proses penyarian zat dalam simplisia terjadi secara sempurna, kemudian filtrat cair yang telah diperoleh disaring menggunakan kertas saring dengan bantuan corong buchner, setelah itu ekstrak diuapkan menggunakan *rotary evaporation* dan dikentalkan diatas penangas air sampai berbentuk ekstrak kental.

Skrining Fitokimia

Uji Flavonoid

Pengujian flavonoid dilakukan dengan memanaskan 2 ml sampel selama kurang lebih 5 menit. Setelah pemanasan sampel ditambahkan dengan 0,1 gram logam Magnesium (Mg) dan 4-5 tetes larutan HCl pekat. Terbentuknya warna jingga menandakan adanya Flavonoid (Septyaningsih, 2010).

Uji Triterpenoid

Pengujian triterpenoid dan steroid dilakukan dengan mereaksikan 2 ml sampel dengan HCl pekat dan H₂SO₄ pekat. Adanya cincin cincin merah kecoklatan atau violet menunjukkan adanya triterpenoid, sedangkan bila muncul cincin hijau kebiruan menunjukkan adanya steroid (Marlinda et al., 2012)

Uji Tanin

Sebanyak 2 ml sampel direaksikan dengan beberapa tetes FeCl₃, sampel mengandung tanin atau bereaksi positif akan membentuk warna biru, biru-hijau, hijau kehitam atau biru-hijau dan endapan (Sa'adah, 2010).

Uji Saponin

Pada uji saponin, sebanyak 10 ml larutan sampel dikocok dan didiamkan selama 10-15 detik menit, terbentuknya busa yang stabil selama 10 menit yang tidak hilang ketika ditetesi HCl 2 N menandakan adanya senyawa saponin (Kumalasari & Sulistyani, 2011).

Teknik pengumpulan Data**Preparasi Hewan Uji**

Mencit yang digunakan sebanyak 36 ekor dibagi menjadi 12 kelompok uji, sebelum digunakan hewan uji diaklimatisasi selama satu minggu untuk menyesuaikan diri dengan lingkungan baru dan agar tidak terjadi gangguan metabolisme pada mencit.

Penginduksian Aloksan

Sebelum dilakukan perlakuan, setiap kelompok hewan uji diinduksi agen diabetagonik aloksan secara intraperitoneal dengan dosis 5,67 mg/kg BB dengan tujuan untuk membuat kadar glukosa darah hewan uji meningkat menjadi kondisi hiperglikemi. Kadar gula darah mencit tiga hari pasca induksi aloksan diperiksa kembali untuk memastikan bahwa hewan uji sudah dalam keadaan hiperglikemi.

Pengukuran Kadar Gula Darah Sewaktu

Penelitian ini dilakukan selama 14 hari dengan tujuan untuk mengetahui profil penurunan kadar glukosa darah sewaktu (KGDS) pada mencit. Mencit diberikan bahan uji melalui rute per oral dengan bantuan alat sonde. Evaluasi pengukuran kadar glukosa darah untuk setiap kelompok mencit dilakukan sebanyak empat kali, yakni sebelum induksi aloksan (T_0), setelah induksi aloksan (T_1), hari ke 7 (T_7) setelah perlakuan dan hari ke 14 (T_{14}) setelah perlakuan. Pengukuran kadar glukosa darah dilakukan dengan menggunakan alat glucometer auto check dengan cara melukai sedikit bagian ekor mencit.

Analisis Data

Data yang diperoleh dianalisis secara statistik menggunakan program *Statistical Product and Service Solutions* (SPSS). Diuji sebaran datanya dengan uji *Homogeneity of Variances*. Selanjutnya untuk mengetahui ada tidaknya efek pada perlakuan diuji dengan *Oneway ANOVA (Analysis Of Variance)*, yang dilanjutkan dengan uji Tukey pada taraf kepercayaan 95%. Nilai signifikansi kurang dari 0,05 mengindikasikan adanya perbedaan yang bermakna. (Melda & Luliana, 2015).

HASIL DAN PEMBAHASAN**Hasil****Determinasi**

Hasil determinasi menunjukkan bahwa benar tanaman yang digunakan adalah tanaman pegagan dengan nama latin (*Centella asiatica* L. Urb.).

Preparasi Sampel

Berat basah awal pegagan yang didapatkan adalah 6 kg. Hasil sortasi basah dan sortasi kering yang diperoleh sebanyak 3 kg. Simplisia kering yang diperoleh sebanyak 400 gr dengan kadar air sebesar 7,5%.

Ekstraksi

Dari proses ekstraksi menggunakan pelarut etanol 70% yang telah dilakukan, diperoleh ekstrak kental berwarna hijau kecoklatan, berbau khas sebanyak 45 gr dengan persentase rendemen sebesar 11,25%. Total Ekstrak kental yang didapatkan sebanyak 45 gram dengan presentase rendemen sebesar 11,25%.

Skrining fitokimia

Hasil skrining fitokimia menunjukkan bahwa senyawa metabolit sekunder atau zat aktif yang terdapat pada Daun Pegagan (*Centella asiatica* L.) diantaranya adalah flavonoid, triterpenoid, tanin dan saponin seperti yang tertera pada Tabel 4.1

Tabel 1. Hasil skrining fitokimia ekstrak daun pegagan

Senyawa Kimia	Hasil Pengamatan yang diperoleh	Hasil Identifikasi	Keterangan
Flavonoid	Larutan berwarna jingga	(+)	Positif Flavonoid
Triterpenoid	Cincin merah kecoklatan	(+)	Positif Triterpenoid
Saponin	Buih busa stabil	(+)	Positif Saponin
Tanin	Larutan berwarna hijau kehitaman	(+)	Positif Tanin

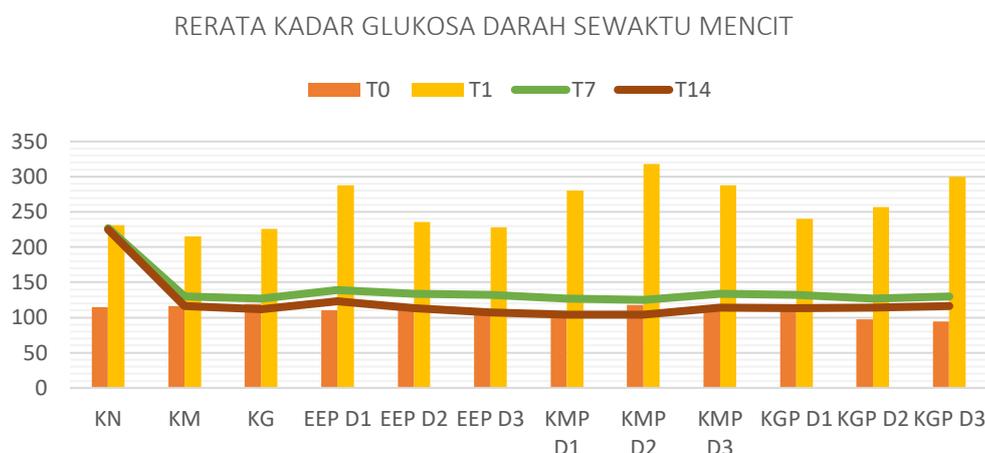
Tabel 2. Rerata Kadar Gula Darah Sewaktu (KGDS) Mencit

Kelompok Perlakuan	Rerata Kadar Glukosa Darah Sewaktu (mg/dL)			
	Pre-aloxan (T ₀)	Post-aloxan (T ₁)	D-7 (T ₇)	D-14 (T ₁₄)
KN	115	231	227	225
KM	116	215	128	116
KG	119	226	127	111
EEP D1	110	288	139	123
EEP D2	118	236	134	113
EEP D3	109	228	112	107
KMP D1	107	280	127	104
KMP D2	118	318	125	106
KMP D3	113	288	134	114
KGP D1	112	240	132	107
KGP D2	97	257	126	110
KGP D3	94	300	130	116

Keterangan :

- KN : Kontrol Negatif yang diinduksi Aloksan 5,67 mg/kg BB
- KM : Kontrol Metformin dosis 1,75 mg/kg BB
- KG : Kontrol Glibenklamid dosis 0,0175 mg/kg BB
- EEP D1 : Ekstrak Etanol Pegagan dosis I 56,7 mg /kg BB
- EEP D2 : Ekstrak Etanol Pegagan dosis II 113,4 mg /kg BB
- EEP D3 : Ekstrak Etanol Pegagan dosis III 121,1 mg /kg BB
- KMP D1 : Kombinasi Ekstrak Etanol Pegagan dosis I 56,7 mg /kg BB + Metformin 1,75 mg/kg BB
- KMP D2 : Kombinasi Ekstrak Etanol Pegagan dosis I 113,4 mg /kg BB + Metformin 1,75 mg/kg BB
- KMP D3 : Kombinasi Ekstrak Etanol Pegagan dosis I 121,1 mg /kg BB + Metformin 1,75 mg/kg BB
- KGP D1 : Kombinasi Ekstrak Etanol Pegagan dosis I 56,7 mg /kg BB + Glibenklamid 0,0175 mg/kg BB
- KGP D2 : Kombinasi Ekstrak Etanol Pegagan dosis I 113,4 mg /kg BB + Glibenklamid 0,0175 mg/kg BB
- KGP D3 : Kombinasi Ekstrak Etanol Pegagan dosis I 121,1 mg /kg BB + Glibenklamid 0,0175 mg/kg BB
- Pre-alox : Sebelum induksi aloksan (T₀)
- Post-alox : Setelah induksi aloksan (T₁)

D-7 : Hari ke 7 setelah pemberian bahan uji (T₇)
 D-14 : Hari ke 14 setelah pemberian bahan uji (T₁₄)



Gambar 1. Grafik Rerata Kadar Glukosa Darah Sewaktu *pre test* dan *post test*

Penginduksian Aloksan

Berdasarkan tabel 2. dan Gambar 1. Hasil rata-rata kadar glukosa darah mencit dari semua perlakuan sebelum induksi aloksan masih dibawah 200 mg/dL. Rerata Kadar Gula Darah Sewaktu (KGDS) mencit sebelum induksi berkisar antara 94-119 mg/dL, ini menunjukkan bahwa kadar glukosa mencit sebelum diinduksi aloksan masih dalam keadaan normal. Hasil pengukuran kadar glukosa darah pasca induksi aloksan dosis 5,67 mg/kg BB memperlihatkan terjadinya peningkatan kadar glukosa darah yang mengalami kenaikan berkisar antara 215-318 mg/dL.

Pengukuran Kadar Gula Darah Sewaktu

Hasil analisis statistik *One-Way ANOVA* untuk pengukuran KGDS kelompok kontrol positif dan kontrol uji pada hari ke-7 dan ke-14 menunjukkan adanya penurunan kadar glukosa darah sewaktu ($p=0.000$) secara bertahap. Berdasarkan tabel 2, kadar glukosa darah pasca 7 hari perlakuan (T₇) berkisar antara 112-227 mg/dL dan glukosa darah pasca 14 hari perlakuan (T₁₄) berkisar antara 104-225 mg/dL.

Hasil uji *Post hoc Test Tukey HSD* untuk data rerata KGDS masing-masing kelompok pada T₇ dan T₁₄ pasca pemberian bahan uji menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan ($p=0.000$) antara masing-masing kelompok kontrol positif (KM, KP, EEP D1, EEP D2, EEP D3) dan masing-masing kelompok uji (KMP D1, KMP D2, KMP D3, KGP D1, KGP D2, KGP D3) dengan kelompok kontrol negatif (KN), artinya kelompok kontrol positif dan kelompok uji lebih baik dalam menurunkan kadar glukosa darah mencit dari kelompok kontrol negatif yang hanya diinduksi aloksan.

Hasil uji juga menunjukkan tidak adanya perbedaan yang signifikan ($p>0.05$) antara masing-masing kelompok kontrol positif (KM, KP, EEP D1, EEP D2, EEP D3) dengan masing-masing kelompok uji (KMP D1, KMP D2, KMP D3, KGP D1, KGP D2, KGP D3). Hal tersebut menunjukkan bahwa masing-masing 5 kelompok kontrol positif dengan masing-masing 6 kelompok uji mempunyai efek yang sebanding dalam menurunkan KGDS pada mencit..

Pembahasan

Determinasi

Sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah tanaman Pegagan (*Centella asiatica L.*) yang telah dideterminasi dan diidentifikasi di Laboratorium Biologi Lanjut Universitas Mataram. Determinasi bertujuan untuk memastikan bahwa benar tanaman yang digunakan adalah daun pegagan (*Centella asiatica L.*).

Preparasi Sampel

Sampel yang digunakan diperoleh dari area pinggir persawahan tepatnya di daerah Montong Gamang, Kopang, Lombok Tengah dengan berat pegagan basah 6 kg. Sampel diambil pada satu wilayah guna menghindari variasi kandungan aktifnya. Proses preparasi dimulai dengan melakukan pencucian sampel untuk menghilangkan kotoran yang berupa tanah atau debu yang dapat mengganggu proses ekstraksi. Daun Pegagan dicuci dan dipisahkan dari bagian tanaman lainnya guna mempercepat proses pengeringan dan mempermudah proses penghalusan. Pengeringan dilakukan dengan bantuan sinar matahari, dimana simplisia yang dikeringkan dilapisi dengan kain hitam yang berfungsi untuk menghindari simplisia secara langsung dari sinar matahari yang dapat merusak kandungan aktif simplisia (Marjoni, 2016).

Sampel kering yang didapatkan berwarna hijau kecoklatan, sampel tersebut dihaluskan kemudian diayak menggunakan ayakan 60 mesh sebanyak 400 gr. Penghalusan berfungsi untuk memperbesar luas permukaan sampel sehingga interaksi antara sampel dan pelarut dapat maksimal. Pengayakan dilakukan untuk menyamakan ukuran serbuk sehingga memaksimalkan kelarutan dalam pelarut ketika ekstraksi.

Ekstraksi

Metode ekstraksi yang digunakan pada penelitian ini adalah metode maserasi. Dari proses ekstraksi menggunakan pelarut etanol 70% yang telah dilakukan, diperoleh ekstrak kental berwarna hijau kecoklatan, berbau khas sebanyak 45 gr dengan persentase rendemen sebesar 11,25%. Hasil tersebut sudah sesuai dengan acuan FHI (2009) yang menyatakan identitas ekstrak daun pegagan mempunyai konsistensi yang kental, berbau khas, berwarna hijau kecoklatan dan memiliki rasa khelat. Total Ekstrak kental yang didapatkan sebanyak 45 gram dengan presentase rendemen sebesar 11,25%. Persentase rendemen yang diperoleh sudah memenuhi syarat yang ditetapkan oleh Farmakope Herbal Indonesia (FHI) (2009) yakni rendemen tidak kurang dari 7,2%

Skrining Fitokimia

Skrining fitokimia bertujuan untuk mengetahui golongan senyawa yang terkandung pada ekstrak etanol daun pegagan (*Centella asiatica L.*). Hasil skrining fitokimia menunjukkan bahwa senyawa metabolit sekunder atau zat aktif yang terdapat pada daun pegagan (*Centella asiatica L.*) diantaranya adalah flavonoid, triterpenoid, tanin dan saponin. Hasil penelitian ini sesuai dengan hasil penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Sutardi (2017).

Pada uji flavonoid dilakukan dengan menambahkan HCl dan serbuk Mg pada ekstrak, hasil menunjukkan adanya senyawa flavonoid dimana sampel menimbulkan warna kuning orange positif akibat dari reduksi oleh asam klorida pekat dan magnesium. (Septyaningsih, 2010).

Pada uji terpenoid dilakukan dengan mereaksikan 2 ml sampel dengan HCl pekat dan H₂SO₄, hasil menunjukkan terbentuknya cincin cincin merah kecoklatan atau violet menunjukkan adanya triterpenoid. Hal tersebut terjadi akibat dari kemampuan senyawa terpenoid membentuk warna oleh H₂SO₄ pekat dalam pelarut asam klorida. (Marlinda *et al.*, 2012).

Pada uji saponin, hasil menunjukkan terbentuknya buih atau busa yang mantap. Busa yang stabil disebabkan karena pada senyawa saponin terdapat gugus hidrofil yang berikatan dengan air sedangkan gugus hidrofob mengikat oksigen diudara (Sa'adah, 2010).

Hasil uji tanin menunjukkan hasil yang positif dengan terbentuknya warna hitam kuat. Perubahan warna disebabkan oleh reaksi penambahan FeCl₃ yang bereaksi dengan salah satu gugus hidroksil yang ada pada senyawa tanin (Kumalasari & Sulistyani, 2011).

Penginduksian Aloksan

Berdasarkan tabel 2. dan Gambar 1. hasil rata-rata kadar glukosa darah mencit dari semua perlakuan pasca induksi aloksan dosis 5,67 mg/kg BB memperlihatkan terjadinya peningkatan kadar glukosa darah. Keadaan ini sesuai dengan kriteria penegakan diagnosis DM yaitu kadar glukosa darah sewaktu dalam plasma ≥ 200 mg/dL (Perkeni, 2015). Hal tersebut juga sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Utami (2019) dan Tulung *et al.*, (2021) dimana rata-rata kadar glukosa darah hewan uji mencit mengalami kenaikan menjadi lebih tinggi dari rata-rata kadar glukosa awal sebelum induksi aloksan. Aloksan bekerja dengan menghambat enzim glukokinase yang berperan dalam proses sekresi insulin, disamping itu aloksan juga merupakan agen diabetogenik yang mudah

ditemukan dan mempunyai harga yang cukup murah dibandingkan agen diabetogenik lainnya (Lenzen, 2007).

Pengukuran Kadar Gula Darah Sewaktu.

Hasil analisis statistik *One-Way ANOVA* untuk rerata kadar gula darah setelah pemberian bahan uji (*post test*) menyatakan adanya penurunan kadar gula darah sewaktu ($p=0.000$), hal ini menunjukkan bahwa pemberian ADO (metformin tunggal, glibenklamid tunggal), tiga variasi ekstrak pegagan tunggal (EEP D1, EEP D2, EEP D3) ataupun kombinasi antara keduanya (KMP D1, KMP D2, KMP D3, KGP D1, KGP D2, KGP D3) mampu memberikan pengaruh terhadap penurunan kadar glukosa darah sewaktu pada hewan uji, sedangkan kelompok kontrol negatif yang hanya diinduksi aloksan masih mengalami hiperglikemia, tidak mengalami penurunan seperti pada kelompok uji lainnya yang diberi bahan uji.

Hasil pengukuran rerata KGDS pada kelompok kontrol metformin menunjukkan adanya penurunan (Gambar 1). Hal tersebut sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Azis (2021) dimana kadar gula darah mencit yang diberi metformin mengalami penurunan, hasil pengukuran pada tabel 4.2 juga menunjukkan hal yang sama pada kelompok kontrol glibenklamid, KGDS mencit mengalami penurunan yang nyata dan hal tersebut sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Adriansyah et al.,(2020) dimana pemberian glibenklamid mampu menurunkan glukosa darah pada mencit. Pada kelompok kontrol positif pemberian tiga variasi dosis ekstrak pegagan juga menunjukkan penurunan yang bermakna, dimana hasil pengukuran pada tabel 4.2 dimana hasil ekstrak pegagan memiliki rerata kadar glukosa darah yang lebih rendah dari kelompok kontrol negatif yang diberi aloksan. Hal tersebut sejalan dengan hasil penelitian Tulung et al., (2021) yang menunjukkan bahwa ekstrak daun pegagan memiliki efektifitas dalam menurunkan kadar glukosa darah.

Hasil uji lanjutan *Tukey HSD* menunjukkan pemberian ekstrak pegagan tunggal, obat antidiabetik oral tunggal ataupun pemberian antara keduanya memberikan hasil yang tidak berbeda signifikan ($p>0.05$) dan memberikan perbedaan yang signifikan dengan kontrol aloksan ($p<0.05$).

Efek Kombinasi ADO (Metformin, Glibenklamid) dan Ekstrak Pegagan (*Centella asiatica* L.)

Data hasil uji tukey KGDS untuk T_7 dan T_{14} antara masing-masing kelompok kombinasi (KMP D1, KMP D2, KMP D3) dengan masing-masing kelompok ekstrak etanol pegagan tunggal (EEP D1, EEP D2, EEP D3) ataupun kelompok metformin tunggal (KM) menunjukkan hasil yang tidak berbeda signifikan ($p>0.05$), artinya efek pemberian kombinasi antara ekstrak pegagan dan metformin tidak lebih baik atau sebanding dengan pemberian tunggal metformin atau tunggal ekstrak pegagan dalam menurunkan kadar glukosa darah sewaktu pada mencit.

Hasil uji yang sama juga ditunjukkan oleh kelompok kombinasi ekstrak pegagan dengan glibenklamid pada T_7 dan T_{14} , antara kelompok kombinasi (KGP D1, KGP D2, KGP D3) dengan kelompok ekstrak etanol pegagan tunggal (EEP D1, EEP D2, EEP D3) ataupun kelompok glibenklamid tunggal (KG) tidak menunjukkan hasil yang berbeda signifikan ($p>0.05$), artinya efek pemberian kombinasi antara ekstrak pegagan dan glibenklamid tidak lebih baik atau sebanding dengan dengan masing-masing kelompok tunggal glibenklamid dan tunggal ekstrak pegagan dalam menurunkan kadar glukosa darah sewaktu pada mencit.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang diperoleh, maka kesimpulan yang dapat diambil adalah kombinasi ekstrak daun pegagan dengan ADO (metformin, glibeklamid) mempunyai efek yang tidak lebih baik atau sebanding dengan pemberian tunggal ADO (metformin, glibenklamid) dan/atau pemberian tunggal ekstrak pegagan dalam menurunkan kadar glukosa drah sewaktu pada mencit.

UCAPAN TERIMAKASIH

Ucapan terimakasih diberikan kepada dosen pembimbing I dan dosen pembimbing II yang telah membimbing dalam penyusunan artikel ini, Laboratorium Farmasi Fakultas Kesehatan Universitas Hamzanwadi yang telah memberikan tempat untuk penelitian, sehingga dapat menghasilkan hasil yang bermanfaat untuk masyarakat.

DAFTAR PUSTAKA

- Adriansyah, I., Handito, D., & Widyasari, R. (2020). Efektivitas Bubuk Kopi Robusta Fungsional Difortifikasi Bubuk Daun Kersen Terhadap Penurunan Kadar Gula Darah Mencit Diabetes. *Pro Food*, 6(1). <https://doi.org/10.29303/profood.v6i1.131>
- Azis, A. (2021). Uji Efektivitas Penurunan Gula Darah Ekstrak Etanol Daun Asam Jawa (*Tamarindus indica* L) Terhadap Mencit (*Mus musculus*). *Jurnal Kesehatan Yamasi*, 5(2), 1–7. <http://jurnal.yamasi.ac.id/index.php/Jurkes/article/view/154>
- Gohil, K. J., & Patel, J. A. (2007). Herb-drug interactions: A review and study based on assessment of clinical case reports in literature. In *Indian Journal of Pharmacology* (Vol. 39, Issue 3). <https://doi.org/10.4103/0253-7613.33432>
- Inamdar, N., Edalat, S., Kotwal, V., & Pawar, S. (2008). Herbal drugs in milieu of modern drugs. *International Journal of Green Pharmacy*, 2(1). <https://doi.org/10.4103/0973-8258.39154>
- Joddy Utama Putra, R., Achmad, A., & Rachma Pramestutie, H. (2017). Kejadian Efek Samping Potensial Terapi Obat Anti Diabetes Pada Pasien Diabetes Melitus Berdasarkan Algoritme Naranjo. *Pharmaceutical Journal of Indonesia*, 2(2). <https://doi.org/10.21776/ub.pji.2017.002.02.3>
- Katzung, B. G. (2012). Farmakologi Dasar dan Klinik Edisi 10. In *Farmakologi Dasar dan Klinik Edisi 10*.
- Kumalasari, E., & Sulistyani, N. (2011). Aktivitas Antifungi Batang Binahong (*Anredera cordifolia* (Tenore) Steen.) terhadap *Candida albicans* serta Skrining Fitokimia. *Jurnal Ilmiah Kefarmasian*, 1(2).
- Kurniawati, L., Ningsih, D., & Nopiyanti, V. (2014). Aktivitas Antihiperqlikemik Kombinasi Ekstrak Etanol Daun Yakon (*Smallanthus sonchifolius*) dan Metformin pada Mencit yang Diinduksi Aloksan. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 11(2).
- Marjoni, M. R. (2016). Dasar-Dasar Fitokimia Untuk Diploma III Farmasi. In *Dasar-Dasar Fitokimia Untuk Diploma III Farmasi*.
- Marlinda, M., Sangi, M. S., & Wuntu, A. D. (2012). Analisis Senyawa Metabolit Sekunder dan Uji Toksisitas Ekstrak Etanol Biji Buah Alpukat (*Persea americana* Mill.). *Jurnal MIPA*, 1(1), 24. <https://doi.org/10.35799/jm.1.1.2012.427>
- Melda, M. E., & Luliana, S. R. S. (2015). Uji Aktivitas Krim Ekstrak Metanol Bunga Rosella (*Hibiscus Sabdariffa*) Sebagai Tabir Surya. Program Studi Farmasi Universitas Tanjungpura.
- Novrial, D., Sulisty, H., & Setiawati. (2013). Comparison of Antidiabetic Effects of Honey, Glibenclamide, Metformin and Their Combination In The Streptozotocin Induced Diabetics Rat. *Seminar Nasional Kesehatan Jurusan Kesehatan Masyarakat FKIK UNSOED*.
- Perkeni. (2015). Panduan Penatalaksanaan DM Tipe 2 pada Individu Dewasa. *Panduan Penatalaksanaan DM Tipe 2 Pada Individu Dewasa Di Bulan Ramadan*.
- PERKENI. (2019). Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia 2019. In *Perkumpulan Endokrinologi Indonesia*.
- Sa'adah, L. (2010). Isolasi dan Identifikasi Senyawa Tanin dari Daun Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.). *Skripsi*, 7(2).
- Sangi, M., Runtuwene, M. R. J., Simbala, H. E. I., & Makang, V. M. A. (2008). Analisis Fitokimia Tumbuhan Obat di Kabupaten Minahasa Utara. *Chem. Prog 1 (1)*: 47–53.
- Septyaningsih, D. (2010). Isolasi Dan Identifikasi Komponen Utama Ekstrak Biji Buah Merah (*Pandanus conoideus* Lamk .). *Fakultas Mtematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam UNS*, 12.
- Simarmata, Y. B. C., Saragih, A., & Bahri, D. S. (2012). Efek Hipourikemia Ekstrak Daun Sidaguri (*Sida Rhombifolia* L) Pada Mencit Jantan Hipouricemia Effect of the Sidaguri Leaves Extract (*Sida Rhombifolia* L) To Male Mice. *Journal of Pharmaceutics and Pharmacology*, 1(1), 21–28.
- Sutardi, S. (2017). Kandungan Bahan Aktif Tanaman Pegagan dan Khasiatnya untuk Meningkatkan Sistem Imun Tubuh. *Jurnal Penelitian Dan Pengembangan Pertanian*. <https://doi.org/10.21082/jp3.v35n3.2016.p121-130>
- Tulung, G. L., Bodhi, W., & Siampa, J. P. (2021). Uji Efektivitas Ekstrak Etanol Daun Pegagan (*Centella Asiatica* (L.) Urban) Sebagai Antidiabetes Terhadap Tikus Putih Jantan (*Rattus Norvegicus*) Yang Diinduksi Aloksan. *PHARMACON*, 10(1).

<https://doi.org/10.35799/pha.10.2021.32767>

- Udayani, N. N. W., & Meriyani, H. (2016). Perbedaan Efektivitas Penggunaan Obat Antidiabetik Oral Tunggal Dengan Kombinasi Pada Pasien Dm Tipe 2 Di Upt. Puskesmas Dawan Ii Kabupaten Klungkung Periode November 2015-Pebruari 2016. *Jurnal Ilmiah Medicamento*, 2(2). <https://doi.org/10.36733/medicamento.v2i2.1096>
- Utami, I. K. (2019). Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Etanol Propolis Pada Mencit Putih Jantan Galur Balb /c Dengan Induksi Aloksan. *Farmakologika : Jurnal Farmasi*, 16(02), 193–201. <http://www.jfarma.org/index.php/farmakologika/article/view/311>
- WHO (2016). World Health Day 2016: Beat diabetes. *Http://Www.Who.Int/Campaigns/World-Health-Day/2016/En/*.
- Yetrie, Y. D. (2013). Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Etanol Akar Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) Terhadap Tikus Putih Jantan. 2013;53(9):1689–99. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 53(9), 1689–1699.
- Yuniarto, P. F., & C, H. A. (2018). Uji Aktivitas Kombinasi Infusa Daun Talok-Glibenklamida Dan Infusa Daun Talok-Metformin Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Pada Tikus Wistar Jantan. *Java Health Journal*, 5(1). <https://doi.org/10.1210/JHJ.V5I1.321>