

## ARTIKEL PENELITIAN

# Penurunan Kadar Gula Darah Akibat Pemberian Ekstrak Manggis (*Garcinia mangostana*) dan Tomat (*Lycopersicum esculentum* Mill) pada Tikus Diabetes

Yusni,<sup>1</sup> Ieva Baniasih Akbar,<sup>2</sup> Rezania,<sup>1</sup> Raipati Fahlevi<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Bagian Fisiologi, <sup>3</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh

<sup>2</sup>Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung

### Abstrak

Masyarakat percaya bahwa kulit manggis dan tomat dapat menurunkan kadar gula darah dan bermanfaat sebagai antidiabetes, namun hal ini perlu diuji untuk menemukan bukti ilmiahnya. Tujuan penelitian ini adalah menganalisis efek penurunan kadar gula darah akibat pemberian kombinasi ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana*) dengan tomat (*Lycopersicum esculentum* Mill) pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) Wistar diabetes. Penelitian ini menggunakan rancangan *pretest-posttest with control group design*. Ekstrak manggis dan tomat dibuat di Laboratorium Kimia, FMIPA, Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh, sedangkan pemberian perlakuan dan pemeriksaan kadar gula darah dilakukan di Laboratorium Hewan Coba Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh. Waktu penelitian bulan September–November 2015. Subjek penelitian adalah tikus putih jantan galur Wistar sebanyak 30 ekor. Tikus dibagi dalam 3 kelompok secara acak dengan tiap kelompok 10 ekor: kelompok 1 (K1) adalah tikus yang tidak diinduksi aloksan dan tidak diberikan perlakuan (kontrol negatif), kelompok 2 (K2) adalah tikus yang diinduksi aloksan dan tidak diberikan perlakuan (kontrol positif), dan kelompok 3 (K3) adalah tikus yang diinduksi aloksan dan diberikan perlakuan. Perlakuan berupa pemberian ekstrak kulit manggis dan tomat 50 mg/kgBB/hari masing-masing selama 7 hari. Pemeriksaan kadar gula darah (KGD) dilakukan sebelum dan setelah pemberian perlakuan menggunakan glukometer (NESCO®). Analisis data menggunakan uji normalitas, homogenitas, dan uji ANOVA ( $p < 0,05$ ). Hasil penelitian menunjukkan KGD setelah perlakuan pada kelompok perlakuan mengalami penurunan secara bermakna (K1:  $98,10 \pm 14,91$  vs  $92,50 \pm 13,97$ ; K2:  $237,10 \pm 30,31$  vs  $330,10 \pm 63,70$ ; K3:  $277,80 \pm 74,02$  vs  $105,10 \pm 15,89$ ;  $p = 0,00$ ). Simpulan, pemberian kombinasi ekstrak kulit manggis dan tomat dosis 50 mg/kgBB/hari masing-masing menurunkan kadar glukosa darah tikus diabetes. Ekstrak kulit manggis dan tomat berpotensi dikembangkan sebagai obat antidiabetes.

**Kata kunci:** Diabetes, kadar glukosa darah, manggis, tikus Wistar, tomat

## Blood Sugar Levels Reduction by Mangosteen (*Garcinia mangostana*) and Tomato (*Lycopersicum esculentum* Mill) in Diabetic Rats

### Abstract

The people believe that the mangosteen and tomatoes can reduce blood sugar levels and useful as antidiabetic however, this statement still needs to be tested scientifically. The purpose of this study was to analyze the effect of a decrease in blood sugar levels due to the effect of the combination of mangosteen peel extract (*Garcinia mangostana*) and tomato (*Lycopersicum esculentum* Mill) in rats (*Rattus norvegicus*) Wistar. This type of research using a *pretest-posttest control group design*. The subjects were male Wistar rats with a number of subjects as many as 30 individuals. Rats were divided into 3 groups randomly with each groups of 10 rats: group 1 (K1) were rats that was not induced alloxan and not given treatment (negative control), group 2 (K2) were rats induced alloxan and given no treatment (positive control), and group 3 (K3) were rats induced alloxan and also given treatment. Provision of treatment in the form of mangosteen peel and tomato extract with each dose of 50 mg/kgBW/day and given for 7 days. Blood sampling for checking blood sugar levels was performed before and after treatment. Blood sugar levels examination carried out using a glucometer (NESCO®). Analysis of data using normality, homogeneity, and ANOVA tests ( $p < 0.05$ ). The results showed that the blood sugar levels after administration of a combination of mangosteen peel and tomato extract in the treatment group experienced a significant reduction (K1:  $98.10 \pm 14.91$  vs  $92.50 \pm 13.97$ ; K2:  $237.10 \pm 30.31$  vs  $330.10 \pm 63.70$ ; K3:  $277.80 \pm 74.02$  vs  $105.10 \pm 15.89$ ;  $p = 0.00$ ). It can be concluded that the administration of a combination of mangosteen peel and tomato extract with each dose of 50 mg/kgBW/day can lower blood sugar levels in diabetic rats. This indicates that the mangosteen and tomatoes potential to be developed as an antidiabetic drug.

**Key words:** Blood sugar levels, diabetes, mangosteen, rats, tomato

**Korespondensi:** Dr. Yusni, S.Kp., M.Kes., A.I.F. Bagian Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Syiah Kuala. Jl. Teuku Tanoh Abee, Banda Aceh, Aceh, Indonesia. *E-mail:* yusni\_johan@yahoo.com

## Pendahuluan

Diabetes melitus (DM) merupakan salah satu masalah kesehatan di seluruh dunia termasuk Indonesia. Angka kejadian DM di Indonesia dari tahun ke tahun semakin meningkat. WHO tahun 2005 menyatakan bahwa Indonesia menempati urutan keempat dengan jumlah penderita DM terbesar setelah India, Cina, dan Amerika Serikat dengan prevalensi 8,6% dari jumlah penduduk. Pada tahun 2025 prevalensi DM di Indonesia diprediksikan akan meningkat menjadi 12,4 juta penderita.<sup>1-3</sup> DM dapat menimbulkan berbagai macam komplikasi antara lain gangguan ginjal, saraf, aterosklerosis, kebutaan, serta komplikasi lain yang dapat meningkatkan angka morbiditas dan mortalitas.<sup>1-3</sup>

Berbagai upaya pengobatan untuk mengontrol kadar gula darah dan mencegah komplikasi pada penderita DM di antaranya dengan penggunaan obat-obatan hipoglikemik yang bersumber dari tetumbuhan. Di antara tetumbuhan yang diduga berpotensi untuk dapat dikembangkan sebagai obat antihiperlipidemia adalah manggis dan tomat. Manggis atau *Garcinia mangostana* merupakan salah satu tanaman tropis yang dipergunakan sebagai tanaman obat-obat tradisional. Beberapa hasil penelitian telah membuktikan bahwa kulit manggis mengandung senyawa *xanthone* yang sangat bermanfaat bagi kesehatan di antaranya penderita infertilitas, diare, nyeri pada abdomen, hemoroid, demam, dislipidemia, diperkirakan bermanfaat menurunkan kadar gula darah, dan lain-lain.<sup>4</sup> Beberapa penelitian yang telah menguji efek manggis di antaranya penelitian Pasaribu dkk.<sup>5</sup> di Medan bahwa ekstrak etanol kulit buah manggis dosis 50 mg/kgBB, 100 mg/kgBB, dan 200 mg/kgBB dapat menurunkan kadar glukosa darah pada mencit jantan.

Selain manggis, ternyata tomat (*Lycopersicon esculentum* Mill) juga telah dipercaya mampu menurunkan kadar kolesterol, meningkatkan kualitas serta kuantitas sperma, dan juga diduga bermanfaat menurunkan kadar gula darah.<sup>6</sup> Hal ini didukung oleh hasil penelitian Chairunnisa<sup>7</sup> yang mendapatkan bahwa dengan pemberian pasta tomat dosis 35 mg, 40 mg, 45 mg, dan 50 mg dapat menurunkan kadar gula darah mencit diabetes. Hasil penelusuran penulis sejauh ini belum ditemukan hasil penelitian yang menguji pengaruh kombinasi ekstrak kulit manggis dan tomat terhadap penurunan kadar gula darah mencit diabetes.

## Metode

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental laboratoris menggunakan *pretest-posttest with control group design*. Tikus dibagi ke dalam tiga kelompok, yaitu kelompok 1 sebagai kontrol negatif (K1): tikus yang tidak diberikan aloksan dan juga tidak diberikan perlakuan. Kelompok 2 sebagai kontrol positif (K2): tikus yang diberikan aloksan dosis 150 mg/kgBB intraperitoneal dan tidak diberikan perlakuan. Kelompok 3 sebagai perlakuan (KP3), yaitu tikus yang diberi aloksan dosis 150 mg/kgBB intraperitoneal dan diberi perlakuan. Perlakuan yang diberikan merupakan kombinasi ekstrak kulit dari manggis dan tomat dengan dosis 50 mg/kgBB/hari masing-masing.

Subjek penelitian adalah tikus putih jantan *strain* Wistar, berumur 12–16 minggu dengan bobot badan tikus sekitar 150–200 gram dan jumlah subjek 30 ekor tikus. Tikus dikirim dari Yogyakarta dan diadaptasikan selama 7 hari. Pada akhir adaptasi tiap-tiap tikus ditimbang untuk mengetahui berapa bobotnya. Selanjutnya, sebanyak 30 ekor tikus dibagi secara acak menjadi tiga kelompok, yaitu K1, K2, dan K3 dengan tiap-tiap kelompok berjumlah 10 ekor tikus. Setiap kelompok hewan coba dipelihara dalam kandang hewan coba yang berbeda dan kandang tersebut ditaburi sekam pada bagian dasar kandang yang diganti seminggu dua kali. Semua hewan coba setiap harinya diberikan pakan yang sama, yaitu pakan standar T79-4.

Alat yang dipergunakan merupakan kandang pemeliharaan hewan coba, tempat makan dan minum hewan coba, rak tabung reaksi, tabung reaksi penyaring, blender, batang pengaduk, pisau, gelas ukur, pipet tetes, *vacuum rotary evaporator*, spuit 1 mL dan 5 mL, sarung tangan, kapas, plester, lanset, glukometer dan setrip (NESCO®), kantong plastik, serta sarung tangan. Bahan yang digunakan adalah sekam padi, tikus, air, pakan standar jenis T79-4, tomat, manggis, etanol 70%, dan darah yang diambil dari darah ekor tikus kurang lebih satu tetes.

Tikus diabetes adalah tikus yang diinduksi aloksan. Induksi aloksan dilakukan dengan cara sebagai berikut: tikus dibiarkan selama tujuh hari untuk proses aklimatisasi hewan percobaan atau proses adaptasi dengan lingkungan. Pada tahap ini semua tikus diberi ransum standar T79-4. Selama proses adaptasi itu, bobot badan dan aktivitas hewan coba terus diperhatikan. Hal tersebut dilakukan agar hewan coba dapat

bergerak aktif dan bobot badannya tidak ada yang kurang dari 150 gram selama dan setelah proses adaptasi sehingga tidak ada sampel yang dikeluarkan. Tikus yang telah beradaptasi dipuasakan selama 16 jam, selanjutnya diperiksa kadar gula darahnya menggunakan glukometer (NESCO®) dan diinduksi dengan aloksan 150 mg/kgBB intraperitoneal. Setelah 2 (dua) hari diinduksi menggunakan aloksan, tikus diperiksa kembali kadar gula darahnya. Jika kadar gula darahnya meningkat  $\geq 142$  mg/dL, berarti tikus menderita diabetes melitus.<sup>8,9</sup>

Buah manggis tersebut dibeli dari perkebunan petani di Aceh Utara, sedangkan tomat diperoleh dari perkebunan petani di Aceh Besar. Proses pembuatan ekstrak itu dilakukan dengan cara sebagai berikut: buah manggis dipilih yang segar, tidak mengeluarkan getah, mempunyai tingkat kematangan yang sama, berasal dari satu tempat pembelian yang sama, sedangkan tomat juga dipilih yang segar, memiliki tingkat kematangan yang sama, sejenis, dan dipilih tomat berjenis tomat apel. Selanjutnya, tiap-tiap 1.500 gram kulit manggis dan tomat dicuci bersih, kemudian dipotong kecil-kecil dan juga dikering-anginkan di dalam ruangan sekitar 5 (lima) hari. Setelah kering diblender dan diekstraksi. Metode untuk melakukan ekstraksi kulit manggis dan tomat dengan cara melakukan maserasi menggunakan pelarut etanol 70% sampai didapatkan maserat berwarna jernih, kemudian dilakukan evaporasi menggunakan *rotary evaporator vacum* sampai diperoleh ekstrak pekat.

Penentuan dosis perlakuan merujuk hasil penelitian oleh Chairunnisa<sup>7</sup> yang menyatakan bahwa dosis terbaik dari ekstrak tomat adalah 35 sampai 50 mg/kgBB/hari, sedangkan menurut Pasaribu dkk.<sup>5</sup> dosis ekstrak manggis yang dapat menurunkan kadar gula darah adalah 50 mg/kgBB/hari, 100 mg/kgBB/hari, serta 200 mg/kgBB/hari sehingga campuran ekstrak dosis yang digunakan merupakan kombinasi dari 50 mg/kgBB/hari ekstrak manggis serta 50 mg/kgBB/hari ekstrak tomat.<sup>5-7</sup> Dosis pemberian kombinasi ekstrak itu kemudian dikonversikan terlebih dahulu dari kgBB menjadi satuan ekor. Volume pemberian yang diberikan kepada hewan coba adalah 1 mL/ekor.

Prosedur pemberian perlakuan itu adalah sebagai berikut: (1) setelah tikus diadaptasikan selama tujuh hari, kemudian pada hari ke-8 tikus dipuasakan selama 16 jam dan diperiksa KGD; (2) dilakukan induksi aloksan selama dua

hari (hari ke-9 dan ke-10) dan diperiksa kembali KGD (data *pretest*); (3) pada hari ke-12 diberikan perlakuan (kombinasi ekstrak kulit manggis dan tomat) setiap pagi hari pukul 08.30–09.00 WIB selama tujuh hari; (4) setelah selesai perlakuan (pada hari ke-19) diperiksa KGD (data *postes*) untuk melihat efek pemberian kombinasi ekstrak kulit manggis dan tomat. Seluruh tikus setelah selesai pelaksanaan perlakuan dan pemeriksaan kadar gula darah (*postes*) masih dalam keadaan hidup dan dalam kondisi baik.

Pengambilan sampel darah tikus dilaksanakan melalui ekornya dengan mempergunakan lanset. Pengukuran KGD itu dilakukan menggunakan glukometer dengan cara sbb.: sebanyak satu tetes darah tikus diambil melalui ekor dan diteteskan pada setrip glukometer, lalu ditunggu selama lebih kurang 10 detik, kemudian dibaca hasilnya dan dicatat. Kadar gula darah menggunakan satuan mg/dL.

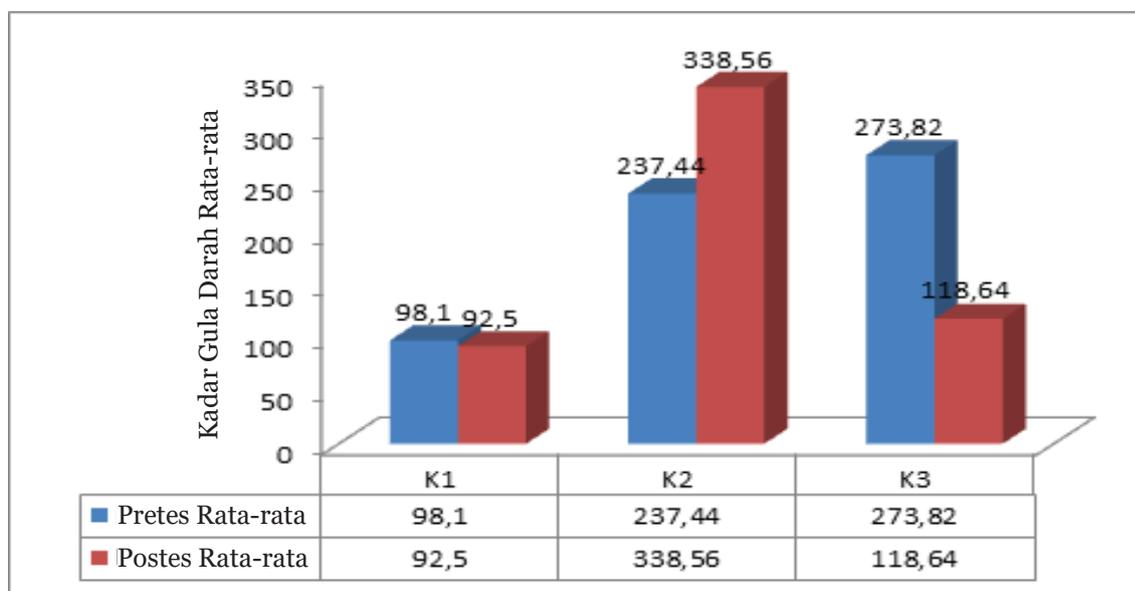
Penelitian ini dilaksanakan di 2 (dua) tempat, yaitu (1) pembuatan ekstrak manggis dan tomat dilaksanakan di Laboratorium Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (MIPA), Universitas Syiah Kuala (Unsyiah), Banda Aceh; (2) pemberian perlakuan dan pemeriksaan KGD dilakukan di Laboratorium Hewan Coba, Fakultas Kedokteran Hewan, Unsyiah, Banda Aceh. Waktu penelitian berkisar selama 3 (tiga) bulan mulai September–November 2015.

Analisis data menggunakan uji normalitas data Shapiro-Wilk ( $p > 0,05$ ), uji homogenitas data (*Levene's test*) ( $p > 0,05$ ), serta untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak kulit manggis dan tomat terhadap KGD menggunakan uji *analysis of variance* (ANOVA) satu arah ( $p < 0,05$ ).

## Hasil

Karakteristik fisik fisiologis subjek penelitian berupa bobot badan (g) antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan tidak berbeda ( $p > 0,05$ ). Uji normalitas menggunakan analisis Shapiro-Wilk ( $p > 0,05$ ) didapatkan hasil kadar glukosa antarkelompok berdistribusi normal. Hasil uji homogenitas mempergunakan *Levene's statistic* ( $p > 0,05$ ) juga menggambarkan varian KGD tikus homogen. Data hasil pengukuran KGD tikus pada ketiga kelompok dapat dilihat pada Gambar.

Hasil pengukuran kadar gula darah (KGD) pada kelompok kontrol negatif menurun 5,71%, namun berdasar atas hasil uji ANOVA didapatkan bahwa penurunan KGD tersebut tidak bermakna.



**Gambar** Penurunan Kadar Gula Darah Rata-rata pada Ketiga Kelompok

Artinya tidak terdapat perbedaan yang bermakna KGD pretes dan postes pada kelompok kontrol negatif jika dibanding dengan K2 dan K3. Hasil pengukuran KGD pada kelompok kontrol positif (K2) justru menunjukkan hasil yang berlawanan, yaitu terjadi peningkatan KGD setelah pemberian perlakuan itu. Hasil dari pengukuran KGD pada kelompok perlakuan (K3) didapatkan penurunan KGD sebesar 56,67% setelah dilakukan pemberian kombinasi ekstrak kulit manggis dan ekstrak tomat dosis masing-masing 50 mg/kgBB/hari. Hasil tersebut dilanjutkan dengan uji ANOVA satu arah ( $p < 0,05$ ) dan didapatkan nilai  $p = 0,00$ . Hal ini menunjukkan bahwa terjadi penurunan KGD yang bermakna sesudah pemberian kombinasi ekstrak kulit manggis dan tomat dosis masing-masing 50 mg/kgBB/hari selama tujuh hari pada tikus putih jantan diabetes. Hasil penelitian ini mengindikasikan bahwa kulit manggis dan tomat mempunyai potensi untuk dikembangkan sebagai obat antidiabetes.

### Pembahasan

Hasil penelitian didapatkan bahwa dari 20 hewan coba yang diberikan aloksan, yaitu 10 ekor tikus kelompok kontrol positif (K2) dan 10 ekor tikus kelompok perlakuan (K3) mengalami peningkatan kadar glukosa di dalam darah (hiperglikemia). Aloksan merupakan suatu substrat yang secara struktural adalah derivat pirimidin sederhana, dengan nama lain 2,4,5,6-tetraoxypyrimidine;

2,4,5,6-pirimidintetron dan 1,3-diazinan-2,4,5,6-tetron; asam *mesoxalylurea 5-oxobarbiturate*. Rumus kimia aloksan adalah  $C_4H_2N_2O_4$ . Aloksan murni diperoleh dari oksidasi asam urat oleh asam nitrat. Aloksan adalah senyawa kimia tidak stabil dan senyawa hidrofilik, serta tidak terdapat dalam makanan sehari-hari.<sup>10</sup>

Senyawa aloksan dan juga produk reduksinya berupa asam dialurik selanjutnya membentuk siklus redoks dengan formasi berupa radikal superoksida. Radikal yang terbentuk kemudian akan mengalami dismutasi menjadi hidrogen peroksida. Aktivitas radikal bebas yang mendapat rangsangan yang tinggi itu lalu meningkatkan konsentrasi kalsium sitosol yang menyebabkan destruksi yang cepat sel-sel  $\beta$  pankreas. Senyawa aloksan itu terbukti memiliki sifat sitotoksik spesifik pada sel  $\beta$  Langerhans dan aloksan juga membangkitkan gugus radikal yang merusak sel  $\beta$  Langerhans akibat peningkatan radikal bebas di dalam tubuh. Selain kondisi tersebut, dalam tubuh hewan coba juga terjadi ketidakseimbangan radikal bebas yang terbentuk dengan antioksidan, keadaan itu disebut juga stres oksidatif.<sup>10</sup>

Kerusakan sel-sel  $\beta$  Langerhans tersebut akan diikuti dengan penurunan sekresi hormon insulin yang mampu mengakibatkan reaksi glikogenesis dan juga transpor glukosa di dalam sel menjadi berkurang. Sebaliknya, glikogenolisis itu menjadi tidak terkendali dan juga mengakibatkan hewan coba mengalami peningkatan kadar glukosa di dalam darah. Selain radikal superoksida yang

terbentuk, radikal hidroksil yang juga terbentuk selama proses reaksi fenton juga ikut berperan merusak sel beta pankreas yang terdapat dalam tubuh. Selain itu, senyawa aloksan itu ternyata dapat menyebabkan kerusakan membran sel  $\beta$  pankreas melalui peningkatan permeabilitasnya. Kerusakan membran itu mampu mempermudah kerusakan sel-sel  $\beta$  pankreas sehingga insulin menurun. Mekanisme kerja aloksan secara *in vitro* dilihat dari efeknya melalui peningkatan permeabilitasnya menunjukkan bahwa aloksan akan menginduksi pengeluaran ion kalsium dari organel mitokondria yang lalu mengakibatkan proses oksidasi sel, jaringan, dan organ tersebut akan terganggu. Ion kalsium yang keluar dari mitokondria itu akan mengganggu homeostasis yang merupakan awal kematian sel.<sup>10</sup>

Penelitian yang dilaksanakan oleh Szkudelski<sup>10</sup> mendapatkan bahwa aloksan merusak sel-sel  $\beta$  pankreas melalui pembentukan spesies oksigen reaktif yang diawali dengan reduksi aloksan. Aloksan akan bereaksi dengan agen pereduksi seperti sistein dan enzim yang bergugus SH-. Glukokinase merupakan enzim yang berperan penting atas sekresi insulin dan memiliki gugus SH- maka aloksan memiliki afinitas yang tinggi terhadap enzim glukokinase. Aloksan itu akan bereaksi dengan 2 (dua) gugus SH- dari enzim glukokinase untuk membentuk ikatan dimer lalu akan menyebabkan inaktivasi enzim itu sehingga sekresi insulin terganggu, terjadi kerusakan sel  $\beta$ , kemudian timbul diabetes.

Hasil penelitian memperlihatkan pemberian kombinasi ekstrak kulit manggis dan ekstrak tomat dengan dosis 50 mg/kgBB/hari masing-masing (KP1) pada tikus putih jantan *strain* Wistar diabetes dapat menurunkan KGD. Hal ini diakibatkan oleh tomat dan manggis berperanan sebagai antioksidan yang bekerja memperbaiki kadar gula darah. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Pasaribu dkk.<sup>5</sup> yang menyatakan ekstrak etanol kulit buah manggis (*Garcinia mangostana*) dosis 50 mg/kgBB, 100 mg/kgBB, serta 200 mg/kgBB dapat menurunkan kadar glukosa darah pada mencit jantan dengan metode uji toleransi glukosa.

Penelitian lainnya yang dilakukan Arifulloh<sup>12</sup> juga menunjukkan pemberian ekstrak etanol kulit buah manggis dengan dosis 250 mg/kgBB, 500 mg/kgBB, dan 750 mg/kgBB dapat menurunkan KGD apabila dibanding dengan kontrol positif kelompok yang diberikan glibenklamid dosis 1,3 mg/kgBB. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak

etanol kulit buah manggis mempunyai potensi sebagai obat antidiabetes yang juga sebanding dengan glibenklamid dosis 1,3 mg/kgBB dengan perbandingan penurunan kadar glukosa darah dosis 250 mg/kgBB, 500 mg/kgBB, 750 mg/kgBB, dan kontrol positif (glibenklamid dengan dosis 1,3 mg/kgBB) berturut-turut 29,24%; 39,03%; 48,46%; dan 42,19%. Hasil penelitian Chairunnisa<sup>7</sup> menunjukkan bahwa pemberian pasta tomat dosis 35 mg likopen, 40 mg likopen, 45 mg likopen, serta 50 mg likopen mampu menurunkan kadar gula darah mencit diabetes. Penurunan KGD itu dicurigai disebabkan oleh pengaruh kandungan bahan aktif yang bersifat antioksidan yang terdapat dalam ekstrak kulit manggis seperti *xanthone*<sup>13</sup> dan yang terkandung di dalam ekstrak tomat seperti likopen. Sistem tubuh manusia dilengkapi dengan seperangkat sistem pertahanan untuk menangkal serangan radikal bebas ataupun oksidan sehingga dapat membatasi kerusakan sel yang diakibatkan oleh radikal bebas. Sistem pertahanan ini berupa antioksidan endogen dan antioksidan eksogen. Antioksidan endogen antara lain *superoxide dismutase* (SOD) yang terdapat di mitokondria dan sitosol, *glutathione peroxidase* atau GPX, *glutathione reductase*, serta juga *catalase*. Di samping itu, terdapat juga sistem pertahanan atau antioksidan yang berupa mikronutrien, yaitu  $\beta$ -karoten, vitamin C, dan vitamin E. Sistem pertahanan ini bekerja dengan beberapa cara antara lain berinteraksi langsung dengan radikal bebas, oksidan, atau oksigen tunggal sehingga akan mencegah pembentukan senyawa oksigen reaktif atau mengubah senyawa reaktif menjadi kurang reaktif.<sup>14</sup> Kandungan zat antioksidan yang terdapat pada ekstrak kulit manggis dan ekstrak tomat akan meredam aktivitas senyawa radikal bebas yang berlebih dalam tubuh melalui pemberian atom hidrogen secara langsung dan akan meningkatkan aktivitas antioksidan di endogen dalam tubuh, seperti vitamin E, vitamin C, dan antioksidan lain sehingga menghambat peroksidasi lipid, peningkatan radikal bebas dalam tubuh, dan kerusakan sel  $\beta$  pankreas.<sup>14</sup>

Pada dasarnya, terdapat 2 (dua) mekanisme kerja antioksidan, yaitu secara primer dan sekunder. Secara primer antioksidan bertindak sebagai pemberi atom hidrogen dan antioksidan tersebut sering dinamakan antioksidan primer. Senyawa tersebut mampu memberikan atom hidrogen secara cepat kepada radikal lipida atau mengubahnya menjadi bentuk yang lebih stabil,

sementara turunan radikal antioksidan tersebut memiliki keadaan lebih stabil dibanding dengan radikal lipida. Secara sekunder, antioksidan itu memiliki mekanisme kerja berupa perlambatan laju autooksidasi dengan berbagai mekanisme di luar mekanisme pemutusan rantai autooksidasi dengan cara pengubahan radikal lipida menjadi bentuk yang lebih stabil.<sup>8,13,15</sup>

Penurunan kadar glukosa darah dikarenakan pemberian kombinasi ekstrak kulit manggis dan tomat dapat dijelaskan melalui dua mekanisme utama sebagai akibat kandungan antioksidan di dalamnya, yaitu secara intrapankreatik dan ekstrapankreatik. Mekanisme intrapankreatik oksidan itu bekerja dengan cara memperbaiki atau regenerasi sel-sel  $\beta$  pankreas yang rusak dan melindungi sel-sel  $\beta$  dari kerusakan dan juga merangsang pelepasan hormon insulin dengan kandungan antioksidan di dalamnya. Peningkatan sekresi hormon insulin disebabkan oleh efek perangsangan terhadap saraf simpatis (simptomimetik) likopen dan *xanthone* yang berefek terhadap peningkatan sekresi insulin. Di samping itu, mekanisme ekstrapankreatik dengan melalui berbagai mekanisme, seperti likopen dapat menurunkan kadar glukosa darah dengan cara menghambat absorpsi glukosa dalam usus, meningkatkan transportasi glukosa di dalam darah, merangsang sintesis glikogen, dan juga menghambat sintesis glukosa dengan menghambat enzim glukosa 6-fosfatase, fruktosa 1,6-bifosfatase, disertai dengan meningkatnya proses oksidasi glukosa melalui glukosa 6 fosfat dehidrogenase. Saling melengkapinya fungsi *xanthone* dan likopen akan lebih meningkatkan kemampuan memperbaiki kadar glukosa.<sup>12-14</sup>

Pemberian kombinasi ekstrak kulit manggis dan ekstrak tomat dapat menurunkan kadar glukosa darah tikus diabetes diperkirakan akibat aktivitas antioksidan keduanya yang tergolong sebagai antioksidan primer. Cara kerja tiap-tiap antioksidan adalah secara sinergis dan saling menguatkan satu dengan yang lainnya dalam hal menyeimbangkan produksi radikal bebas dalam tubuh dan ketersediaan antioksidannya. Kondisi tersebut menurunkan stres oksidatif sehingga akan terjadi penurunan kadar glukosa darah yang jauh lebih baik dibanding dengan pemberian ekstrak tunggal.<sup>12</sup> *Xanthone* yang terdapat di dalam kulit manggis dan likopen yang terdapat di dalam tomat keduanya adalah antioksidan primer yang bekerja dengan cara memberikan kelebihan satu atau lebih atom

hidrogen kepada radikal bebas yang mempunyai kekurangan satu atau lebih atom. Alokasi dapat meningkatkan radikal bebas itu dalam tubuh dengan cara membentuk radikal bebas berlebih, seperti radikal hidroksil, radikal superoksida, dan lain-lain. Jadi, pemberian ekstrak manggis dan tomat yang berfungsi sebagai antioksidan menyebabkan radikal yang terbentuk menjadi stabil kembali, dan bahkan dengan keberadaan antioksidan berada jauh di atas radikal bebas disebabkan oleh pemberian antioksidan likopen dan *xanthone* akan merangsang pembentukan dan kerja antioksidan endogen.<sup>12-14</sup>

Berdasar atas fisiologi, pengaruh pemberian kombinasi ekstrak kulit manggis dan ekstrak tomat dalam menurunkan kadar gula darah adalah melalui cara kerja tiap-tiap antioksidan yang terkandung dalam kulit manggis dan tomat. Kulit manggis mengandung senyawa *xanthone* yang sangat baik bagi tubuh dan merupakan zat golongan fenolik yang berfungsi sebagai antioksidan primer.<sup>14</sup> Senyawa *xanthone* itu merupakan salah satu antioksidan yang paling banyak terkandung dalam kulit buah manggis.<sup>14</sup> *Xanthone* berfungsi sebagai antioksidan dan akan memanfaatkan gugus hidroksida atau OH yang dimilikinya untuk dapat mengikat radikal bebas dalam tubuh. Hasil penelitian di Jepang sudah membuktikan bahwa *xanthone* berperan sebagai antidiabetik yang dapat menurunkan kadar glukosa dalam darah pada tikus percobaan dengan kasus diabetes melitus tipe II dengan cara menangkap produksi radikal bebas berlebih yang terbentuk dalam tubuh.<sup>13,14</sup>

Tomat mengandung antioksidan paling baik, yakni likopen yang sama sekali tidak diproduksi oleh tubuh.<sup>15</sup> Mekanisme likopen mencegah penyakit kronik dan degeneratif di antaranya diabetes melalui mekanisme oksidatif. Likopen mengikat oksigen reaktif itu dan meningkatkan potensi antioksidan sehingga dapat mengurangi kerusakan oksidatif pada lipid (termasuk lipid membran dan lipoprotein), protein, dan DNA. Mekanisme nonoksidatifnya melalui fungsi gen dan memperbaiki *gap-junction communication*, modulasi hormon, dan juga respons imun atau pengaturan metabolisme yang semuanya dapat menurunkan penyakit kronik, salah satunya adalah DM.<sup>12,15</sup>

## Simpulan

Pemberian kombinasi ekstrak kulit manggis dan

tomat dosis 50 mg/kgBB/hari masing-masing menurunkan kadar glukosa dalam darah tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan diabetes sehingga ekstrak kulit manggis dan tomat berpotensi untuk dikembangkan sebagai obat antidiabetes.

### Ucapan Terima Kasih

Penulis menyampaikan terima kasih kepada semua staf Laboratorium Hewan Coba, Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Syiah Kuala dan juga staf Laboratorium Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Syiah Kuala atas bantuannya dalam pelaksanaan penelitian ini.

### Daftar Pustaka

1. Suyono S. Diabetes melitus di Indonesia. Dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, penyunting. Buku ajar ilmu penyakit dalam. Edisi IV. Jilid III. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI; 2007. hlm. 1852–6.
2. Yusni. Mengatasi sindrom metabolik dengan tanaman herbal. Darussalam Banda Aceh: Syiah Kuala University Press; 2014.
3. Isselbacher KJ, Braunwald EW, Jean DM, Joseph BF, Anthony SK, Dennis L, penyunting. Harrison: prinsip-prinsip ilmu penyakit dalam. Volume 1. Ahmad H Asdie, alih bahasa. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 1999.
4. Hanani E, Elya B, Katrin B. Antioxidant activity of combination of *Garcinia mangostana* pericarp and *Hibiscus sabdariffa* calyces. *Int J PharmTech Res.* 2013;5(1):162–6.
5. Pasaribu F, Sitorus P, Bahri S. Uji ekstrak etanol kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L) terhadap penurunan kadar glukosa darah. *J Pharm Pharmacol.* 2012;1(1):1–8.
6. Preedy VR, Watson RR, penyunting. Tomatoes and tomato products. Nutritional, medicinal and therapeutic properties. Enfield, New Hampshire, USA: Science Publishers; 2008.
7. Chairunnisa R. Pengaruh jumlah pasta tomat terhadap penurunan kadar gula darah pada mencit diabetes [diunduh 31 Maret 2016]. Tersedia dari: <http://dokumen.tips/documents/pengaruh-jumlah-pasta-tomat.html>.
8. Hayati A, Karolina L, Subani NB, Yudiwati R. The potential of *Garcinia mangostana* pericarp extract on spermatogenesis and sperm quality of mice (*Mus musculus*) after 2-methoxyethanol exposure. *J Appl Environ Biol Sci.* 2014;4(4):47–51.
9. Sobir, Poerwanto R. Mangosteen genetics and improvement. *Int J Plant Breeding.* 2007;1(2):105–11.
10. Szkudelski T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in beta cell of the pancreas. *Physiol Res.* 2001;50(6):537–46.
11. Shibata MA, Iinuma M, Morimoto J, Kurose H, Akamatsu K, Okuno Y, dkk.  $\alpha$ -mangostin extracted from the pericarp of the mangosteen (*Garcinia mangostana* Linn) reduces tumor growth and lymph node metastasis mammary cancer carrying a p53 mutation. *BMC Med.* 2011;9(69):3–13.
12. Arifulloh. Ekstraksi likopen dari buah tomat (*Lycopersicon esculentum* Mill) dengan berbagai komposisi pelarut (skripsi). Jember: Jurusan Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Jember; 2013.
13. Pedraza-Chaverri J, Cárdenas-Rodríguez N, Orozco-Ibarra M, Pérez-Rojas JM. Medicinal properties of mangosteen (*Garcinia mangostana*). *Food Chem Toxicol.* 2008;46(10):3227–37.
14. Kosem N, Han YH, Moongkarndi P. Antioxidant and cytoprotective activities of methanolic extract from *Garcinia mangostana* hulls. *Sci Asia.* 2007;33:283–92.
15. Yeni Sulistyowati. Pengaruh pemberian likopen terhadap status antioksidan (vitamin C, vitamin E, dan glutathion peroksidase) tikus (*Rattus norvegicus* galur Sprague Dawley) hiperkolesterolemik (tesis). Semarang: Program Studi Magister Ilmu Biomedik, Program Pascasarjana, Universitas Diponegoro; 2007.