LenteraBio
Berkala Ilmiah Biologi
p-ISSN: 2252-3979 e-ISSN: 2685-7871

Pengaruh Ekstrak Daun Mengkudu terhadap Panjang Ulkus dan Kadar Glukosa Darah Mencit (*Mus musculus)* Diabetes

The Effect of Noni Leaf Extract on Diabetic Mice Ulcer Length and Blood Glucose Level

Ranum Mellina Hindrianingtyas*, Nur Kuswanti
Program Studi Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Surabaya
*e-mail: ranum.18066@mhs.unesa.ac.id

Abstrak. Diabetes melitus ditandai dengan kondisi hiperglikemia yang disebabkan oleh gangguan sekresi insulin berkepanjangan yang memicu komplikasi dan munculnya ulkus. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol daun mengkudu (*Morinda citrifolia* L) terhadap panjang ulkus dan kadar glukosa darah pada mencit diabetes. Penelitian bersifat eksperimental dengan Rancangan Acak Lengkap. Terdapat 6 kelompok perlakuan masing-masing dengan empat pengulangan yang terdiri atas Dos 1 (ekstrak 250 mg/kg BB), Dos 2 (ekstrak 500 mg/kg BB), Dos 3 (ekstrak 750 mg/kg BB), GLB (Glibenklamid), KP (Kontrol Positif) dan KN (Kontrol Negatif). Kondisi diabetes diciptakan melalui induksi aloksan sedangkan ulkus dibuat dengan sayatan pada bagian dorsal mencit. Kadar glukosa darah diukur pasca induksi aloksan (H0), hari ke-7 (H7) dan hari ke-14 (H14). Pengukuran ulkus dilakukan pada hari ke-1 (H1), ke-7 (H7), dan hari ke-14 (H10). Data kadar glukosa darah dianalisis menggunakan uji Anova satu arah. Data ulkus diabetik tidak normal dianalisis dengan uji Kruskal Wallis. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun mengkudu berpengaruh signifikan terhadap kadar glukosa darah (P<0,05) dan panjang ulkus diabetik (P<0,05). Kelompok Dos 2 merupakan perlakuan optimal dalam menurunkan kadar glukosa darah dan panjang ulkus diabetik. Ekstrak daun mengkudu berpotensi untuk dikembangkan dan diimplementasikan sebagai zat antidiabetes dan ulkus diabetik.
Kata kunci: aloksan; diabetes mellitus; hiperglikemia; *Morinda citrifoli;* ulkus

Abstract. *Diabetes mellitus is characterized by hyperglycemia caused by insulin secretion disorders that trigger complications and lead to ulcers. This research aimed to identify the effect of ethanolic extract of noni leaves (Morinda citrifolia L) on ulcer lengths and blood glucose levels in diabetic mice. This was an experimental study with complete randomized design. There were six treatment groups and four repetitions consisting of Dos 1 (extract 250 mg/kg BW), Dos 2 (extract 500 mg/kg BW), Dos 3 (extract 750 mg/kg BW), GLB (Glibenclamide), KP (Positive Control), KN (Negative Control). Diabetic conditions were created by alloxan induction while ulcers were created by mice dorsal incisions. Blood glucose levels were measured after alloxan induction (H0), the 7th day (H7) and the 14th day (H14) of treatments. The ulcer lengths were measured from the 1st(H1), 7th (H7), and the 14th day (H14). Blood glucose levels data were analyzed using one way Anova test. Abnormal ulcer length data were analyzed using Kruskal Wallis test. The result showed noni leaf extract had significant effect on blood glucose level (P<0,05) and ulcer length (P<0,05). Dos 2 was the optimal treatment to reduced blood glucose levels and ulcer length. Noni leaf extract has the potential to be developed and implemented as antidiabetic and ulcer agent.*
Keywords: *alloxan; hyperglycemia; Morinda citrifolia; ulcers*

;

PENDAHULUAN

Diabetes melitus merupakan penyakit yang ditandai dengan kondisi hiperglikemia kronik akibat gangguan metabolisme karbohidrat, protein dan lemak serta kelainan sekresi insulin di dalam tubuh (Octasari dan Ramayani, 2021). Secara umum diabetes melitus terdiri atas tipe 1 dan tipe 2 (Prawitasari, 2019). Diabetes tipe 2 antara lain disebabkan oleh resistensi dan gangguan fungsi insulin oleh pankreas (Agung dan Hansen, 2022). Sebagaimana ditambahkan oleh Agung dan Hansen (2022) kadungan makanan berkontribusi sebagai penyebab terjadinya diabetes melitus. Asupan makanan tinggi karbohidrat dan lemak secara berlebihan dan kurangnya aktifitas menyebabkan kondisi hiperglikemia dan hiperlipidemia yang dapat meningkatkan *Reactive Oxygen Species* (ROS) (Wang *et al*., 2021). Oksidan superoksida (radikal bebas) yang dihasilkan dari kondisi ini dapat merusak

Deoxyribonucleic acid (DNA) mitokondria sel β pankreas sehingga insulin tidak dapat disekresikan secara maksimal (Aleydaputri dan Kuswanti, 2022).

Diabetes melitus mengakibatkan peningkatan kadar glukosa darah secara signifikan. Menurut Hardianti *et al.* (2018), kadar glukosa darah penderita diabetes melebihi 200 mg/dL untuk kadar glukosa darah acak dan melebihi 126 mg/dL untuk kadar glukosa darah puasa. Manifestasi jangka panjang kondisi hiperglikemia pada penderita diabetes dan penanganan yang kurang tepat memicu komplikasi, karena menyebabkan perubahan metabolisme, struktur dan fungsi sel dan jaringan (Hardianti *et al*., 2018 ; Prawitasari, 2019). Menurut Prawitasari (2019), komplikasi bisa berupa retinopati diabetik, nefropati, neuropati, kardiomiopati, dan arterosklerosis. Neuropati merupakan komplikasi yang umum terjadi pada penderita diabetes dengan jangka waktu lama. Neuropati adalah gangguan saraf pada bagian perifer sehingga penderita mengalami penurunan kepekaan dalam merasakan sentuhan dan tekanan (Mildawati *et al*., 2019). Neuropati diiringi dengan iskemia mengakibatkan munculnya ulkus diabetik, yaitu luka terbuka yang sukar sembuh pada permukaan kulit (Hardianti *et al*., 2018). Keadaan hiperglikemik pada penderita diabetes menyediakan lokasi strategis bagi kuman dan bakteri yang dapat memperparah ulkus diabetik (Mildawati *et al*., 2019).

Menurut Hardianti *et al.* (2018), pengobatan diabetes disertai ulkus diabetik memerlukan biaya yang cukup besar karena harus dilakukan secara rutin dan berkelanjutan. Pengobatan ini pada umumnya dilakukan dengan pemberian jenis obat sintetis seperti metformin, dapaligfozin, tiazolidimdion, dan glibenklamid (Aleydaputri dan Kuswanti, 2022). Pengelolaan serta terapi diabetes selain menggunakan obat-obatan sintetis juga dapat mengunakan obat-obatan alami, salah satu alternatifnya yaitu mengkudu. Mengkudu (*Morinda citrifolia* L) adalah tanaman obat yang dipercaya masyarakat mempunyai khasiat bermanfaat untuk bidang kesehatan. Mengkudu merupakan anggota famili Rubiaceae (Patil, 2022). Seluruh bagian tumbuhan mengkudu baik daun, batang, akar, buah maupun bunga dapat dimanfaatkan sebagai obat (Patil, 2022). Manfaat ini banyak dikaitkan dengan senyawa yang terkandung di dalamnya. Penelitian oleh Ly *et al*. (2019) dan Patil (2022) menunjukkan bahwa kandungan daun mengkudu antara lain flavonoid, glikosida, saponin, steroid, fenol, tanin, terpenoid, alkaloid dan antrakuinon.

Daun mengkudu dimanfaatkan sebagai zat antibakteri pencegah infeksi, antiinflamasi, antidiabetes dan antituberkulosis (Oladeji *et al*., 2022). Penelitian yang telah dilakukan oleh Algenstaedt *et* al. (2018) menunjukkan hasil penggunaan filtrat buah mengkudu dengan dosis 50 mg/kg berat badan dapat menurunkan kadar glukosa darah dari 139 mg/dL hingga 125 mg/dL dalam waktu 7 hari. Sebagaimana dipertegas oleh hasil penelitian Dafriani *et al.* (2020), flavonoid merupakan zat hipoglikemik yang bisa menurunkan kadar glukosa darah karena mampu meningkatkan sekresi insulin dengan sifatnya yang kaya akan antioksidan dan mampu memperbaiki sel-sel pankreas.

Penelitian terdahulu oleh Rezeki dan Vidirachmilla (2017) menunjukkan bahwa kandungan flavonoid pada ekstrak daun mengkudu yang digunakan pada kelompok perlakuan ekstrak dapat menyembuhkan luka pada mukosa mulut tikus lebih cepat daripada kelompok kontrol positif dan negatif. Sebagaimana penelitian terdahulu oleh Parmadi *et al*. (2018), krim ekstrak daun mengkudu dapat mengobati luka pada mencit. Konsentrasi krim ekstrak daun mengkudu sebesar 15% dapat menyembuhkan luka hingga 40% dalam waktu 7 hari dibandingkan dengan kelompok normal (Parmadi, 2018). Penelitian oleh Parmadi *et al.* (2018) menyebutkan bahwa kandungan alkaloid dan saponin mendukung penyembuhan luka, sedangkan penelitian oleh Rezeki dan Vidirachmilla (2017) juga mengidentifikasi bahwa kandungan flavonoid memicu proliferasi fibroblast sehingga terbentuk jaringan baru pada luka. Selain itu, kandungan saponin dan tanin berfungsi sebagai zat antiinflamasi dan zat antibakteri (Rezeki dan Vidirachmilla, 2017). Penelitian oleh Idris *et al.* (2020) mengungkapkan bahwa bakteri penghambat penyembuhan ulkus diabetik yaitu *S. aureus* dan *E. coli*. Sebagaimana diperjelas oleh hasil penelitian Ly *et al.* (2019), ekstrak daun mengkudu dapat menekan pertumbuhan bakteri *E. coli, P. aeruginosa* dan *S. aureus*.

Dengan mengacu pada uraian ini, kandungan yang terdapat pada ekstrak daun mengkudu yang diberikan dalam dosis tertentu memungkinkan dapat menurunkan kadar glukosa darah dan menyembuhkan ulkus diabetik. Penggunaan ekstrak etanol daun mengkudu (*Morinda citrifolia* L) untuk penyembuhan ulkus dan penurunan kadar glukosa darah pada mencit diabetes merupakan penelitian pengembangan yang belum banyak diteliti sehingga hal inilah yang menjadi *novelty* dari penelitian ini.

Berdasarkan penjelasan tersebut, diperlukan kajian lanjut mengenai ekstrak daun mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) sebagai obat alternatif alami diabetes melitus. Penelitian difokuskan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak daun mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) terhadap kadar glukosa darah dan panjang ulkus diabetik pada mencit yang diinduksi aloksan.

BAHAN DAN METODE

Penelitian dilaksanakan pada bulan Maret hingga April tahun 2022. Pembuatan ekstrak daun mengkudu, induksi aloksan, pembuatan ulkus diabetik, dan pemeliharaan hewan coba dilaksanakan di Laboratorium Fisiologi Jurusan Biologi FMIPA Universitas Negeri Surabaya. Penelitian yang dilakukan merupakan penelitian eksperimental dengan Rancangan Acak Lengkap (RAL) serta enam kelompok perlakuan yaitu perlakuan ekstrak daun mengkudu 250 mg/kg BB (Dos 1), ekstrak daun mengkudu 500 mg/kg BB (Dos 2), ekstrak daun mengkudu 750 mg/kg BB (Dos 3), glibenklamid (GLB), kontrol positif (KP), dan kontrol negatif (KN). Setiap perlakuan menggunakan empat kali ulangan.

Pembuatan simplisia dan ekstrak etanol daun mengkudu (*Morinda citrifolia* L) diawali dengan koleksi daun mengkudu yang didapatkan dari Desa Betro, Kecamatan Kemlagi, Kabupaten Mojokerto. Daun yang dipilih memiliki kriteria daun tua bebas penyakit dan hama dengan panjang 10-20 cm dan lebar 5-17 cm (Parmadi *et* al., 2018). Berat basah daun mengkudu yang digunakan sebanyak 1,3 kilogram. Daun tersebut dicuci bersih kemudian dikering-anginkan selama 2-3 hari tanpa cahaya matahari. Daun kemudian dioven pada suhu 60℃ selama 10 menit (Anggraena *et al.*, 2017). Daun yang telah dikeringkan kemudian dihaluskan dengan menggunakan *blender* dan diayak menggunakan saringan hingga menjadi bubuk simplisia halus sebanyak 516 gram. Sebanyak 500 gram bubuk simplisia dimaserasi bertingkat menggunakan etanol 96%. Proses maserasi dilakukan sebanyak 3 kali. Maserasi pertama menggunakan perbandingan 1:3 yaitu 500 gram simplisia dalam 1,5 liter etanol 96%. Maserasi kedua dan ketiga menggunakan perbandingan 1:2 yaitu 500 gram dalam 1 liter etanol 96%. Ekstrak etanol kental dihasilkan setelah filtrat hasil maserasi dievaporasi dengan *rotary evaporator* (Nufus *et al*., 2021).

Hewan coba yang digunakan yaitu 24 ekor mencit (*Mus musculus*) jantan galur *Deutchland Denken Yonken* (DDY) berusia 8-11 minggu dengan kisaran berat badan 20±25 gram. Mencit jantan didapatkan dari Pusat Veteriner Farma (PUSVETMA) Surabaya. Hewan coba diaklimasi selama 7 hari dalam kandang plastik beralas sekam padi kering dengan pengaturan cahaya 12 jam *light-dark cycle* (Safani *et al*., 2019). Pakan berupa pelet/pur yang dan air minum diberikan secara *ad libitum*. Kandang, tempat pakan, dan botol air minum dibersihkan setiap dua hari sekali.

Induksi aloksan dilakukan untuk menghasilkan mencit diabetes dengan satu kali injeksi intraperitoneal. Dosis aloksan yang digunakan pada setiap mencit sebanyak 130 mg/kg BB yang dibuat dengan melarutkannya dalam larutan NaCl 0,9% (Khaerati *et al.,* 2020). Sebelum diinduksi, mencit dipuasakan selama 8-10 jam kemudian diukur kadar glukosa darahnya. Induksi aloksan dilakukan pada setiap kelompok perlakuan kecuali kelompok kontrol negatif (KN). Setelah enam jam injeksi aloksan, mencit diberikan minum larutan glukosa 1% (Nufus *et al*., 2021). Pengukuran kadar glukosa darah kembali dilakukan setelah tiga hari pasca induksi aloksan untuk memastikan bahwa mencit telah mengalami diabetes yang ditandai dengan kadar glukosa darah puasa lebih dari 126 mg/dL (Aleydaputri dan Kuswanti, 2022).

Ulkus dibuat pada bagian dorsal mencit diabetes dengan terlebih dahulu dilakukan anestesi menggunakan *ethyl ether* melalui hidung (Nufus *et al*., 2021). Rambut bagian dorsal dibersihkan dan luka dibuat dengan cara membuat sayatan pada kulit sepanjang 1 cm menggunakan gunting bedah steril (Safani *et al*., 2019).

Perlakuan diberikan dalam bentuk larutan yang semuanya dilakukan secara oral dengan sonde. Sebelumnya, ekstrak etanol daun mengkudu dan glibenklamid dihomogenkan dengan larutan *natrium carboxymethyl cellulose* (Na-CMC) 1%. Ekstrak yang diberikan sebesar 250 mg/kg BB (Dos 1), 500 mg/kg BB (Dos 2), dan 750 mg/kg BB (Dos 3). Glibenklamid (GLB) diberikan dengan dosis 5 mg/kg BB. Kelompok kontrol positif diabetes (KP) hasil induksi aloksan dan kontrol negatif (KN) diberi Na-CMC 1% saja.

Kadar glukosa darah diukur pada beberapa waktu yaitu 3 hari pasca induksi aloksan (H0), hari ke-7 (H7), dan hari ke-14 (H14). Pengukuran dilakukan menggunakan glukometer setelah mencit dipuasakan selama 8-10 jam. Sampel darah diambil menggunakan *blood lancet* melalui pembuluh darah pada ekor mencit yang telah diusap dengan alkohol 70%. Panjang ulkus diabetik diukur dengan menggunakan penggaris pada hari ke-1 (H1), hari ke -7 (H7), dan hari ke-14 (H14).

Data kadar glukosa darah dianalisis menggunakan uji ANOVA satu arah dan uji Duncan. Data perubahan panjang ulkus dianalisis menggunakan uji normalitas *Kolmogorov Smirnov* dilanjutkan dengan uji *Kruskal Wallis* dan *Mann Whitney*.

HASIL

Penelitian ini menggunakan daun mengkudu (*Morinda citrifolia* L) sebanyak 1,3 kilogram yang menghasilkan 516 gram berat kering simplisia. Etanol 96% yang digunakan untuk maserasi 500 gram simplisia sebanyak 3,5 liter. Ekstrak kental yang dihasilkan sebanyak 50 ml.

Kadar glukosa darah mencit (*Mus musculus*) diukur pada beberapa waktu yaitu setelah induksi aloksan (hari ke-0), hari ke-7 dan hari ke-14. Pemberian ekstrak daun mengkudu (*Morinda* citrifolia L) terhadap kadar glukosa darah mencit berkisar antara 106,25 mg/dL hingga 118 mg/dL. Pasca induksi aloksan (H0) menunjukkan bahwa kelompok perlakuan Dos 1, Dos 2, Dos 3, GLB, dan KP mengalami diabetes yang ditandai dengan lonjakan kadar glukosa darah dibanding kontrol negatif (KN). Kelompok perlakuan KN memiliki kadar glukosa darah paling rendah atau tidak mengalami diabetes karena tidak diinduksi aloksan. Kelompok perlakuan Dos 1, Dos 2, Dos 3 dan GLB menunjukkan penurunan kadar glukosa darah pada hari ke-7 dan hari ke-14. Kadar glukosa darah terendah pada hari ke-7 ditunjukkan oleh kelompok Dos 1 yaitu 109,25 mg/dL, sedangkan pada hari ke-14 kadar glukosa darah terendah ditunjukkan kelompok GLB yaitu 83.50 mg/dL. Pengukuran pada hari ke-14 menunjukkan rata-rata kadar glukosa darah kelompok perlakuan Dos 2 dan Dos 3 yaitu 100 mg/dL dan 106,25 mg/dL yang mendekati kadar glukosa darah kelompok KN yaitu 97,50 mg/dL. Kelompok perlakuan KP tetap menunjukkan kondisi hiperglikemia pada hari ke-7 yaitu 133 mg/dL dan pada hari ke-14 yaitu 130,5 mg/dL (**Tabel 1**).

Tabel 1. Rata-rata kadar glukosa darah mencit

Waktu	Perlakuan					
	Dos 1	**Dos 2**	**Dos 3**	**GLB**	**KP**	**KN**
H0	141,50±12,17^{a}	142,25±9,17^{a}	127,25±3,5^{a}	164,25±29,33^{a}	142±11,57^{a}	124,75±21,32^{a}
H7	109,25±13,09^{b}	114,25±14,56^{b}	118±19,78^{a,b}	121,75±10,72^{b}	133±8,28^{a}	98,75±12,89^{b}
H14	107,50±20,82^{b}	100±14,44^{b}	106,25±12,99^{b}	83,50±15,54^{c}	130,50±3,41^{a}	97,50±9,57^{b}

Keterangan : Notasi huruf yang berbeda menunjukkan perbedaan signifikan antar perlakuan (P<0,005). Dos 1 = ekstrak 250 mg/kg BB, Dos 2 = ekstrak 500 mg/kg BB, Dos 3 = ekstrak 750 mg/kg BB, GLB = glibenklamid, KP = kontrol positif, KN = kontrol negatif. H0 = hari ke-0, H7 = hari ke-7, H14 = hari ke-14.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa ada pengaruh dalam pemberian ekstrak daun mengkudu (*Morinda* citrifolia L) terhadap kadar glukosa darah mencit yang sangat signifikan (P<0,000). Perlakuan Dos 2 adalah kelompok terbaik dalam menurunkan kadar glukosa darah setelah pemberian ekstrak daun mengkudu 500 mg/kg BB dibandingkan kelompok perlakuan lain secara signifikan (P<0,05) yang pada hari ke-7 dan ke-14 berturut-turut sebesar 114,25 mg/dL dan 100 mg/dL. Penurunan kadar glukosa darah sebesar 14,25 mg/dL.

Perubahan panjang ulkus diabetik yang disajikan merupakan data dari hari ke-1, hari ke-7 dan hari ke-14. Panjang awal ulkus pada semua kelompok perlakuan yaitu 1 cm. Pengukuran ulkus diabetik dilakukan setiap hari menggunakan penggaris. Pemendekan ulkus diabetik merepresentasikan penyembuhan ulkus. Secara umum, panjang ulkus semua perlakuan berkurang pada hari ke-2 hingga hari ke-14, namun dengan tingkat pengurangan yang berbeda-beda. Pada hari ke-7 ukuran ulkus diabetik terpendek ditunjukkan oleh kelompok perlakuan Dos 2 dan KN. Panjang ulkus diabetik pada kelompok Dos 1, Dos 3 dan GLB pada hari ke-7 menunjukkan kisaran panjang antara 0,475 hingga 0,5 cm. Kelompok KP tidak mengalami perubahan panjang ulkus diabetik secara drastis dibanding kelompok perlakuan lain. Panjang ulkus diabetik pada hari ke-7 kelompok perlakuan KP yaitu 0,625 cm (**Tabel 2**).

Tabel 2. Rata-rata panjang ulkus diabetik pada mencit diabetes

Hari ke-	Perlakuan					
	Dos 1	**Dos 2**	**Dos 3**	**GLB**	**KP**	**KN**
H1	1 ± 0^{a}	1 ± 0^{a}	1 ± 0^{a}	1 ± 0^{a}	1 ± 0^{a}	1 ± 0^{a}
H7	0,475 ± 0,09^{b}	0,225 ± 0,170^{b}	0,500 ± 0,081^{b}	0,475 ± 0,095^{b}	0,625 ± 0,206^{b}	0,250 ± 0,173^{b}
H14	0 ± 0^{c}	0 ± 0^{c}	0 ± 0^{c}	0 ± 0^{c}	0 ± 0^{c}	0 ± 0^{b}

Keterangan : Notasi huruf yang berbeda menunjukkan perbedaan signifikan antar perlakuan (P<0,005). Dos 1 = ekstrak 250 mg/kg BB, Dos 2 = ekstrak 500 mg/kg BB, Dos 3 = ekstrak 750 mg/kg BB, GLB = glibenklamid, KP = kontrol positif, KN = kontrol negatif. H1= hari ke-1, H7= hari ke-7, H8= hari Ke-8, H9= hari Ke-9, H10 = hari ke-10.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa ada pengaruh dalam pemberian ekstrak daun mengkudu terhadap pengurangan panjang ulkus diabetik mencit yang sangat signifikan (P<0,000). Perlakuan Dos 2 adalah kelompok terbaik dalam pemendekan dan penyembuhan ulkus setelah pemberian ekstrak daun mengkudu 500 mg/kg BB dibandingkan kelompok perlakuan lain secara signifikan (P<0,05) yang pada hari ke-7 sepanjang 0,225 cm. Pengurangan panjang ulkus diabetik sebesar 0,775 cm.

PEMBAHASAN

Ekstrak daun mengkudu (*Morinda citrifolia* L) yang digunakan pada penelitian ini dalam bentuk ekstrak etanol kental yang dihomogenkan dalam pelarut Na-CMC 1% sebelum diberikan pada mencit diabetes secara oral. Maserasi menggunakan etanol 96% adalah metode yang dipilih untuk ekstraksi. Metode ini ditujukan untuk memisahkan zat pada simplisia ke dalam pelarut dalam suatu gradien konsentrasi tertentu (Sanuriza *et al.,* 2021). Sebagaimana diperjelas oleh Nufus *et al.* (2021), proses maserasi dapat membantu memecahkan dinding dan membran sel tumbuhan sehingga metabolit sekunder dapat terekstraksi. Proses maserasi menggunakan etanol 96% yang bertujuan untuk melarutkan senyawa polar dan non-polar metabolit sekunder dalam tumbuhan (Saputra *et al.*, 2018). Selanjutnya, penggunaan *rotary evaporator* adalah untuk menguapkan filtrat hasil maserasi sehingga dihasilkan ekstrak etanol kental. *Sodium Carboxymethyl Cellulose* (Na-CMC) merupakan zat berbentuk serbuk berwarna putih dan tidak berasa (Hadi *et al.*, 2019). Konsentrasi Na-CMC yang digunakan adalah 1%. *Sodium Carboxymethyl Cellulose* (Na-CMC) pada penelitian ini digunakan sebagai bahan pelarut ekstrak dan pengental serta diberikan pada kelompok perlakuan KP dan KN sebagai perlakuan kontrol pengganti ekstrak. Menurut Nufus *et al.* (2021), penggunaan Na-CMC tidak mempengaruhi kadar glukosa darah.

Kondisi hiperglikemia dimodelkan melalui induksi aloksan monohidrat. Aloksan monohidrat merupakan senyawa yang dapat menyebabkan kondisi diabetes secara permanen pada hewan coba (Maqbool *et al.*, 2019). Menurut Nweze *et al.* (2019), aloksan merupakan senyawa derivat dari pirimidin yang dapat merusak sel-sel pankreas. Eskandari *et al.* (2022) menjelaskan bahwa aloksan memiliki struktur yang menyerupai glukosa. Diperjelas oleh penelitian Radencovic *et al.* (2016), bahwa aloksan bekerja diperantarai oleh transporter GLUT2 untuk memasuki sel β pankreas. Aloksan bereaksi melalui dua jalur utama yaitu menghambat enzim glukokinase dan meningkatkan ROS (*reactive oxygen species*). Enzim glukokinase berfungsi mengatur sekresi insulin sesuai kadar glukosa. Aloksan menghambat kinerja enzim glukokinase dengan berikatan pada *binding site* glukokinase untuk menekan reduksi molekul glukosa dan penyusunan ATP sehingga produksi insulin berkurang (Radenkovic *et al.*, 2016). Siklus redox aloksan dan asam dialurik menghasilkan hidrogen peroksida yang bertindak sebagai radikal bebas yang dapat meningkatkan kadar ROS (Pansare *et al.*, 2021). Radikal bebas dapat menyebabkan kerusakan (nekrosis) pada sel-sel β pankreas sehingga sekresi insulin menurun (Pansare *et al.*, 2021). Kadar ROS yang tinggi menyebabkan stress pada retikulum endoplasma dan disfungsi mitokondria pada sel β pankreas yang menuntun terjadinya nekrosis (Eguchi *et al.*, 2021).

Pengukuran kadar glukosa darah pada hari ke-7 dan ke-14 menunjukkan bahwa kelompok perlakuan dosis ekstrak daun mengkudu (Dos 1, Dos 2, Dos 3) dan GLB mengalami penurunan (Tabel 1). Kadar glukosa darah pada kelompok perlakuan dosis ekstrak daun mengkudu dan GLB mendekati kadar glukosa darah pada kelompok KN dan sesuai dengan kisaran kadar glukosa darah normal oleh Skovsø (2014). Menurut Olatunde *et al.* (2021), zat metabolit sekunder bermanfaat seperti flavonoid, saponin, alkaloid dan tanin terkandung dalam ekstrak daun mengkudu. Sebagaimana ditambahkan oleh Almeida *et al.* (2019), ekstrak daun mengkudu mengandung fenol, sterol dan triterpenoid. Kandungan flavonoid, tanin dan saponin pada ekstrak tersebut berfungsi sebagai zat antioksidan (Dafriani *et al.*, 2020). Sebagaimana diperkuat oleh hasil penelitian Lister *et al.* (2020), kandungan flavonoid, tanin dan alkaloid sebagai antioksidan mampu mengurangi radikal bebas dan memperbaiki sel β pankreas. Penelitian oleh Bai *et al.* (2019) juga menjelaskan bahwa flavonoid dapat memperbaiki sel β pankreas akibat paparan aloksan sehingga terjadi peningkatan sekresi insulin.

Selain itu senyawa fenolik menghambat pengikatan substrat karbohidrat oleh enzim α-amilase dan α-glikosidase (Sun *et al.*, 2020). Fungsi enzim α-amilase dan α-glikosidase memiliki hubungan erat dengan pemecahan amilum di saluran pencernaaan (Sun *et al.*, 2020). Menurut penelitian yang dilakukan oleh Daud *et al.* (2019), selain flavonoid, tanin dan saponin juga mampu menghambat pengikatan substrat amilum oleh enzim α-amilase dan α-glikosidase. Mekanisme

pengambatan tersebut mengakibatkan rendahnya penyerapan glukosa di usus halus sehingga terjadi penurunan kadar glukosa darah (Dafriani *et al*., 2020).

Glibenklamid merupakan zat antidiabetik yang dapat memicu sekresi insulin (Muliawan, 2019). Aktifitasnya ditunjukkan dengan blokade kanal K+ pada sel β pankreas sehingga insulin terdepolarisasi kemudian disekresikan (Alotaibi *et al*., 2018). Kadar glukosa darah kelompok perlakuan GLB pada hari ke-14 mengalami penurunan yang melebihi kelompok KN dan dosis ekstrak yaitu 83 mg/dL (Tabel 1). Sebagaimana dijelaskan oleh penelitian Alizadeh *et al.* (2019), penurunan kadar glukosa darah yang terjadi pada kelompok GLB yang melebihi kelompok dosis ekstrak disebabkan oleh dosis glibenklamid yang terlalu tinggi. Faktor lain yang mempengaruhi adalah jumlah ekstrak dan glibenklamid yang diserap. Penyerapan glibenklamid dapat terjadi melalui dinding saluran pencernaan lebih efektif dibanding dengan metabolit yang terkandung di dalam ekstrak, sehingga kadar glukosa darah lebih rendah (Alizadeh *et al*., 2019). Selain dengan glibenklamid, perbedaan kadar glukosa darah antar perlakuan dapat terjadi akibat pengaruh pemberian dosis ekstrak. Kelompok KP yang tidak diberikan perlakuan dosis ekstrak dan glibenklamid tidak mengalami penurunan kadar glukosa darah.

Seluruh perlakuan mengalami pemendekan ulkus diabetik. Ulkus diabetik terpendek ditunjukkan pada kelompok perlakuan Dos 2 (ekstrak 500 mg/kg BB) dan KN di hari ke-7. Pemendekan ulkus diabetik paling lambat terjadi pada kelompok perlakuan KP (Tabel 2). Sesuai dengan hasil penelitian yang telah dilakukan, kelompok KP memperlihatkan kecepatan pemendekan ulkus paling lambat di antara kelompok perlakuan lain (Tabel 2). Dibandingkan dengan kelompok KP, kelompok Dos 2 menunjukkan pemendekan ulkus diabetik lebih cepat didukung dengan kadar glukosa darah yang menurun (Tabel 1). Kecepatan pemendekan ulkus yang rendah disebabkan oleh kondisi hiperglikemia pada kelompok KP (Tabel 1). Patel *et al.* (2019) memperjelas bahwa kondisi hiperglikemia menyebabkan terganggunya fase inflamasi dan proliferasi sehingga ulkus diabetik sukar sembuh. Kelompok Dos 1 dan Dos 3 mengalami pemendekan ulkus diabetik yang lebih lambat dibanding dengan kelompok Dos 2 (Tabel 2). Kelambatan pemendekan ulkus pada kelompok Dos 1 dapat disebabkan akibat jumlah kandungan metabolit sekunder yang berperan kurang efektif dalam penyembuhan. Sementara itu, pada Dos 3 pemendekan ulkus yang lambat dapat disebabkan oleh jumlah metabolit sekunder yang terlalu banyak sehingga menimbulkan efek toksik bagi sel. Sebagaimana dipertegas oleh hasil penelitian Mukti *et al.* (2019), kandungan saponin pada ekstrak mengkudu dalam jumlah terlalu banyak bersifat toksik dan dapat mempengaruhi struktur sel.

Ekstrak etanol daun mengkudu diketahui mengandung flavonoid yang menstimulasi *growth factor* untuk proliferasi fibroblas dalam membentuk jaringan baru (Rezeki dan Vidirachmilla, 2017). Menurut Ly *et al.* (2019), flavonoid dapat memperkecil area luka dengan cara menekan jumlah lipid peroksida, meningkatkan aktivitas katalase dan menstimulasi regenerasi jaringan baru. Kandungan saponin dalam ekstrak etanol daun mengkudu berfungsi sebagai zat antibakteri (Oguntibeju, 2019; Rezeki dan Vidirachmilla, 2017) yang mampu menghambat pertumbuhan *S. aureus, E. coli* dan *P. aeruginosa* (Ly *et al*., 2019). Menurut Patil (2022) senyawa fenolik pada daun mengkudu dapat berfungsi sebagai zat antioksidan serta zat anti-inflamasi. Rezeki dan Vidirachmilla (2017) menambahkan bahwa tanin berfungsi sebagai zat astringensia yang baik. Menurut Oguntibeju (2019), penyembuhan ulkus diabetik dipengaruhi oleh beberapa faktor diantaranya adalah sistem imun, area ulkus diabetik, tingkat keparahan ulkus diabetik, kadar ROS, infeksi bakteri, usia, dan asupan makanan.

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan terdapat pengaruh ekstrak daun mengkudu terhadap penurunan kadar glukosa darah serta pemendekan ulkus diabetik dari hari ke hari. Perlakuan Dos 2 merupakan perlakuan yang memiliki hasil yang mendekati kelompok KN dan GLB sehingga Dos 2 (ekstrak 500 mg/kg BB) dapat menjadi dosis optimal dalam menurunkan kadar glukosa darah dan pemendekan ulkus diabetik.

SIMPULAN

Pemberian ekstrak etanol daun mengkudu (*Morinda citrifolia* L) berpengaruh signifikan terhadap penurunan glukosa darah ($P<0,05$) dan panjang ulkus mencit diabetes ($P<0,05$). Kelompok dosis ekstrak 500 mg/kg BB menunjukkan kadar glukosa darah yang mendekati kelompok kontrol negatif. Dosis optimum dalam menurunkan kadar glukosa darah dan penyembuhan ulkus diabetik ditunjukkan oleh perlakuan dosis ekstrak 500 mg/kg BB. Saran dari penelitian ini ialah perlu dilakukan penelitian lanjutan terkait histologi ulkus diabetik dan pemberian ekstrak secara topikal.

DAFTAR PUSTAKA

Agung SQM dan Hansen H, 2022. Studi Konsumsi Junk Food dan Soft Drink sebagai Penyebab Terjadinya Diabetes Melitus Tipe 2 pada Remaja. *Borneo Student Research*; 3(2): 1774-1782.

Aleydaputri AD dan Kuswanti N, 2022. Efek Ekstrak Daun Sawo Manila (Manilkara zapota L.) terhadap Profil Pulau Langerhans dan Berat Badan Mencit Diabetes. *LenteraBio: Berkala Ilmiah Biologi;* 11(1): 122-130.

Algenstaedt P, Stumpenhagen A, dan Westendorf J, 2018. The Effect of *Morinda citrifolia* L. Fruit Juice on The Blood Sugar Level and Other Serum Parameters in Patients with Diabetes Type 2. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine;* 2018: 1-10.

Alizadeh-Fanalou S, Babaei M, Hosseini A, Azadi N, Nazarizadeh A, Shojaii A, Borji M, Malekinejad H, dan Bahreini E, 2019. Effects Of Securigera Securidaca Seed Extract In Combination With Glibenclamide On Antioxidant Capacity, Fibroblast Growth Factor 21 And Insulin Resistance In Hyperglycemic Rats. *Journal of ethnopharmacology*; 248: 112331.

Almeida ÉS, de Oliveira D, Hotza D, 2019. Properties And Applications Of Morinda Citrifolia (Noni): A Review. *Comprehensive reviews in food science and food safety*; 18(4): 883-909.

Alotaibi MR, Fatani AJ, Almnaizel AT, Ahmed MM, Abuohashish HM, Al-Rejaie SS, 2019. In Vivo Assessment Of Combined Effects Of Glibenclamide And Losartan In Diabetic Rats. *Medical principles and practice*; 28(2): 178-185.

Anggraena, Shinta S, Min Rahminiwati, E. Mulyadi Effendi, 2017. Efektifitas ekstrak daun mengkudu (*Morinda citrifolia*) dan asam kandis sebagai penurun berat badan ada tikus putih galur *Sprague Dawley*. *Ekologi*; 17(1): 21-27.

Bai Lan, Li Xiaofang, He Li, Zheng Yu, Lu Haiying, Li Jinqi, Zhong Lei, Tong Rongsheng, Jiang Zhongliang, Shi Jianyou, dan Li Jian, 2019. Antidiabetic Potential of Flavonoids from Traditional Chinese Medicine: A Review. *The American Journal of Chinese Medicine;* 1-25.

Dafriani P, Karamika M, Anggraini SS, Marlinda R, 2020. The Potential of Noni (Moringa citrifolia) in Lowering Blood Glucose Levels in Diabetes Mellitus Patients. *BIOEDUSCIENCE*; *4*(2): 120-123.

Daud AKM, Juliani J, Sugito S, Abrar M, 2019. α-Amylase and α-Glucosidase Inhibitors from Plant Extracts. *Jurnal Medika Veterinaria*, *13*(2): 21.

Eguchi N, Vaziri ND, Dafoe DC, Ichii H, 2021. The Role Of Oxidative Stress In Pancreatic B Cell Dysfunction In Diabetes. *International journal of molecular sciences*; 22(4):1509.

Eskandari N, Bahramikia S, Mohammadi A, Taati M, Jafarabad SS, 2022. Geraniol Ameliorated Serum Lipid Profile And Improved Antioxidant Defense System In Pancreas, Liver And Heart Tissues Of Alloxan-Induced Diabetic Rats. *Biologia*; 77(1): 241-248.

Hardianti D, Adi MS, Saraswati LD, 2018. Description Of Factors Related To Severity Of Diabetic Mellitus Patient Type 2 (Study In RSUD Kota Semarang). *Jurnal Kesehatan Masyarakat (e-Journal)*; 6(4): 132-140.

Hadi DK, Erina E, Rinidar R, Fakhrurrazi F, Rasmaidar R, dan Sayuthi A, 2019. Daya Hambat Ekstrak Etanol Daun Mengkudu (Morinda Citrifolia L.) Terhadap Pertumbuhan Salmonella Sp. Dan Escherichia Coli. *Jurnal Ilmiah Mahasiswa Veteriner*; 3(2): 87-97.

Idris I, Palisoa Z, Ernawati A, 2020. Pola Resistensi Bakteri Pada Ulkus Diabetik. *Prosiding Seminar Nasional Biologi;* 6(1): 140-143.

Khaerati K, Amini D, Ihwan, 2020. Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Air-Etanol, n-Heksan, dan Etil Asetat Uwi Banggai (Dioscorea alata L.) Dengan Metode Induksi Aloksan Pada Mencit Jantan (Mus musculus). *Jurnal Farmasi Galenika;* 6(2).

Lister INE, Fachrial E, Lie S, 2020. Pancreatic Protective Effect Of Ethanolic Extract Of Mengkudu (Morinda Citrifolia) On Rats Induced By Doxorubicin. *Journal of Innovations in Applied Pharmaceutical Science (JIAPS)*; 7-13.

Ly HT, Pham Nguyen MT, Nguyen TKO, Bui TPQ, Ke X, Le VM, 2020. Phytochemical Analysis And Wound-Healing Activity Of Noni (*Morinda Citrifolia*) Leaf Extract. *Journal of Herbs, Spices & Medicinal Plants*; *26*(4): 379-393.

Maqbool M, Dar MA, Gani I, Mir SA, 2019. Animal Models In Diabetes Mellitus: An Overview. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*; *9*(1): 472-475.

Mildawati M, Diani N, Wahid A, 2019. Hubungan Usia, Jenis Kelamin Dan Lama Menderita Diabetes Dengan Kejadian Neuropati Perifer Diabetik. *CNJ: Caring Nursing Journal*; 3(2): 30-37.

Muliawan IKDI, 2019. Efek Pemberian Kombinasi Jus Aloe Vera Dan Glibenklamid Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Pada Model Tikus Diabetes Yang Diinduksi Dengan Streptozotosin Dan Nikotinamid. *Intisari Sains Medis*; 10(2): 527-531.

Mukti AT, Dewi E, Satyantini WH, Sulmartiwi L, Hassan M, 2019. The effect of noni Morinda citrifolia L. fruit extracts on the gill histopathological changes of Nile tilapia Oreochromis niloticus. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*; 236(1): 12093.

Nufus I, Qomariyah N, Purnama ER, 2021. Aktivitas Antidiabetik Ekstrak Daun Sawo Manila (Manilkara zapota) Terhadap Kadar Gula Darah dan Penyembuhan Ulkus Diabetikum pada Mencit Diabetes. *Lentera Bio: Berkala Ilmiah Biologi;* 10(3) : 319-328.

Nweze CC, Rasaq NO, Istifanus BI, 2019. Ameliorating effect of Agaricus bisponus and Pleurotus ostreatus mixed diet on Alloxan-induced hyperglycemic rats. *Scientific African*; *7*: 209.

Octasari PM, dan Ramayani SL, 2021. Potensi Hidrogel Ekstrak Etanolik Daun Pecut Kuda (Stachytarpheta Jamaicensis [L.] Vahl) Terhadap Proses Penyembuhan Ulkus Diabetikum Pada Rattus Novergicus Galur Wistar. *Jurnal Wiyata: Penelitian Sains dan Kesehatan*; *8*(1): 23-34.

Oguntibeju OO, 2019. Medicinal plants and their effects on diabetic wound healing. *Veterinary world*; *12*(5): 653.

Oladeji OS, Oluyori AP, dan Dada AO, 2022. Genus Morinda : An Insight to its Ethnopharmocology, Phytochemistry, Pharmachology, and Industrial Applications. *Arabian Journal of Chemistry;* 15(9).

Olatunde OO, Benjakul S, Huda N, Zhang B, dan Deng S., 2021. Ethanolic Noni (Morinda Citrifolia L.) Leaf Extract Dechlorophyllised Using Sedimentation Process: Antioxidant, Antibacterial Properties And Efficacy In Extending The Shelf-Life Of Striped Catfish Slices. *International Journal of Food Science & Technology*; *56*(6): 2804-2819.

Pansare K, Upasani C, Upangalwar A, Sonawane G, dan Patil C, 2021. Streptozotocin And Alloxan Induced Diabetic Nephropathy: Protective Role Of Natural Products. *Journal of the Maharaja Sayajirao University of Baroda; 25*: 0422.

Parmadi A, Rejeki S, Hastuti S, 2018. Formulation Development and Physical Test of Leaf Ethanol Extract Cream Noni (*Morinda citrifolia* L) as a Wound Healer. *Jurnal Farmasi (Journal of Pharmacy)*; 1(1): 20-26.

Patel S, Srivastava S, Singh MR, Singh D, 2019. Mechanistic Insight Into Diabetic Wounds: Pathogenesis, Molecular Targets And Treatment Strategies To Pace Wound Healing. *Biomedicine & Pharmacotherapy*; *112*: 108615.

Patil P, 2022. Morinda citrifolia L.(Noni)–Its Ethnobotanical Knowledge, Phytochemical Studies, Pharmacological Aspects, And Future Prospects. *IJNRD-International Journal of Novel Research and Development (IJNRD)*; *7*(3): 331-352.

Prawitasari DS, 2019. Diabetes Melitus Dan Antioksidan. *KELUWIH: Jurnal Kesehatan dan Kedokteran*, 1(1):48-52.

Radenković M, Stojanović M, and Prostran M, 2016. Experimental Diabetes Induced By Alloxan And Streptozotocin: The Current State Of The Art. *Journal of pharmacological and toxicological methods*; *78*: 13-31.

Rezeki S dan Vidirachmilla N. (2017). The Effect Of Noni Leaves Extract (*Morinda citrifolia L*) On Wound Healing Percentage Of Traumatic Ulser In Oral Mucosa Of Wistar Rats (*Rattus norvegicus*) By In Vivo. *Biomedical and Pharmacology Journal*; *10*(4): 1735-1740.

Safani EE, Kunharjito WAC, Lestari A, dan Purnama ER, 2019. Potensi Ekstrak Daun Bandotan (*Ageratum Conyzoides L.*) Sebagai Spray Untuk Pemulihan Luka Mencit Diabetik Yang Terinfeksi *Staphylococcus Aureus*. *Biotropic: The Journal Of Tropical Biology*; *3*(1): 68-78.

Sanuriza II, Risfianty DK, Jayadi I dan Afrianti M, 2021. Potensi Ekstrak Etanol *Clitoria ternatea L.* sebagai Biofungisida dalam Mengendalikan Jamur *Fusarium sp. EVOLUSI: JOURNAL OF MATHEMATICS AND SCIENCES*; *5*(1): 6-13.

Saputra TR, Ngatin A, Sarungu YT, 2018. Penggunaan Metode Ekstraksi Maserasi Dan Partisi Pada Tumbuhan Cocor Bebek (*Kalanchoe pinnata*) Dengan Kepolaran Berbeda. *Fullerene Journal of Chemistry*; *3*(1): 5-8.

Sun L, Wang Y, Miao M, 2020. Inhibition Of A-Amylase By Polyphenolic Compounds: Substrate Digestion, Binding Interactions And Nutritional Intervention. *Trends in Food Science & Technology*; *104*: 190-207.

Skovsø S, 2014. Modeling type 2 diabetes in rats using high fat diet and streptozotocin. *Journal of diabetes investigation*; *5*(4): 349-358.

Wang M, Liu Y, Liang Y, Naruse K dan Takahashi K, 2021. Systematic understanding of pathophysiological mechanisms of oxidative stress-related conditions—diabetes mellitus, cardiovascular diseases, and ischemia–reperfusion injury. *Frontiers in cardiovascular medicine*; *8*: 649785.

Article History:
Received: 21 Juli 2022
Revised: 16 Mei 2023
Available online: 17 Mei 2023
Published: 31 Mei 2023

Authors:
Ranum Mellina Hindrianingtyas, Program Studi Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Surabaya, Jalan Ketintang, Gedung C3 Lt.2 Surabaya 60231, Indonesia, e-mail: ranum.18066@mhs.unesa.ac.id
Nur Kuswanti, Program Studi Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Surabaya, Jalan Ketintang, Gedung C3 Lt.2 Surabaya 60231, Indonesia, e-mail: nurkuswanti@unesa.ac.id

How to cite this article:
Hindrianingtyas RM, Kuswanti N, Pengaruh Ekstrak Daun Mengkudu Terhadap Panjang Ulkus Diabetik dan Kadar Glukosa Darah pada Mencit Diabetes. LenteraBio; Vol 12 (2): 204-211.