Aktivitas Penurunan Kadar Glukosa pada Tikus yang Diinduksi Aloksan dari Ekstrak Air Angkak, Bekatul dan Kombinasinya

Blood Glucose-Lowering Activities of Red Yeast Rice (RYR), Rice Bran (RB) Extracts, and Their Combination in Alloxan-Induced Rats

Hasima^{a*}, Didah Nur Faridah^b, Mega Safithria^a, Husnawati^a, Agus Setiyono^c
dan Hanif Alamudin Manshur^d

^aDepartemen Biokimia, FMIPA, Institut Pertanian Bogor, Bogor

^bDepartemen Ilmu dan Teknologi Pangan, Fakultas Teknologi Pertanian, Institut Pertanian Bogor, Bogor

^cDepartemen Klinik, Reproduksi dan Patologi, Fakultas Kedokteran Hewan, Institut Pertanian Bogor, Bogor

^dDepartemen Ilmu dan Teknologi Pangan, Fakultas Pertanian dan Peternakan, Universitas Muhammadiyah Malang, Malang

Riwayat Naskah:

Diterima: Agustus 2020
Direvisi: November 2020
Disetujui: November 2020

ABSTRAK: Angkak dan bekatul mengandung komponen bioaktif sebagai antihiperglikemik. Namun penelitian mengenai aktivitas antihiperglikemik angkak dan bekatul secara *in vivo* belum tersedia. Tujuan penelitian ini adalah menguji efektivitas pemberian ekstrak air angkak, ekstrak air bekatul serta kombinasinya dalam proses penurunan jumlah glukosa dalam darah tikus (*Rattus norvegicus*) strain *Sprague Dawley* yang diinduksi aloksan. Penelitian dilakukan dengan melakukan preparasi sampel yaitu ekstraksi air angkak dan bekatul, pengkondisian hewan uji yaitu tikus (*Rattus norvegicus*) strain *Sprague Dawley* dengan induksi aloksan, pembagian tikus menjadi sembilan kelompok. Hasil penelitian menunjukkan penurunan kadar glukosa darah tikus paling rendah adalah pada tikus kelompok V (angkak 2) dengan pemberian ekstrak air angkak 100 mg/Kg bb, dengan penurunan 61,43% lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok III, tikus yang diberi obat glibenklamid yang turun sebesar 40,88%. Pada kelompok V, kadar glukosa darah pada hari ke-3 sebesar 256,67±174,77 mg/dL dan turun pada hari ke-12 hingga mencapai glukosa darah normal sebesar 99,00±9,64 mg/dL. Penurunan kadar glukosa darah tikus baik kelompok pemberian ekstrak bekatul maupun dengan kombinasi ekstrak air angkak dan ekstrak air bekatul tidak menunjukkan penurunan kadar glukosa darah yang signifikan.

Kata kunci: aloksan, angkak, antihiperglikemik, bekatul, glukosa darah

ABSTRACT: Bioactive compounds in red yeast rice (traditionally known as *angkak*) and rice bran are scientifically evidenced to exert antihyperglycemic properties. Nevertheless, *in vivo* studies on antihyperglycemic activity of red yeast rice and rice bran have not been reported. This current work aimed to evaluate glucose-lowering effects on alloxan-induced rats (*Rattus norvegicus*) strain *Sprague Dawley* treated with water extract of angkak, rice bran and combination of both extracts. The research was first carried out by extraction of RYR and RB, acclimatization of rats induced by alloxan, then separating them into 9 groups. The results showed that the lowest decrease in blood glucose, i.e. 61.43%, was attributed to group 5, namely rats administered with water extract of angkak (100 mg/Kg bw), being much higher compared to group 3 (rats treated with glibenclamide) reaching up to 40.88%. In terms of group 5, the level of blood glucose exhibited a gradual attenuation, from 256.67±174.77 mg/dL on day-3 to 99.00±9.64 mg/dL on day-12, which is a normal blood glucose concentration. It is noteworthy that administration of rice bran extract and combined treatment showed no significant effects on reduction of blood glucose.

Keywords: alloxan, red yeast rice, antihyperglycemic, rice bran, blood glucose

* Kontributor utama
Email korespondensi: hasim@apps.ipb.ac.id

1. Pendahuluan

Diabetes mellitus adalah salah satu penyakit gangguan metabolik dengan ciri-ciri pada penderitanya antara lain adalah mengalami kondisi hiperglikemia akibat adanya kerusakan pada sel β -pankreas, defisiensi sekresi insulin, atau resistensi insulin (ADA 2015). Menurut IDF (2015), setidaknya ada 415 juta penderita diabetes yang tercatat di seluruh dunia dan Indonesia memiliki penderita diabetes mellitus terbanyak ketujuh di dunia. Indonesia merupakan salah satu negara yang penderita diabetes mellitusnya terus mengalami peningkatan yaitu dari 5,7% pada tahun 2007 menjadi 6,9% pada tahun 2013 (Kemenkes RI, 2013). Penderita diabetes mellitus dapat mengalami berbagai komplikasi akut seperti ketoasidosis dan hiperosmolar non ketotik, ataupun berbagai macam komplikasi kronis seperti jantung koroner, penyakit serebrovaskuler, hipertensi, penyakit vaskuler perifer, dan lain-lain (Black & Hawks, 2005). Hingga saat ini, diabetes mellitus dan komplikasinya menjadi penyebab kematian urutan tertinggi ketiga di Indonesia setelah stroke dan jantung koroner (Kemenkes RI, 2013).

Penggunaan obat sintesis antidiabetik umumnya masih digunakan di Indonesia meski memiliki efek samping bagi penderita. Beberapa jenis obat tersebut yaitu obat jenis metformin dari golongan biguanida dan glibenklamid dari golongan sulfonilurea. Metformin bekerja dengan menurunkan kadar glukosa darah langsung di hati dengan menekan proses glukoneogenesis sedangkan glibenklamid memicu sekresi insulin pada sel β -pankreas (Ndraha, 2014). Meskipun harganya relatif murah namun penggunaan obat jenis ini diketahui memiliki beberapa efek samping akibat interaksi obat lain. Beberapa efek samping yang telah dilaporkan yaitu asidosis laktat, anoreksia, melemahkan detak jantung, sakit kepala, nyeri otot, dan hipoglikemik (Hasnawati & Sawir, 2015). Dengan demikian, perlu adanya upaya substitusi obat sintesis antidiabetik dengan alternatif obat yang relatif aman, ekonomis, dan tidak menimbulkan efek samping.

Angkak merupakan bahan alam yang berpotensi sebagai alternatif dalam pengobatan diabetes mellitus. Angkak merupakan beras yang difermentasi dengan *Monascus purpureus* sedangkan bekatul adalah limbah yang didapatkan dari penggilingan padi. Angkak diketahui mengandung pigmen ankaflavin, monaskin, serta metabolit γ -aminobutyric acid (Shi & Pan 2011). Beberapa penelitian lain menyebutkan bahwa angkak mengandung pigmen ankaflavin, rubropunktatin, dan monuskorubin (Kawuri, 2013), serta menghasilkan metabolit sekunder

seperti lovastatin, isoflavon, sterol, asam lemak tidak jenuh, dan vitamin B kompleks (Guofo & Trindade, 2014). Beberapa senyawa tersebut diketahui dapat menurunkan kadar glukosa darah dengan cara meningkatkan sekresi insulin (Chen et al., 2006), meningkatkan sensitivitas insulin, dan mengurangi resistensi insulin (Su, Chen, Chi, & Chuang, 2007). Penelitian Hasim et al. (2018) menyebutkan bahwa senyawa bioaktif yang terdapat dalam angkak didominasi oleh senyawa yang bersifat polar sehingga akan larut dengan baik pada pelarut polar seperti air. Hasim et al. (2018) juga menyebutkan bahwa ekstrak air angkak memiliki kadar antioksidan yang lebih tinggi dibandingkan dengan ekstrak yang diperoleh dari etanol, ekstrak fraksi n-heksana, ekstrak fraksi diklorometana, dan ekstrak fraksi etil asetat. Ekstrak air angkak diketahui memiliki aktivitas antioksidan dengan IC50 sebesar $250 \pm 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ (Rajasekaran & Kalaivani, 2011).

Selain angkak, bekatul juga merupakan salah satu bahan alam yang berpotensi dalam mengobati diabetes mellitus. Bekatul diketahui mengandung γ -orizanol, γ -tokotrienol, asam ferulat, asam kafeat, tricine, asam kumarat, asam fitat, α -tokoferol, fitosterol, dan karotenoid (Henderson et al., 2012). Beberapa dari senyawa tersebut dilaporkan berperan dalam meningkatkan sekresi insulin (Chen & Cheng, 2006). Beberapa penelitian lain menyebutkan bahwa bekatul memiliki kemampuan dalam menghambat pembentukan peroksida sebesar 66,8% (Okai et al., 2004) dan mampu menghambat α -glukosidase dengan IC50 sebesar 47,5 $\mu\text{g/mL}$ (Tiawari et al., 2011). Ekstrak air bekatul dilaporkan memiliki kemampuan dalam menghambat HMG KoA reduktase yang lebih baik dibandingkan ekstrak etanol, ekstrak fraksi n-heksana, ekstrak fraksi diklorometana, dan ekstrak fraksi etil asetat (Hasanah, Hasim, Faridah, & Adrianto, 2016). Ekstrak air bekatul memiliki aktivitas antioksidan dengan IC50 sebesar $29,92 \pm 6,69$ $\mu\text{g/mL}$ (Hasim, Adrianto, Lestari, & Faridah, 2017).

Penelitian mengenai aktivitas antihiperglikemik secara *in vitro* dari angkak dan bekatul telah banyak dilakukan, namun penelitian secara *in vivo* belum pernah dilakukan. Selain pengujian dosis tunggal secara *in vivo*, formulasi antara angkak dan bekatul juga perlu dilakukan. Formulasi tersebut diharapkan dapat menunjukkan sinergisitas dalam menurunkan kadar glukosa darah. Berdasarkan hal tersebut, penelitian ini dilakukan dengan tujuan mempelajari efektivitas pemberian ekstrak air angkak, ekstrak air bekatul serta kombinasi ekstrak air angkak dan bekatul dalam menurunkan kadar glukosa darah tikus (*Rattus*

norvegicus) strain *Sprague Dawley* yang diinduksi aloksan.

2. Bahan dan Metode

2.1. Bahan

Penelitian ini menggunakan beberapa bahan, antara lain adalah angkak komersial (Pazola, Bogor, Indonesia), bekatul segar (Mentik Wangi, Bogor, Indonesia), tikus putih jantan usia dua bulan galur *Sprague Dawley*, pakan standar dengan komposisi kadar air maksimal 13%, protein 17,5-19,5%, lemak minimal 3%, serat maksimal 8%, abu maksimal 7%, kalsium minimal 0,9% dan fosfor minimal 0,6% (Bravo® Hi-Provit, Charoen Pokphand, Indonesia), aloksan (Alloxan monohydrate, Sigma Aldrich®, Jerman), NaCl fisiologis (Widatra Bhakti, Indonesia), dan alkohol 70%.

2.2. Alat

Alat-alat yang digunakan pada penelitian ini adalah mixer (Panasonic, Japan), ayakan 40 mesh, oven (Eyela NDO-700, Japan), *shaker* (Zhengji HY-4A, China), *rotary evaporator* (Ogawa, Japan), glukometer (*One Touch Ultra Easy*, Johnson & Johnson Ltd, USA).

2.3. Metode

2.3.1. Preparasi sampel (Zubaidah & Sari, 2015)

Angkak komersial dan bekatul segar dihaluskan menggunakan blender kemudian diayak menggunakan saringan 40 mesh. Selanjutnya sampel angkak dikeringkan dalam oven pada suhu 50 °C selama 6 jam sedangkan sampel bekatul

dikeringkan pada suhu 130°C selama 90 detik. Sampel yang sudah kering didinginkan dalam desikator pada suhu ruang kemudian disimpan dalam plastik kedap udara dengan suhu penyimpanan 4°C.

2.3.2. Ekstraksi sampel (Singgih et al., 2014, Arab, Alemzadeh, & Maghsoudi, 2011)

Ekstraksi secara maserasi dilakukan dengan cara perendaman sampel dalam pelarut akuades. Sebanyak 40 gram serbuk angkak dalam 400 mL (1:10) sedangkan untuk bekatul, sampel ditimbang sebanyak 40 gram dalam 160 mL (1:4). Larutan kemudian direndam selama 3 jam dengan pengadukan menggunakan *shaker* dengan kecepatan 130 rpm. Campuran dipisahkan menggunakan kertas saring. Filtrat yang diperoleh dikumpulkan dan diuapkan menggunakan *rotary evaporator* pada suhu 50°C dengan kecepatan 75 rpm hingga diperoleh ekstrak air angkak dan bekatul pekat.

2.3.3. Pengkondisian hewan percobaan (Ali, Thomson, Al-Qattan, & Divya, 2016)

Sebanyak 27 ekor tikus putih galur *Sprague Dawley* dengan bobot rata-rata 180-250 g diadaptasikan terlebih dahulu selama dua belas hari sebelum perlakuan. Kondisi kandang tikus dikondisikan memiliki temperatur berkisar pada suhu 26-28°C dengan kelembaban 75-95% dengan siklus 12 jam gelap dan terang. Pakan standar dan minum diberikan setiap harinya sebanyak 20 gram dan 140 mL. Bobot badan tikus ditimbang setiap tiga hari bersama pengukuran kadar glukosa darah. Tikus dibagi menjadi sembilan kelompok perlakuan Tabel 1.

Tabel 1.

Kelompok Perlakuan Tikus

Kelompok	Perlakuan
I (normal)	kelompok tikus yang tidak diberi perlakuan sehingga kadar glukosa darahnya normal
II (kontrol negatif)	kelompok tikus hiperglikemia yang tidak diberikan intervensi
III (kontrol positif)	kelompok tikus hiperglikemia yang diberi obat glibenklamid (Indofarma, Indonesia) dengan dosis 5 mg/Kg bb
IV (angkak 1)	kelompok tikus hiperglikemia yang diberi ekstrak air angkak 50 mg/Kg bb
V (angkak 2)	kelompok tikus hiperglikemia yang diberi ekstrak air angkak 100 mg/Kg bb
VI (bekatul 1)	kelompok tikus hiperglikemia yang diberi ekstrak air bekatul 1500 mg/Kg bb
VII (bekatul 2)	kelompok tikus hiperglikemia yang diberi ekstrak air bekatul 3000 mg/Kg bb
VIII (kombinasi 1)	kelompok tikus hiperglikemia yang diberi kombinasi ekstrak air angkak dan bekatul dengan dosis 20 mg/Kg bb dan 1400 mg/Kg bb
IX (kombinasi 2)	kelompok tikus hiperglikemia yang diberi kombinasi ekstrak air angkak dan bekatul dengan dosis 40 mg/Kg bb dan 700 mg/Kg bb

2.3.4. Induksi Aloksan (Prasetyo & Safitri, 2016)

Induksi aloksan dilakukan pada semua kelompok tikus kecuali kelompok normal. Tikus kelompok normal diinduksi dengan akuades. Kadar glukosa darah diukur sebelum induksi dilakukan menjadi *baseline* kadar glukosa darah normal (hari ke-0). Aloksan dilarutkan terlebih dahulu dalam larutan NaCl fisiologis secepatnya sebelum diinduksikan. Induksi aloksan dilakukan secara intraperitoneal dengan dosis 150 mg/Kg bb dalam 1 mL. Kadar glukosa darah diukur kembali setelah 72 jam (hari ke-3) untuk penetapan kondisi hiperglikemia. Pemberian pakan dan minum secara *ad libitum* tetap dilakukan selama induksi. Perlakuan percobaan dilakukan selama 12 hari pada semua kelompok percobaan secara oral dengan volume cekok 2 mL.

2.3.5. Pengukuran kadar glukosa darah (Prasetyo & Safitri, 2016)

Pengukuran kadar glukosa darah dilakukan menggunakan glukometer dengan rentang pengukuran 80-600 mg/dL. Pengukuran kadar glukosa darah dilakukan dengan interval pengukuran tiga hari pada hari ke-0, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 dan 24. Sebelum pengambilan darah, tikus dipuasakan selama 8-12 jam terlebih dahulu. Sesaat sebelum pengambilan darah, ujung ekor tikus dibersihkan dahulu dengan alkohol 70%, kemudian ujung ekor tikus ditusuk dengan lancet hingga darah yang terkumpul sebanyak $\pm 1,0 \mu\text{L}$. Darah yang diperoleh segera diteteskan ke strip glukosa yang telah dipasang pada glukometer kemudian hasil pengukuran data dibaca setelah 5 detik pada layar glukometer.

2.3.6. Analisis Data

Analisis statistika dilakukan dengan menggunakan aplikasi *IBM SPSS Statistic version 2.2* untuk Windows. Analisis normalitas dan homogenitas dilakukan terlebih dahulu untuk melihat distribusi data dan keseragaman data antar kelompok. Analisis normalitas data dilakukan dengan uji *Saphiro-Wilk*, sedangkan analisis homogenitas data diuji menggunakan uji *Levene*. Selanjutnya, untuk mengetahui adanya perbedaan antar kelompok maka dilakukan uji beda yang dianalisis menggunakan uji *One Way Anova* dilanjutkan dengan uji *Duncan* pada taraf nyata 95% ($p < 0,05$) untuk mengetahui letak perbedaan tersebut. Data yang telah dianalisis kemudian dinyatakan dalam rata-rata $\pm$ standar deviasi.

3. Hasil dan Pembahasan

Pengukuran kadar glukosa darah tikus dilakukan pada semua kelompok perlakuan sebelum induksi aloksan. Hasil pengukuran kadar glukosa ditampilkan dalam Grafik 1 dan Tabel 2. Berdasarkan hasil analisis dapat diketahui bahwa kadar glukosa darah tikus antar kelompok perlakuan pada H_0 tidak berbeda secara signifikan ($p > 0,05$). Kadar glukosa darah H_0 pada semua kelompok perlakuan tidak berbeda secara signifikan ($p > 0,05$). Kadar glukosa darah pada H_0 berkisar antara 72-101 mg/dL dengan rata-rata kadar glukosa darah sebesar $94,52 \pm 12,41$ mg/dL. Menurut Wolfensohn dan Lloyd (2013), kadar glukosa darah tikus normal berkisar antara 50-135 mg/dL. Oleh sebab itu, tikus yang digunakan dalam penelitian ini dapat dinyatakan memiliki kadar glukosa darah normal.

Pada H_3 pasca induksi aloksan, terjadi peningkatan kadar glukosa darah tikus pada kelompok kontrol, angkak, bekatul dan kombinasi. Peningkatan kadar glukosa darah tertinggi terjadi pada kelompok bekatul 1 sebesar 477,66 mg/dL sedangkan yang terendah terjadi pada kelompok bekatul 2 sebesar 71,66 mg/dL (Grafik 2). Tikus yang diinduksi aloksan telah menunjukkan kondisi hiperglikemia pada H_3 setelah injeksi dengan peningkatan kadar glukosa darah yang signifikan ($p < 0,05$). Hal ini juga terjadi pada penelitian lainnya yang menggunakan aloksan (Mourya, Shukla, Rai, & Lodhi, 2016; Sarfraz, Khaliq, Khan, & Aslam, 2017).

Aloksan merupakan komponen kimia yang sangat tidak stabil dengan bentuk molekul menyerupai glukosa yang bersifat hidrofilik. Ketika aloksan diinjeksi secara intraperitoneal, aloksan dengan cepat akan menembus membran plasma memasuki sel beta (β) melalui perantara glukosa transporter 2 (GLUT2). Aloksan dapat membuat kondisi hiperglikemia untuk hewan percobaan model diabetes tipe 1 akibat toksisitas aloksan yang spesifik pada sel β -pankreas menyebabkan defisiensi sekresi insulin (Nugroho, 2006). Defisiensi sekresi insulin terjadi akibat penghambatan aloksan terhadap glukokinase dengan mengikat gugus thiol pada glukokinase. Inhibisi glukokinase akan menurunkan oksidasi glukosa serta menurunkan pembentukan ATP dan sekresi insulin. Selain itu, aloksan dapat menghasilkan *reactive oxygen species* (ROS) melalui reaksi berantai menghasilkan produk reduksi berupa asam dialurat (Ighodaro, Adeosun, & Akinloye, 2017). Autooksidasi dari asam dialurat dapat menghasilkan radikal superoksida, hidrogen peroksida, dan radikal hidroksil. Adanya radikal hidroksil akan menyebabkan lesi sel β -pankreas. Lebih jauh lagi, kerusakan sel β -pankreas akan berpengaruh kepada ketidakmampuan dalam sekresi insulin serta terganggunya homeostasis

kadar glukosa dalam darah yang menyebabkan kondisi hiperglikemia (Lenzen, 2008).

Grafik 1. Pengaruh perlakuan eksperimen terhadap kadar glukosa darah pada sembilan kelompok perlakuan I: Kelompok normal, II: Kelompok kontrol negatif, III: Kelompok kontrol positif, IV: Kelompok angkak 1, V: Kelompok angkak 2, VI: Kelompok bekatul 1, VII: Kelompok bekatul 2, VIII: Kelompok kombinasi 1, IX: Kelompok kombinasi 2.

Kadar glukosa darah di semua kelompok perlakuan cenderung menurun pada H6 hingga H12 (Grafik 2). Penurunan kadar glukosa terjadi karena tikus secara alami berusaha menjaga homeostasis glukosa dalam darah melalui proses glikolisis. Glikolisis merupakan jalur sederhana dari metabolisme glukosa yang dapat meregulasikan sekresi insulin dan fungsi metabolik dari berbagai sel. Kenaikan kadar glukosa dalam otak akan menurunkan sinyal AMP-activated protein kinase (AMPK) pada hipotalamus kemudian akan menimbulkan efek anoreksia yang diinduksi oleh leptin. Di dalam sel hepatosit, kadar glukosa darah yang meningkat akan diikuti peningkatan kadar insulin. Glukosa memberi sinyal untuk mengaktifkan protein fosfatase 2A yang kemudian akan memicu defosforilasi fruktosa-2,6-bisfosfatase sehingga aktivitas 6-fosfofruktosa-2-kinase akan meningkat. Sebagai hasilnya, fruktosa-2,6-bisfosfat akan meningkat. Meningkatnya fruktosa-2,6-bisfosfatase akan meningkatkan aktivitas 6-fosforuktosa-1-kinase sehingga proses glikolisis dapat berjalan. Pada sel β -pankreas, glukosa kinase berperan sebagai biosensor glukosa. Peningkatan jumlah dan aktivitas glukosa kinase pada sel β -pankreas akan meningkatkan fosforilasi glukosa melalui glikolisis (Guo et al., 2012).

Dalam kurun waktu yang sama (pada H6-H12), terjadi sedikit peningkatan kadar glukosa pada beberapa kelompok perlakuan yaitu kelompok angkak 2 pada H6, kelompok kontrol negatif pada H9, kelompok kontrol positif, angkak 1 dan kombinasi 2 pada H12 (Grafik 2). Peningkatan dan penurunan kadar glukosa darah yang fluktuatif pada tikus kontrol negatif menjadi tanda bahwa proses

glikolisis masih berjalan sebagai respon dari kondisi hiperglikemia. Beberapa studi menyebutkan bahwa induksi aloksan akan memicu respon glikemik karena adanya peningkatan dan penurunan kadar glukosa darah yang tidak konsisten (Lenzen, 2008; Federiuk et al., 2008; Misra & Aiman, 2012).

Pada H9 dan H12, hanya kelompok angkak 2 dan bekatul 2 saja yang menunjukkan perbedaan kadar glukosa darah yang signifikan terhadap kelompok kontrol negatif ($p < 0,05$). Sementara itu, hanya kelompok bekatul 1 dan 2 saja yang memiliki kadar glukosa darah pada H9 dan H12 yang berbeda signifikan ($p < 0,05$) dengan kadar glukosa darahnya pada H3. Secara keseluruhan, kelompok tikus yang mendapatkan intervensi baik dengan glibenklamid maupun ekstrak angkak dan atau bekatul menunjukkan adanya kadar glukosa darah yang mengalami penurunan. Persentase penurunan kadar glukosa darah hingga H12 yang tertinggi terjadi pada kelompok angkak 2 (61,43%) sedangkan yang terendah terjadi pada kelompok angkak 1 (13,37%) (Tabel 2).

Tikus kelompok angkak 1 dengan pemberian ekstrak air angkak 50 mg/Kg bb menunjukkan perubahan kadar glukosa darah yang tidak signifikan. Meskipun demikian, kelompok angkak 1 tetap menunjukkan adanya aktivitas antihiperglikemia karena kadar glukosa darah yang menurun pada hari ke 6 sampai 9 (Grafik 2). Hal ini dapat disebabkan oleh kurangnya dosis air angkak yang diberikan terhadap hewan uji. Kadar glukosa darah pada kelompok angkak 1 kembali naik pada hari ke 12. Hal tersebut dimungkinkan terjadi karena pengaruh induksi aloksan yang

menyebabkan kerusakan pada sel β -pankreas (King, 2012).

Tikus kelompok angkak 2 dengan pemberian ekstrak air angkak 100 mg/Kg bb menunjukkan perubahan yang signifikan terhadap kadar glukosa darah. Berdasarkan hasil yang diperoleh, pada hari ke 6 sampai 9 terjadi penurunan kadar glukosa dengan persentase penurunan H3-H9 sebesar 46,36%. Pada hari ke 12 kadar glukosa darah tikus kembali normal (Grafik 1). Hasil penelitian menunjukkan penurunan kadar glukosa darah tikus paling rendah adalah pada tikus kelompok V (angkak 2) dengan pemberian ekstrak air angkak 100 mg/Kg bb, dengan penurunan 61,43% lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok III, tikus yang diberi obat glibenklamid yang turun sebesar 40,88%. Pada penelitian yang dilakukan Sulistyaning (2013) terhadap perempuan dengan IMT 23-30, pemberian ekstrak air angkak dengan dosis kurang lebih 80 mg/Kg bb selama 14 hari menunjukkan perbedaan yang signifikan terhadap penurunan glukosa darah. Senyawa fitokimia yang terdapat dalam angkak memiliki kemampuan sebagai antidiabetes, antara lain melalui mekanisme pengikatan radikal bebas. Penelitian Hamid (2016) melaporkan bahwa angkak terutama pigmen merah memiliki potensi aktivitas antioksidan karena mengandung zat antosianin dari kelompok flavonoid. Total flavonoid tertinggi terdapat pada fraksi etil asetat sebesar 22,09%. Penelitian Sulistyaning (2013) juga menyebutkan bahwa aktivitas antioksidan antosianin yang terkandung dalam angkak dapat meningkatkan toleransi glukosa dengan cara menstabilkan radikal bebas, memperbaiki stress oksidatif, dan mencegah oksidasi glukosa darah.

Tikus kelompok bekatul dosis 1 dengan pemberian ekstrak air bekatul 1500 mg/Kg bb menunjukkan perubahan kadar glukosa darah yang signifikan. Glukosa darah tikus mengalami kenaikan yang tinggi sejak hari ke-3 dan mulai mengalami penurunan pada hari ke-6 hingga hari ke-12, tetapi pada hari ke-12 kadar glukosa darah tikus masih cukup tinggi atau jauh dari gula darah normal (Grafik 1). Pada tikus kelompok bekatul dosis 2 dengan pemberian ekstrak air bekatul 3000 mg/Kg bb menunjukkan perubahan yang tidak signifikan. Glukosa darah tikus mengalami kenaikan sejak hari ke-3 namun tidak terlalu jauh dari rentang kadar

glukosa darah normal. Pada hari ke-6 mengalami penurunan hingga hari ke-9, tetapi mengalami kenaikan kembali pada hari ke-12 meski tidak cukup signifikan dan masih berada di atas kadar glukosa darah normal. Pemberian ekstrak air bekatul 3000 mg/Kg bb pada tikus yang diinduksi aloksan cukup efektif menekan kenaikan glukosa darah.

Bekatul yang merupakan limbah penggilingan padi memiliki sifat sebagai antioksidan yang dapat mencegah penyakit diabetes. Penelitian sebelumnya menyatakan bahwa dalam bekatul terdapat senyawa fitokimia seperti flavonoid, oryzanol, tokofenil dan antioksidan fenolik yang cukup tinggi (Sompong et al., 2011). Penelitian mengenai aktivitas antioksidan dan antihiperglikemik dari bekatul telah banyak dilakukan sebelumnya dan menunjukkan bahwa bekatul memiliki efek glikemik dan dapat menurunkan resiko hiperglikemia pada tikus yang diinduksi dengan lemak tinggi melalui aktivitas *hepatic glucose-regulating enzyme* pada hewan uji tikus (Kim, Rico, Lee, & Kang, 2010). Komponen oryzanol yang terkandung dalam bekatul dilaporkan dapat berperan sebagai antioksidan dan membantu meningkatkan metabolisme komponen pangan (Minatel, Francisqueti, Correa, & Lima, 2016). Penelitian sebelumnya juga melaporkan bahwa bubuk bekatul dan ekstrak fraksi terlarutnya dapat mengurangi kadar serum glukosa pada subjek manusia yang terkena diabetes (Qureshi, Sami, & Khan, 2002; Tazakori et al., 2007), komponen serat yang diisolasi dari ekstrak air bekatul menunjukkan efek hipoglikemik pada tikus dengan serum glukosa normal. Aktivitas antihiperglikemik dari bekatul diduga berkaitan dengan meningkatnya aktivitas glukokinase dalam liver. Enzim *hepatic* glukokinase memiliki peranan penting dalam regulasi homeostasis glukosa (Akiyama et al., 2010). Pemberian ekstrak angkak, bekatul maupun kombinasinya dapat menyebabkan penurunan pada glukosa darah tikus yang diinduksi aloksan. Efek hipoglikemik yang ditunjukkan kedua ekstrak tersebut setara dengan yang ditunjukkan oleh glibenklamid. Obat glibenklamid (golongan sulfonilurea) memiliki fungsi dalam penstimulasian sel β -pankreas, sehingga produksi insulin dapat meningkat. Obat ini akan efektif bila sel β -pankreas masih terus memproduksi menghasilkan insulin (BPOM, 2009).

Grafik 2. Pengaruh perlakuan eksperimen terhadap perubahan kadar glukosa darah pada sembilan kelompok perlakuan I: Kelompok normal, II: Kelompok kontrol negatif, III: Kelompok kontrol positif, IV: Kelompok angkak 1, V: Kelompok angkak 2, VI: Kelompok bekatul 1, VII: Kelompok bekatul 2, VIII: Kelompok kombinasi 1, IX: Kelompok kombinasi 2.

Tabel 2.
Presentase perubahan kadar glukosa darah tikus hingga hari ke-12.

Kelompok Hewan Uji	Dosis (mg/Kg bb)	Kadar glukosa darah (mg/dL)					Perubahan (%)
		Hari ke-0	Hari Ke-3	Hari Ke-6	Hari ke-9	Hari ke-12	
I (normal)	-	96,67±4,04 ^{ABa}	110,33±8,33 ^{Ba}	101,33±5,69 ^{ABa}	87,67±6,51 ^{Aa}	101,33±4,16 ^{ABa}	-8,16
II (kontrol negatif)	-	92,00±7,00 ^{Aa}	452,67±218,30 ^{Bbcd}	384,00±79,61 ^{ABa}	428,00±155,46 ^{ABc}	411,67±72,76 ^{ABc}	-9,06
III (kontrol positif)	Glibenklamid, 5	90,00±1,00 ^{Aa}	530,00±81,50 ^{Bcd}	418,67±160,53 ^{ABa}	296,67±228,72 ^{ABbc}	313,33±169,19 ^{ABbc}	-40,88
IV (angkak 1)	50	93,00±6,93 ^{Aa}	436,33±199,84 ^{Bbcd}	378,67±183,61 ^{ABa}	338,00±170,50 ^{ABbc}	378,00±160,41 ^{ABc}	-13,37
V (angkak 2)	100	110,67±32,33 ^{Aa}	256,67±174,77 ^{Aabc}	279,67±215,64 ^{Aa}	137,67±13,65 ^{Aab}	99,00±9,64 ^{Aa}	-61,43
VI (bekatul 1)	1500	93,67±7,09 ^{Aa}	571,33±51,38 ^{Cd}	513,33±13,05 ^{BCa}	384,33±143,16 ^{Bbc}	355,33±110,55 ^{Bc}	-37,81
VII (bekatul 2)	3000	92,67±2,52 ^{Aa}	164,33±22,59 ^{Bab}	125,67±9,07 ^{ABa}	106,00±14,80 ^{Aab}	112,33±22,50 ^{Aab}	-31,64
VIII (kombinasi 1)	20A + 1400B	87,67±14,64 ^{Aa}	432,00±223,86 ^{ABcd}	414,33±235,17 ^{Aa}	360,00±198,34 ^{ABbc}	297,67±175,98 ^{ABbc}	-31,01
IX (kombinasi 2)	40A + 700B	94,33±7,37 ^{Aa}	423,33±163,57 ^{ABcd}	401,67±204,09 ^{Aa}	326,00±168,25 ^{ABbc}	337,00±177,54 ^{ABc}	-20,39

(a) Nilai dinyatakan dalam rata-rata ± standar deviasi (n=3). Nilai pada baris yang sama dengan notasi huruf yang sama menunjukkan tidak berbeda secara signifikan pada taraf nyata 95% (P<0.05)

4. Kesimpulan

Perubahan kadar glukosa darah pada tikus yang ditunjukkan oleh penurunan kadar glukosa darah tikus paling rendah dan mencapai glukosa darah normal pada hari ke-12 adalah pada tikus kelompok angkak 2 dengan pemberian ekstrak air angkak 100 mg/Kg bb (kelompok V). Kelompok tikus yang diinduksi aloksan dengan pemberian ekstrak air bekatul maupun kombinasi ekstrak air angkak dan air bekatul tidak menunjukkan penurunan kadar glukosa darah yang signifikan.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Fata Muslim Fikri, Febi Putri Fitriani dan Ika Faztin

Cahyanti yang telah membantu dalam pelaksanaan penelitian ini. Penelitian ini didanai melalui program penelitian strategis aplikasi (PSA) tahun 2017 dari KEMENRISTEK DIKTI.

Daftar Pustaka

- [ADA] American Diabetes Association. 2015. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*, 38, 1-94.
- Akiyama, S., Katsumata, S., Suzuki, K., Ishimi, Y., Wu, J., & Uehara, M. (2010). Dietary hesperidin exerts hypoglycemic and hypolipidemic effects in streptozotocin-induced marginal type 1 diabetic rats. *J. Clin. Biochem. Nutr.*, 46, 87-92. DOI: 10.3164/jcbn.09-82
- Ali, M., Thomson, M., Al-Qattan, K., & Divya, J.S. (2016). Anti-diabetic and anti-oxidant

- potential of aged garlic extract (AGE) in streptozotocin-induced diabetic rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 16(17), 1-9. DOI: 10.1186/s12906-016-0992-5
- Arab, F., Alemzadeh, I., & Maghsoudi, V. (2011). Determination of antioxidant component and activity of rice bran extract. *Scientia Iranica*, 18(6), 1402-1406. DOI: 10.1016/j.scient.2011.09.014
- Black, J.M., & Hawks, J.H. 2005. *Medical Surgical Nursing 7th edition*. Mosby: Elsevier Saunders, St. Louis.
- Badan Pengawas Obat dan Makanan. (2009). *Diabetes mellitus. Informasi Produk terapeutik*: 1.5-8.12.
- Chen, C.W., & Cheng, H.H. (2006). A Rice Bran Oil Diet Increases LDL-Receptor and HMG-CoA Reductase mRNA Expressions and Insulin Sensitivity in Rats with Streptozotocin/Nicotinamide-Induced Type 2 Diabetes. *The Journal of Nutrition*, 136(6), 1472-1476. DOI: 10.1093/jn/136.6.1472.
- Chen, G., Liu, P., Pattar, G.R., Tacket, L., Bhonagiri, P., Strawbridge, A.B., & Elmendorf, J.S. (2006). Chromium Activates Glucose Transporter 4 Trafficking and Enhances Insulin-Stimulated Glucose Transport in 3T3-L1 Adipocytes via a Cholesterol-Dependent Mechanism. *Molecular Endocrinology*, 20(4), 857-870. DOI: 10.1210/me.2005-0255.
- Federiuk, I.F., Ward, W.K., Engle, J., Duman, H.M., Bergstrom, C.P., & Kim, S.F. (2008). The benefit of subcutaneous glucagon during closed-loop glycemic control in rats with type 1 diabetes. *IEEE Sensors Journal*, 8(1), 89-96. DOI: 10.1109/JSEN.2007.912912.
- Guo, A.C., Wishart, D.S., Jewison, T., Wilson, M., Knox, C., Liu, Y., Djoumbou, Y., Mandal, R., Aziat, F., & Dong, E. (2012). The human metabolome database in 2013. *Nucleic Acid Research*, 41(1), 801-807. DOI: 10.1093/nar/gks1065.
- Guofo, P., & Trindade, H. (2014). Rice antioxidants: phenolic acids, flavonoids, anthocyanins, proanthocyanidins, tocopherols, tocotrienols, γ -oryzanol and phytic acid. *Food Science and Nutrition*, 2(20), 75-104.
- Hamid, A.F.W. (2016). *Aktivitas antioksidan hasil fraksinasi ekstrak etanol angkak dan bekatul dengan metode reduksi ferri (FRAP)*. (skripsi). Bogor: Institut Pertanian Bogor.
- Hasim, H., Andrianto, D., Lestari, E.D., & Faridah, N.F. (2017). Aktivitas antioksidan ekstrak sultur buah naga putih (*Hylocereus undatus*) dengan metode DPPH dan Rancimat. *Journal of Nutrition and Food*, 12(3), 204-210. DOI: 10.25182/jgp.2017.12.3.203-210.
- Hasim, Hasanah, Q., Andrianto, D., Faridah, D.N. (2018). Aktivitas antioksidan dan antihiperkolesterolemia in vitro dari campuran ekstrak angkak dan bekatul. *Jurnal Teknologi dan Industri Pangan*, 29(2), 145-154. DOI: 10.6066/jtip.2018.29.2.145
- Hasnawati, S., & Sawir, A. (2015). Keputusan keuangan, ukuran perusahaan, struktur kepemilikan dan nilai perusahaan publik di Indonesia. *Jurnal Manajemen dan Kewirausahaan*, 17(1). DOI: 10.9744/jmk.17.1.65-75.
- Henderson, A.J., Olila, C.A., Kumar, A., Borreses, E.C., Raina, K., Agarwal, R., & Ryan, E.P. (2012). Chemopreventive properties of dietary rice bran: current status and future prospects. *Advances in Nutrition*, 3, 643-653.
- IDF Diabetes Atlas Group. (2015). Update of mortality attributable to diabetes for the IDF Diabetes Atlas: Estimates for the year 2013. *Diabetes Res Clin Pract*, 109(3), 461-5. DOI: 10.1016/j.diabres.2015.05.037.
- Hasanah, Q., Hasim, Faridah, D.N., Andrianto, D. (2016). Inhibition activity of HMG CoA reductase by rice bran extract and its fraction as anticholesterolemia in vitro study. *Der Pharma Chemica*, 8, 1-5.
- Ighodaro, O.M., Adeosun, A.M., & Akinloye, O.A. (2017). Alloxan-induced diabetes, a common model for evaluating the glycemic-control potential of therapeutic compounds and plants extracts in experimental studies. *Medicina*, 53, 365-374. DOI: 10.1016/j.medic.2018.02.001.
- Kawuri, R. (2013). Red mold rice (angkak) sebagai makanan terfermentasi dari China: suatu kajian pustaka. *Jurnal Biologi Udayana*, 17, 24-28.
- Kemenkes. 2013. *Riset Kesehatan Dasar Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI. 2013. Penyajian pokok-pokok hasil riset kesehatan dasar 2013*. Indonesia: Kementerian Kesehatan RI
- Kim, S.M., Rico, C.W., Lee, S.C., & Kang, M.Y. (2010). Modulatory effect of rice bran and phytic acid on glucose metabolism in high fat-fed C5BL/6N mice. *J. Clin. Biochem. Nutr*, 47, 12-17. DOI: 10.3164/jcbrn.09-124.
- King, A.J.F. (2012). The using of animal models in diabetes research. *British Journal of Pharmacology*, 166, 877-894. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2012.01911.x.
- Lenzen, S. (2008). The mechanisms of alloxan- and streptozotocin and induced diabetes. *Diabetologia*, 51(2), 216-226.
- Misra, M., & Aiman, U. (2012). Alloxan: An unpredictable drug for diabetes induction. *Indian J Pharmacol*, 44(4), 538-539. DOI: 10.4103/0253-7613.99348.
- Minatel, I.G., Francisqueti, F.V., Correa, C.R., & Lima, G.G.P. (2016). Antioxidant activity of γ -

- oryzanol: a complex network of interactions. *International Journal of Molecular Science*, 17, 1107-1121
- Mourya, P., Shukla, A., Rai, G., & Lodhi, S. (2016). Hypoglycemic and hypolipidemic effects of ethanolic and aqueous extracts from *Ziziphus oenoplia* (L) Mill on alloxan-induced diabetic rats. *Journal of Basic and Applied Science*, 1-9. DOI: 10.1016/j.bjbas.2016.12.002.
- Ndraha, S. (2014). Diabetes Melitus Tipe 2 dan Tatalakasana Terkini. *Jurnal Fakultas Kedokteran Universitas Krida Wacana*, 9-16.
- Nugroho, A.E. (2006). Animal models of diabetes mellitus: Pathology and mechanism of some diabetogenics. *Biodiversitas Journal of Biological Diversity*, 7(4), 378-382. DOI: 10.13057/biodiv/d070415.
- Okai, K.H., Kanbara, K., Amano, K., Hagiwara, Sugita, C., Matsumoto, N., & Okai, Y. (2004). Potent antioxidative and antigenotoxic activity in aqueous extract of Japanese rice bran – association with peroxidase activity. *Phytotherapy Research Vol*, 18(8) DOI: 10.1002/ptr.1576.
- Prasetyo, H., & Safitri, E. (2016). Effects of honey to mobilize endogenous stem cells in efforts intestinal and ovarian tissue regeneration in rats with protein energy malnutrition. *Asian Pacific Journal of Reproduction*, 5(3), 198-203. DOI: 10.1016/j.apjr.2016.04.008.
- Rajasekaran, A., & Kalaivani, M. (2011). Hypolipidemic and antioxidant activity of aqueous extract of *Monascus purpureus* fermented Indian rice in high cholesterol diet fed rats. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 41(1), 25-32. DOI: 10.3906/sag-1001-533.
- Qureshi, A.A., Sami, S.A., & Khan, F.A. (2002). Effects of stabilized rice bran, its soluble and fiber fractions on blood glucose levels and serum lipid parameters in humans with diabetes mellitus types I and II. *J. Nutr. Biochem*, 13, 175-187. DOI: 10.1016/S0955-2863(01)00211-X.
- Sarfraz, M., Khaliq, T., Khan, J.A., & Aslam, B. (2017). Effect of aqueous extract of black pepper and ajwa seed on liver enzymes in alloxan-induced diabetic Wister albino rats. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 1-4. DOI: 10.1016/j.jsps.2017.04.004.
- Shi, Y.C., & Pan, T.M. (2011). Beneficial effects of *Monascus purpureus* NTU 568-fermented products: a review. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 90, 1207. DOI: 10.1007/s00253-011-3202-x.
- Singgih, M., Saraswati, V., Ratnaningrum, Priatni, S., & Damayanti, S. (2014). The Influence of Temperature and Ethanol Concentration in Monacolin K Extraction from *Monascus* Fermented Rice. *Procedia Chemistry*, 9, 242-247. DOI: 10.1016/j.proche.2014.05.029.
- Sompong, R., Siebenhandl---Ehn, S., Linsberger---Martin, G., & Berghofer, E. (2011). Physicochemical and antioxidative properties of red and black rice varieties from Thailand, China and Sri Lanka. *J. Food Chem*, 124 (2011), 132-140. DOI: 10.1016/j.foodchem.2010.05.115.
- Su, M.J., Chen, W.P., Chi, T.C., & Chuang, L.M. (2007). Resveratrol enhances insulin secretion by blocking KATP and KV channels of beta cells. *European Journal of Pharmacology*, 568(1-3), 269-277. DOI: 10.1016/j.ejphar.2007.04.062.
- Sulistyaning, A.R. (2013). Pengaruh pemberian angkak (red yeast rice) terhadap kadar glukosa darah puasa pada wanita prediabetes. (skripsi). Semarang: Universitas Diponegoro.
- Tazakori, Z., Dehghan, M.H., Iranparvar, M., Zare, M., Foladi, N., & Mohammadi, R. (2007). Effect of rice bran powder on blood glucose levels and serum lipid parameters in diabetes patient II. *Research Journal Biological Sciences*, 3(2), 252-255. <http://medwelljournals.com/abstract/?doi=rjbsci.20...>
- Tiwari AK, Swapna M. Ayesha SB, Zehra A, Agawane SB, & Madhusudana K. (2011). Identification of proglycemic and antihyperglycemic activity in antioxidant rich fraction of some common food grains. *International Food Research Journal*, 18(3), 915-923.
- Wolfensohn, S., & Lloyd, M. (2013). *Handbook of Laboratory Animal Management and Welfare* (Third Edition). United Kingdom: Blackwell Publishing Ltd.
- Zubaidah, E., & Sari, D.P. (2015). Pengaruh penambahan kacang hijau pada media beras ir36 terhadap pigmen dan lovastatin angkak. *Jurnal Pangan dan Agroindustri*, 3(3), 962-97.