

## EFEKTIVITAS EKSTRAK DAUN SIRSAK (*Annona muricata*) TERHADAP KADAR MALONDIALDEHID HEPAR TIKUS DIABETIK SETELAH DIINDUKSI ALOKSAN

### EFFECTIVENESS OF SOURSOP LEAF EXTRACT (*Annona muricata*) ON LIVER MALONDIALDEHYDE LEVELS IN ALLOXAN-INDUCED DIABETIC RATS

Retno Yulianti<sup>1</sup>, Lina Adilla<sup>2</sup>, Imam Prabowo<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Laboratorium Patologi Anatomi, Jurusan Kedokteran Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta, Jakarta

<sup>2</sup> Mahasiswa Program Studi Sarjana, Fakultas Kedokteran, Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta, Jakarta

<sup>3</sup> Laboratorium Farmasi, Jurusan Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta, Jakarta

Naskah diterima tanggal 1 Oktober 2019

#### ABSTRACT

*Uncontrolled hyperglycemic triggers the formation of excess reactive oxygen species (ROS) in the body, causing fat peroxidation in cell membranes. The regulation of the amount of ROS can be measured through malondialdehyde levels. The purpose of this study was to determine the effectiveness of Soursop Leaf Extract (SLE) on levels of liver Malondialdehyde in diabetic rats. Thirty male Wistar white rats were grouped into (K1) standard feed and aquades, (K2) high-fat feed and vitamin E  $\alpha$ -tokoferol 150 IU/kgBW/day, and groups using high-fat feed with three doses of SLE 75 mg/kgBW/day (K3), 150 mg/kgBW/day (K4), and 300 mg/kgBW/day (K5). Soursop leaf extract was given for 21 days after the 3rd day of alloxan induction and high-fat feed for 5 weeks. Data was analyzed with One Way ANOVA test and Post Hoc Least Significant Differences test. The results showed that in the K4 treatment group compared to the K3, K5 treatment groups and the K2 control group showed decrease in fasting blood sugar levels (131.1 mg/dL) and a decreased levels of Malondialdehyde (0.35796 nm/mL) which were better. The conclusion of this study is that soursop leaf extract effective to reduce Malondialdehyde levels with optimum dose 150 mg/kgBB/day.*

**Keywords:** *Annona muricata*, diabetic, malondialdehyde

#### ABSTRAK

Hiperglikemik yang tidak terkontrol memicu pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) yang berlebih di dalam tubuh sehingga menyebabkan peroksidasi lemak pada membran sel. Regulasi jumlah ROS dapat diukur melalui kadar malondialdehid. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui efektivitas ekstrak daun sirsak (EDS) terhadap kadar Malondialdehid hepar tikus diabetik. Sebanyak 30 ekor tikus putih jantan galur Wistar dikelompokkan menjadi (K1) pakan standar dan aquades, (K2) pakan tinggi lemak dan vitamin E  $\alpha$ -tokoferol 150 IU/kgBB/hari, dan kelompok yang menggunakan pakan tinggi lemak dengan tiga dosis EDS 75 mg/kgBB/hari (K3), 150 mg/kgBB/hari (K4), dan 300 mg/kgBB/hari (K5). Ekstrak daun sirsak diberikan selama 21 hari setelah hari ke-3 induksi aloksan dan pakan tinggi lemak selama 5 minggu. Analisis data menggunakan uji *One Way ANOVA* dan dilanjutkan dengan uji *Post Hoc Least Significant Differences*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada kelompok perlakuan K4 dibandingkan kelompok perlakuan K3, K5 dan kelompok kontrol K2 menunjukkan penurunan kadar gula darah puasa (131,1 mg/dL) dan kadar Malondialdehid (0.35796 nm/mL) yang lebih baik. Kesimpulan penelitian ini bahwa ekstrak daun sirsak efektivitas menurunkan kadar Malondialdehid dengan dosis optimal 150 mg/kgBB/hari.

**Kata Kunci:** *Annona muricata*, diabetes, malondialdehid

#### PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) adalah suatu penyakit dengan tanda hiperglikemia karena gangguan sekresi insulin, gangguan kerja insulin maupun keduanya (Janitra, F.E dan Sandika, D 2018). Menurut World Health Organization (WHO) tahun 2016 bahwa sekitar 422 juta orang

penyandang DM di dunia ber usia di atas 18 tahun. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan tahun 2013 menyatakan bahwa 6.9% penduduk di Indonesia penyandang DM berusia di atas 15 tahun. Angka kejadian DM diperkirakan akan meningkat, WHO memperkirakan jumlah penyandang DM di negara Indonesia akan meningkat menjadi kurang lebih 21,3 juta di tahun 2030 dari 8,4 juta di tahun 2000, sedangkan International Diabetes Federation (IDF)

Alamat korespondensi:

[retno.yulianti@upnvj.ac.id](mailto:retno.yulianti@upnvj.ac.id)

memperkirakan jumlah penderita DM akan meningkat di negara Indonesia menjadi 14,1 juta di tahun 2035 (PERKENI, 2015).

Peningkatan kejadian DM ini kemungkinan akan diikuti dengan meningkatnya kejadian komplikasi kronik DM baik makro maupun mikrovaskular seperti terjadinya penyumbatan pembuluh darah karena adanya perubahan pada sistem vaskular akibat hiperglikemia sehingga terjadi aterosklerosis. Perubahan ini disebabkan oleh radikal bebas yang dipicu oleh keadaan hiperglikemia yang selanjutnya mempercepat terjadinya stres oksidatif (Zatalia and Sanusi, 2013).

Stres oksidatif terjadi jika terdapat peningkatan pembentukan radikal bebas dan penurunan sistem penetralan dan pembuangan radikal bebas (Zatalia and Sanusi, 2013). Radikal bebas diketahui dapat bereaksi dengan sel dan menyebabkan kerusakan sel (Kisaoglu et al., 2013). Pada pasien DM, organ hati rentan mengalami kerusakan karena hati merupakan organ yang penting dalam homeostasis kadar gula darah, selain itu hiperglikemia dapat menyebabkan ketidak-seimbangan reaksi oksidasi dan reduksi di hepatosit (Lailatul Fitria, Lyrawati and Handaru, 2015). Reactive Oxygen Species (ROS) dihasilkan pada saat terjadinya metabolisme oksidatif. dalam tubuh seperti proses oksidasi sehingga terbentuk poly unsaturated fatty acid yang menyebabkan terjadinya peroksidasi lemak dan akhirnya terjadi degradasi lemak sehingga terbentuk berbagai produk, salah satunya adalah malondialdehid (MDA) (Marks, Marks and Smith, 2015) yang digunakan sebagai penanda tingkat stres oksidatif (Kalaivanam KN, Dharmalingram M, 2006).

Stres oksidatif terjadi apabila kecepatan pembentukan ROS melebihi kemampuan sel untuk menyingkirkannya karena sel memiliki mekanisme untuk melindungi diri dari ROS yaitu dengan enzim antioksidan. Antioksidan dapat ditemukan pada vitamin seperti vitamin C dan vitamin E (Marks, Marks and Smith, 2015). Selain dari vitamin, antioksidan dapat pula ditemukan pada tanaman salah satunya pada tanaman sirsak. Daun sirsak diketahui memiliki potensi sebagai antioksidan sehingga dimanfaatkan sebagai tanaman herbal oleh beberapa peneliti (Nunung Kurniasih, 2015).

Banyaknya efek samping yang ditimbulkan oleh penggunaan obat anti diabetes seperti hipoglikemia dan mahalnya pengobatan DM menyebabkan penurunan kepatuhan pasien dalam meminum obatnya (Rasdianah et al., 2016). Kini banyak peneliti yang tertarik untuk mengetahui potensi daun sirsak sebagai obat anti diabetes herbal. Pada penelitian yang dilakukan oleh (Florence et al., 2014) diketahui bahwa

ekstrak air daun sirsak dosis 100 mg/ kgBB dan 200 mg/KgBB mampu menurunkan MDA hepar tikus setelah diinduksi perlakuan selama 28 hari. Pada penelitian lainnya diketahui bahwa ekstrak daun sirsak dengan dosis 100 mg/kgBB/hari dalam 4 minggu mampu menurunkan kadar MDA hati tikus diabetik yang diinduksi streptozotisin (Adewole and Ojewole, 2009).

Berdasarkan hal tersebut, kami ingin mengetahui potensi ekstrak daun sirsak dengan modifikasi dosis dari penelitian tersebut yaitu menjadi 75 mg/kgBB/hari, 150 mg/kgBB/hari, dan 300 mg/kgBB/hari serta lama pemberian 21 hari terhadap kadar MDA hati pada tikus model diabetik yang diinduksi aloksan.

## METODE PENELITIAN

### Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah: spektrofotometer (spectrumlab 22 pc®), sentrifugator (Sorvall pico®) dan glukometer (easytouch®).

### Bahan

Bahan ekstrak tanaman yang digunakan dalam penelitian ini adalah ekstrak daun sirsak (*Annona muricata Linn.*) yang didapatkan dari ITB dan memiliki sertifikat pengujian fitokimia No.Adm.: 513/T/LAB/VIII/18 yang diperoleh dari Balai Penelitian Tanaman Rempah dan Obat (BALITRO), Jln.Tentara Pelajar 15A Bogor, Jawa Barat. Jenis ekstraksi yang digunakan adalah maserasi dengan pelarut etanol 96%. Dosis ekstrak yang dipakai 75 mg/ kgBB/hari, 150 mg/kgBB/ hari, 300 mg/kgBB/ hari. Selain itu digunakan antioksidan yang berasal dari vitamin E d- $\alpha$ -tokoferol (Natur E Darya-Varia®) dengan dosis 150 IU/kgBB/hari (Putra et al., 2018).

Hewan uji yang digunakan adalah tikus putih (*Rattus norvegicus L.*) jantan galur Wistar dengan berat badan 150-200 gram umur 2-3 bulan. Tikus diperoleh dari dari Laboratorium dan Teknologi Pusat Penelitian Antar Universitas Ilmu Hayati (PPAU-IH), ITB, Jl Ganeca no.10 Lb.Siliwangi Bandung, Jawa Barat 40132. Jumlah tikus yang digunakan sebanyak 25 ekor dan diadaptasikan selama satu minggu sebelum percobaan dilakukan di Laboratorium Farmakologi dan Terapi Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran, Bandung.

Sebagai penginduksi diabetes digunakan aloksan (Aldrich®) dengan dosis 125 mg/kgBB yang diberikan intraperitoneal (Bakti Gumelar, R.A. Retno Ekowati, 2017). Bahan kimia yang digunakan larutan *Tri Chroloacetic Acid* (TCA) 20% dan larutan Tiobarbiturat Na 0.67%.

Pakan tinggi lemak yang diberikan selama percobaan mengandung 16 butir telur bebek, 2,5 kg terigu,  $\frac{3}{4}$  kg minyak kelapa, dan 1 kg lemak kambing.

## Metode

Langkah-langkah kerja yang dilakukan dalam penelitian ini sebagai berikut:

1. Pemeriksaan karakteristik ekstrak yang meliputi identifikasi kandungan kimia ekstrak yaitu alkaloid, saponin, tanin, fenolik, flavonoid, triterpenoid, steroid dan glikosida.
2. Pembuatan larutan ekstrak daun sirsak dibuat dari ekstrak kental ditimbang sesuai dosis masing-masing kelompok kemudian dilarutkan dengan CMC Na1%, sedangkan larutan vitamin E dengan aquades.
3. Rancangan penelitian hewan uji untuk tiap kelompok dihitung berdasarkan rumus Frederer yaitu  $(t-1) (n-1) \geq 15$ ,  $t$  menunjukkan jumlah perlakuan dan  $n$  adalah jumlah pengulangan (Satrosupadi, 2000). Hewan uji dikelompokkan secara acak dan dibagi dalam 5 kelompok masing-masing 5 ekor, dengan 5 pengulangan.

Pemberian perlakuan tersebut yaitu: kelompok kontrol negatif/normal (K1) tikus diberi pakan standar dan aquades; kelompok kontrol positif (K2) tikus diberikan pakan tinggi lemak, aloksan 125 mg/kgBB dan vitamin E  $\alpha$ -tokoferol 150 IU/kgBB/ hari; kelompok perlakuan terdiri dari tikus yang diberikan pakan tinggi lemak, aloksan 125 mg/kgBB dan ekstrak daun sirsak 75 mg/kgBB/hari (K3), tikus yang diberikan pakan tinggi lemak, aloksan 125 mg/kgBB dan ekstrak daun sirsak 150 mg/kgBB/hari (K4) dan tikus yang diberikan pakan tinggi lemak, aloksan 125 mg/kgBB dan ekstrak daun sirsak 300 mg/kgBB/hari (K5). Pemberian pakan tinggi lemak pada kelompok K2, K3, K4 dan K5 dilakukan selama 5 minggu dilanjutkan satu kali injeksi aloksan dosis 125 mg/kgBB secara peritoneal, lalu ditunggu efeknya selama 72 jam.

Kadar glukosa darah puasa tikus diukur sebanyak dua kali, yakni setelah pemberian pakan tinggi lemak selama 5 minggu dan tiga hari setelah injeksi aloksan dan dinyatakan diabetes jika glukosa darah puasa  $\geq 135$  mg/dL (Esmawati, 2015). Setelah dinyatakan diabetes, tikus (kelompok K2 sampai K5) diberikan perlakuan sesuai masing-masing kelompok dan pakan standar selama 3 minggu. Pengukuran kadar gula darah puasa (GDP) menggunakan darah yang diambil dari vena caudalis pada ujung ekor tikus. Sebelum pengambilan darah, ekor tikus dicelupkan pada air hangat lalu dengan menggunakan scapel ekor tikus dipotong. Darah diambil secukupnya lalu diteteskan ke alat glukometer. Data tersebut kemudian dicatat dan dianalisis secara statistik.

4. Akhir perlakuan semua kelompok tikus dilakukan terminasi dan kemudian organ hati diambil dan dibersihkan selanjutnya dilakukan perhitungan kadar MDA.

5. Pengukuran kadar MDA organ hati

dilakukan dengan cara menimbang 10 mg jaringan hati lalu dihomogenasi di dalam tabung *appendorf*. Sampel hepar ditambahkan 1 mL akuades. Pemeriksaan MDA dilakukan dengan penambahan *Thiobarbituric acid* (TCA) 20% 200  $\mu$ L dengan homogenate 400  $\mu$ L. Kemudian campuran divortex hingga terlihat keruh lalu disentrifugasi pada kecepatan 5000 rpm selama 10 menit. Supernatan dari campuran tersebut diambil dan ditambahkan 400  $\mu$ L larutan tiobarbiturat 0,67% kemudian panaskan dalam 95-100°C selama 10 menit lalu didinginkan.

6. Sampel yang telah dingin dimasukkan dalam kuvet lalu diukur dengan spektrofotometri pada panjang gelombang 530 nm (Lailatul Fitria, Lyrawati and Handaru, 2015). Hasil pemeriksaan berupa nilai serapan yang kemudian dihitung kadar MDA menggunakan kurva standar, selanjutnya data dianalisis dengan menggunakan SPSS dengan tingkat signifikansi 0,05 dan taraf kepercayaan 95% ( $\alpha=0,05$ ).

## Analisis Data

Setelah pengambilan data, data dianalisis menggunakan uji *One way Anova* untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan kadar MDA pada semua kelompok. Selanjutnya untuk mengetahui letak perbedaan yang bermakna pada masing-masing kelompok dilakukan analisis *Post-Hoc Multiple Comparison Test*.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil uji fitokimia ekstrak daun sirsak diketahui bahwa ekstrak yang digunakan dalam penelitian terbukti mengandung senyawa antioksidan flavonoid (Tabel 1). Flavonoid berperan sebagai antioksidan dengan cara membersihkan oksidan secara langsung dengan bereaksi bersama ROS sehingga terbentuk radikal yang lebih stabil dan tidak reaktif (Panche, AN, Diwan, AD, Chandra, 2016).

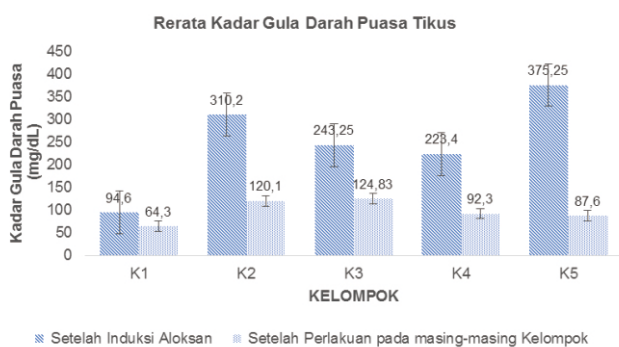
**Tabel 1. Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Daun Sirsak**

Uji Fitokimia	Hasil Uji
Flavonoid	+
Saponin	+
Tanin	+
Fenolik	+
Triterpenoid	+
Steroid	+
Glikosida	+
Alkoloid	+

**Tabel 2 Rerata Kadar Glukosa Darah Puasa Tikus**

Kelompok	Glukosa Darah Setelah Induksi Aloksan $\pm$ SD (mg/dL)	Glukosa Darah Setelah Perlakuan pada masing-masing Kelompok $\pm$ SD (mg/dL)	Penurunan Glukosa Darah (mg/dL)
Kontrol Negatif (K1)	94.6 $\pm$ 6.91	64.3 $\pm$ 28.7	30.3
Kontrol Positif (K2)	310.2 $\pm$ 88.18	120.1 $\pm$ 107	190.1
Perlakuan 1 (K3)	243.25 $\pm$ 39.42	124.83 $\pm$ 80.7	118.42
Perlakuan 2 (K4)	223.4 $\pm$ 29.02	92.3 $\pm$ 41.8	131.1
Perlakuan 3 (K5)	375.25 $\pm$ 79.22	87.6 $\pm$ 39.6	287.4

Dari Tabel 2 dan Grafik 1 rerata kadar GDP tikus menunjukkan keadaan hiperglikemik yaitu di atas 135 mg/dL setelah dilakukan induksi aloksan pada kelompok K2, K3, K4 dan K5. Peningkatan kadar GDP terjadi setelah pemberian aloksan yang menyebabkan gangguan sekresi insulin karena aloksan akan menghambat enzim glukokinase, sehingga tidak terbentuk ATP yang akibatnya terbukanya kanal kalium. Hal ini mengakibatkan terhambatnya pemasukan kalsium ke dalam sel beta pankreas, sehingga tidak terjadi proses depolarisasi sel untuk sekresi insulin yang menyebabkan terhambatnya sekresi insulin dari sel beta pankreas. Keadaan tersebut akan menyebabkan terjadinya hiperglikemia karena diabetes tipe 2. Setelah dilakukan perlakuan pada masing-

**Grafik 1 Rerata Kadar glukosa Darah Puasa Tikus Setelah Diinduksi Aloksan dan Perlakuan pada masing-masing Kelompok**

masing kelompok terlihat bahwa masing-masing kelompok mengalami penurunan kadar GDP mencapai batas normal 90-135 mg/dL, hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Esmawati, (2015) bahwa ekstrak daun sirsak mampu menurunkan kadar glukosa darah tikus yang diinduksi aloksan. Semakin besar dosis ekstrak daun sirsak menunjukkan makin besar penurunan kadar GDP tikus. Jika dibandingkan dengan dosis ekstrak daun sirsak yang 75 dan 150 mg/KgBB, dosis 300 mg/kgBB menunjukkan penurunan di bawah nilai kadar GDP normal (87.6 mg/dL) dan ini dapat memicu terjadinya hipoglikemik. Sedangkan pada kelompok kontrol positif meskipun Vitamin E bukan sebagai obat standart diabetes, vitamin E ternyata mampu menurunkan kadar GDP tikus. Hal ini diduga karena Vitamin E sebagai antioksidan yang berfungsi untuk mengurangi stress oksidatif dan *Reactive Oxygen Spesies* (ROS) akibat hiperglikemi, disfungsi sel beta pankreas serta meningkatkan aktivitas enzim antioksidan endogen seperti *Super Oxide Dismutase* (SOD) dan *Glutathione* (GSH) (Yasin, Kartasurya and Rmd, 2015), sehingga tidak terjadi disfungsi sel-sel beta pankreas dan insulin masih bisa diproduksi.

Pada Tabel 3 dan Grafik 2 menunjukkan hasil penghitungan kadar MDA hepar masing-masing kelompok yang dinilai menggunakan alat spektrofotometer UV-Vis. Pada kelompok kontrol negatif yang hanya diberikan pakan standar dan aquades memiliki kadar MDA lebih rendah dibandingkan dengan kelompok lainnya (0.46974 nmol/mL) akibat tidak terjadinya stres oksidatif akibat hiperglikemia. Namun, pada kelompok perlakuan terlihat kelompok K4 menunjukkan kadar MDA paling rendah (0.35796 nmol/mL) dibandingkan dengan kelompok perlakuan K3 (2.2773 nmol/mL) dan K5 (1.21898 nmol/mL) yang memperlihatkan kadar MDA yang cukup tinggi jika dibandingkan dengan kelompok K2 (0.79602 nmol/mL). Sedangkan berdasarkan uji statistik menunjukkan terdapat perbedaan bermakna antar kelompok. Hasil uji *Post Hoc* LSD menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antar kelompok K1 dengan K3 dan K5 serta kelompok K4 dengan K3 dan K5. Artinya pada kelompok perlakuan, kelompok ekstrak dosis 150 mg/dL lebih baik dalam menurunkan kadar MDA.

Diketahui hiperglikemia menyebabkan peningkatan ROS yang berakibat terjadinya peroksidasi lipid dan menyebabkan peningkatan kadar MDA. Hal ini terlihat kadar MDA pada kelompok K2, K3, dan K5 yang lebih tinggi dibandingkan dengan K1. Hasil penelitian ini sesuai dengan teori oleh Marks et al., (2015) yang menjelaskan bahwa peroksidasi lipid merupakan perombakan lipid yang menghasilkan produk

**Tabel 3 Rerata Kadar Malondialdehid (MDA)**

Kelompok	Kadar MDA ± SD (ng/mL)
Kontrol Negatif (K1)	0.46974 ± 0.42
Kontrol Positif (K2)	0.79602 ± 0.44
Perlakuan 1 (K3)	2.2773 ± 1.7
Perlakuan 2 (K4)	0.35796 ± 0.18
Perlakuan 3 (K5)	1.21898 ± 0.36

salah satunya MDA. Terjadinya peroksidasi lipid dimulai dengan penarikan atom hidrogen dari ikatan rangkap PUFA yang terdapat dalam membran sel sehingga terbentuk radikal lipid yang dapat menyebabkan reaksi berantai (Neha Wadhwa, Blessy B Mathew\*, 2012). Peroksidasi lipid dapat merusak fungsi sel, berawal dari kerusakan membran sel akan menyebabkan gangguan fluiditas membran yang bertanggung jawab terhadap integritas dan transpor membran, peroksidasi lipid membran juga dapat menyebabkan inaktivasi pompa membran (Neha Wadhwa, Blessy B Mathew\*, 2012).

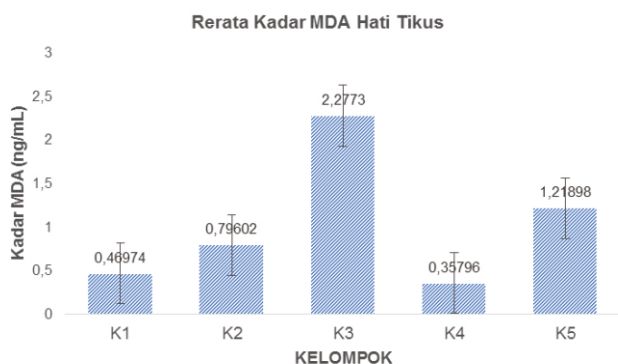
Menurut Neha Wadhwa, Blessy B Mathew\*, (2012) bahwa peroksidasi lipid membran dapat menyebabkan kerusakan pada mitokondria yang berperan dalam pembentukan energi dalam bentuk ATP, sehingga ketiadaan ATP akan mempengaruhi kelangsungan hidup dari sel dan dapat menyebabkan kematian sel.

Pada kelompok yang diberikan vitamin E α-tokoferol lebih efektif untuk menurunkan kadar MDA dibandingkan pemberian ekstrak daun sirsak dosis 75 mg/kgBB/hari dan 300 mg/kgBB/hari, vitamin E tidak lebih efektif dibandingkan dengan ekstrak daun sirsak dosis 150 mg/kgBB/hari. Hal ini dipengaruhi oleh flavonoid yang terkandung dalam ekstrak daun sirsak, flavonoid sebagai antioksidan karena sifatnya sebagai akseptor yang baik melalui donor proton hidrogen dari gugus hidroksil flavonoid akan memberikan 1 atom hidrogennya kepada ROS sehingga radikal tersebut menjadi

lebih stabil dan tidak mudah bereaksi dengan senyawa lain termasuk lipid dalam membran sel. Keadaan tersebut menyebabkan tidak terjadinya peroksidasi lipid sehingga radikal bebas dan produksi malondialdehid tidak terbentuk. Hal ini sama dengan vitamin E yang menyumbangkan atom hidrogen, dan akan bereaksi dengan oksigen reaktif, sehingga kadar ROS berkurang (Parwata, 2015). Perlakuan K3 dengan dosis 75 mg/KgBB tidak efektif dalam menurunkan MDA dikarenakan zat aktif flavonoid dalam dosis tersebut kurang untuk menimbulkan efek antioksidan sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh (Rarangsari, 2015).

Penurunan kadar hiperglikemik dan rendahnya nilai kadar MDA pada kelompok K4, ini sejalan dengan penelitian Esmawati, (2015) menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daunsirsak dosis 150 mg/kgBB pada tikus model diabetik yang diinduksi aloksan memberikan efek perbaikan sel-sel pankreas dan penurunan kadar glukosa secara efektif.

Kelompok K5 (pemberian 300 mg/Kg BB ekstrak) memberikan hasil yang kurang efektif dalam menurunkan MDA dikarenakan beberapa hal. Hal pertama adalah Menurut Florence et al., (2014) bahwa pemberian ekstrak daun sirsak diduga dosis ekstrak daun sirsak di atas 200 mg/KgBB tidak efektif karena efek sitotoksik. Hal ini digambarkan juga oleh penelitian Alphonse S et al, (2018) didapatkan hasil bahwa pemberian ekstrak daun sirsak 200 mg/kgBB selama 14 hari memberikan gambaran kerusakan pada inti sel hepatosit, sedangkan penelitian Razali et al. (2015) menyatakan bahwa ekstrak daun sirsak dengan dosis lebih dari 250 mg/kgBB memiliki efek sitotoksik. Hal kedua adalah pada dosis tinggi dapat menurunkan kerja antioksidan intrasel *glutathione* (GSH) karena Pada penelitian Lemmens et al., (2014) terjadi penurunan kerja antioksidan intrasel yang menyebabkan kadar ROS di hepar masih tetap tinggi. Selain itu juga dapat dihubungkan dengan teori respon farmakologis bertingkat. Setiap dosis yang meningkat menghasilkan respon yang lebih besar, sampai dosis efektif maksimum tercapai. Dosis efektif maksimum dijelaskan dengan *occupancy theory* bahwa jika sejumlah obat diberikan akan menempati semua reseptor dalam jaringan, dan dengan demikian akan menghasilkan respons maksimum yang dapat direspon oleh jaringan itu. Jika akan dilakukan pemberian dosis yang lebih tinggi lagi, maka tidak akan memberikan efek yang lebih tinggi dibandingkan efek maksimum. Pada kelompok perlakuan dengan dosis 300 mg/kgBB diduga merupakan dosis yang lebih tinggi dibandingkan dosis maksimum atau *maximally effective dose*, sehingga tidak memperlihatkan efek yang lebih baik jika dibandingkan dengan dosis 150



**Grafik 2 Rerata kadar Malondialdehid (MDA) Hepar Tikus**

mg/kgBB (Tallarida, RJ & Jacob, 2012).

## KESIMPULAN

Pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata*) pada dosis 150 mg/KgBB/hari merupakan dosis yang lebih baik menurunkan kadar MDA yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok perlakuan lainnya.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih ditujukan kepada LPPM UPN Veteran Jakarta yang telah mendanai penelitian internal ini.

## DAFTAR PUSTAKA

- Adewole, S. O. and Ojewole, J. A. O. (2009) Protective effects of *Annona muricata* Linn. (Annonaceae) leaf aqueous extract on serum lipid profiles and oxidative stress in hepatocytes of streptozotocin-treated diabetic rats, *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*. doi: 10.4314/ajtcam.v6i1.57071.
- Alphonse S et al (2018) Evaluation of the toxicity of *Annona muricata* leaf extracts on liver and kidney function and investigation of acute and subacute toxicity in Wistar rats, *Am. J. PharmTech Res.*, 8(1). Available at: [www.ajptr.com](http://www.ajptr.com).
- Bakti Gumelar, R.A. Retno Ekowati, A. R. F. (2017) Potensi Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata*) sebagai Agen Terapi Hiperglikemia pada Mencit yang Diinduksi Aloksan No Title, Bandung Meeting on Global Medicine & Health (BaMGMH), 1 No.1.
- Esmawati, E. (2015) Pengaruh ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap kadar glukosa darah dan histologi pankreas tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan. Maulana Malik Ibrahim State Islamic University. Available at: <http://etheses.uin-malang.ac.id/446/>.
- Florence, N. T. et al. (2014) Antidiabetic and antioxidant effects of *Annona muricata* (Annonaceae), aqueous extract on streptozotocin-induced diabetic rats, *Journal of Ethnopharmacology*. doi: 10.1016/j.jep.2013.09.021.
- Janitra, F.E dan Sandiika, D. (2018) Hubungan Kontrol Glukosa Darah Dengan Penurunan Vaskularisasi Perifer Pada Pasien Diabetes Mellitus Correlation Between Blood Glucose Control And Decrease Of Peripheral Vascularization In Diabetes Mellitus Patient Corresponding Author :, *Jurnal Keperawatan dan Pemikiran Ilmiah*, 4(3), pp. 1822.
- Kalaivanam KN, Dharmalingram M, M. S. (2006) Lipid Peroxidation in Type 2 Diabetes Mellitus, *Int J Diab Dev Ctres*, 26(1)(Lipid Peroxidation in Type 2 Diabetes Mellitus), pp. 302. doi: DOI: 10.4103/0973-3930.26889.
- Kisaoglu, A. et al. (2013) Tissue Damage and Oxidant / Antioxidant Balance Doku Hasarı ve Oksidan / Antioksidan Denge, pp. 4749. doi: 10.5152/eajm.2013.08.
- Lailatul Fitria, N., Lyrawati, D. and Handaru, M. (2015) Efek Pemberian Asam Alfa Lipoat terhadap Kadar MDA dan Gambaran Histologi pada Hati Tikus Wistar Jantan dengan Diabetes Melitus Tipe 1, *Jurnal Kedokteran Brawijaya*. doi: 10.21776/ub.jkb.2015.028.03.2.
- Lemmens, K. J. A. et al. (2014) The minor structural difference between the antioxidants quercetin and 4-O-methylquercetin has a major impact on their selective thiol toxicity, *International Journal of Molecular Sciences*. doi: 10.3390/ijms15057475.
- Marks, D. B., Marks, A. D. and Smith, C. M. (2015) *Biokimia Kedokteran Dasar*. EGC.
- Neha Wadhwa, Blessy B Mathew\*, S. K. J. and A. T. (2012) Lipid peroxidation: Mechanism, models and significance, *INT J CURR SCI*, 3, pp. 2938. Available at: [https://www.researchgate.net/profile/Blessy\\_Mathew5/publication/262176367\\_Lipid\\_peroxidation\\_mechanism\\_models\\_and\\_significance\\_International\\_Journal\\_of\\_Current\\_Science\\_2012\\_3\\_11-17/links/0deec53704e7d36b65000000.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Blessy_Mathew5/publication/262176367_Lipid_peroxidation_mechanism_models_and_significance_International_Journal_of_Current_Science_2012_3_11-17/links/0deec53704e7d36b65000000.pdf).
- Nunung Kurniasih (2015) Potensi Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn), Daun Binahong (*Anredera cordifolia* (Ten) Steenis), dan Daun Benalu Mangga (*Dendrophthoe pentandra*) Sebagai Antioksidan Pencegah Kanker, *Jurnal ISTEK*, 9 No.1. Available at: <https://journal.uinsgd.ac.id/>.
- Panche, AN, Diwan, AD, Chandra, S. (2016) Flavonoids: An overview, *Journal of Nutritional Science*, 5, pp. 115. doi: 10.1017/jns.2016.41.
- Parwata, I. M. O. A. (2015) Antioksidan. Available at: [https://simdos.unud.ac.id/uploads/file\\_pendidikan\\_1\\_dir/75b8895f814f85fe9ae5ce91dc5411b1.pdf](https://simdos.unud.ac.id/uploads/file_pendidikan_1_dir/75b8895f814f85fe9ae5ce91dc5411b1.pdf).
- PERKENI (2015) *Konsensus Pengendalian dan Pencegahan Diabetes Mellitus Tipe 2 di Indonesia 201*. PB PERKENI. Available at: <https://pbperkeni.or.id/>.
- Putra1, A. A. R. et al. (2018) Pengaruh Pemberian Vitamin E Terhadap Kadar

Superoksida Dismutase Serum Tikus Putih ( *Rattus norvegicus* ) Diabetes Melitus, JIMVET, 2 No.4, pp. 442-449. Available at: <http://jim.unsyiah.ac.id/>.

Rarangsari, N. E. (2015) No Title.

Rasdianah, N. et al. (2016) The Description of Medication Adherence for Patients of Diabetes Mellitus Type 2 in Public Health Center Yogyakarta, Indonesian Journal of Clinical Pharmacy, 5(4), pp. 249-257. doi: 10.15416/ijcp.2016.5.4.249.

Satrosupadi, A. (2000) Rancangan Percobaan Praktis Bidang Pertanian. Kanisius Yogyakarta.

Tallarida, RJ & Jacob, L. (2012) The Dose - Response Relation in Pharmacology. New York: Springer-Verlax.

Yasin, Y. K., Kartasurya, M. I. and Rmd, R. A. K. (2015) Pengaruh kombinasi vitamin c dan vitamin e terhadap Kadar malondialdehid plasma pasien diabetes mellitus tipe 2, Jurnal Gizi Indonesia, 4(1), pp. 18.

Zatalia, S. R. and Sanusi, H. (2013) The Role of Antioxidants in the Pathophysiology , Complications , and Management of Diabetes Mellitus, J Intern Med, 45 (2), pp. 141-147.