Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Paitan (*Tithonia diversifolia*, H) Terhadap Kadar Gula Darah Mencit (*Mus musculus*) jantan

Kenti Prahmanti*, Dayu Liandra

Akademi Farmasi Bumi Siliwangi, Bandung, 40286

*Email korespondensi: kenti88@gmail.com

(Submit 15/03/2019, Revisi 05/09/2019, Diterima 20/12/2019)

Abstrak

Diabetes Melitus merupakan kelainan metabolisme karbohidrat dengan karakteristik hiperglikemia. Diabetes melitus dapat disebabkan oleh kelainan sekresi insulin karena kerusakan sel beta pada pankreas dan juga resistensi insulin. Daun paitan (*Tithonia diversifolia*, H) mengandung tanin, flavonoid, glikosida, saponin, dan triterpenoid/steroid. Aktivitas hipoglikemik tanin terjadi melalui peningkatan glikogenesis, sehingga tanaman ini memiliki potensi sebagai antidiabetes. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol daun paitan (*Tithonia diversifolia*, H) terhadap kadar gula darah mencit (*Mus musculus*) jantan. Daun paitan (*Tithonia diversifolia*, H) Penelitian dilakukan secara in vivo dengan mengukur toleransi glukosa pada hewan uji mencit (*Mus musculus*). Sampel yang digunakan adalah mencit jantan yang terbagi ke dalam 6 kelompok perlakuan dan 3 kali pengulangan, yaitu KN (kontrol negatif), KP (Aloxan), P1 (aloxan + dosis 250 mg/kgBB/hari), P2 (aloxan + dosis 500 mg/kgBB/hari), P3 (aloxan + dosis 750 mg/kgBB/hari) dan P4 (aloxan + metformin 500 mg/kgBB/hari). Analisis data menggunakan one way ANOVA, dilanjutkan dengan uji duncan. Hasil penelitian menunjukkan daun paitan (*Tithonia diversifolia*, H) memberikan pengaruh positif terhadap penurunan kadar gula darah mencit (*Mus musculus*) jantan. Pada dosis 500 mg/kgBB/hari memberikan aktivitas penurunan kadar gula darah lebih baik dibandingkan dengan obat pembanding (metformin) pada $p < 0,05$. Daun paitan (*Tithonia diversifolia*, H) memiliki aktivitas antidiabetes pada dosis 500 mg/kgBB/hari.

Kata kunci: Diabetes melitus, daun paitan, tanin, flavonoid

Outline

- Pendahuluan
- Metode
- Hasil dan Pembahasan
- Kesimpulan
- Daftar Pustaka

Pendahuluan

Diabetes Melitus (DM) adalah penyakit gangguan metabolisme yang ditandai dengan hiperglikemia kronik^{1,2} dan berhubungan dengan abnormalitas pada metabolisme karbohidrat, lemak dan protein^{3,4}. Hiperglikemia terjadi karena adanya kelainan sekresi insulin, resistensi insulin atau keduanya^{3,5}.

Prevalensi penderita diabetes melitus di Indonesia mencapai 8,6 % dari total penduduk, menempatkan Indonesia di urutan ke empat setelah India, Cina dan Amerika⁶. IDF (*International Diabetes Foundation*) memprediksi terjadinya kenaikan jumlah penderita DM dari 9.1 juta pada tahun 2014 menjadi 14.1 juta pada tahun 2030⁷. Hasil riset kesehatan dasar yang dilakukan pada tahun 2013 menunjukkan besarnya jumlah penderita DM di Indonesia yaitu sekitar 12.191.564 orang⁸.

Berdasarkan etiologinya, DM dibagi menjadi 2, yaitu diabetes melitus tipe 1 (DMT1) dan diabetes melitus tipe 2 (DMT2). Pada DMT1 sel β -pankreas gagal mensekresikan insulin atau insulin yang dihasilkan sedikit^{1,4,9,10}. Rusaknya sel β -pankreas berkaitan dengan kerja ROS (*Reactive Oxygen Species*) secara simultan yang menyebabkan terjadinya peningkatan kalsium sitosol¹¹. Sedangkan pada DMT2 dikarakterisasi oleh beberapa gangguan seperti gangguan sekresi insulin, resistensi insulin pada otot, hati, dan adipose, sekresi glukagon yang berlebih, serta defisiensi GLP-1⁴. Penatalaksanaan DM umumnya dimulai dengan pendekatan non farmakologi seperti diet dan perubahan gaya hidup^{1,6}. Pendekatan farmakologi dilakukan dengan pemberian obat antidiabetik oral (OAD)¹².

Metformin direkomendasikan sebagai OAD lini pertama pada DMT2¹³⁻¹⁵. Pemberian metformin pada penderita DMT2 memberikan sensitivitas pada insulin perifer dan hepatis^{6,15,16}. Meskipun pemberian metformin menghasilkan kontrol glukosa darah yang intensif, namun juga memberikan efek samping berupa gangguan gastro-intestinal seperti diare, mual, muntah dan perut kembung^{6,8,9,16}. Selain menimbulkan faktor resiko berupa efek samping yang tidak diinginkan, pemberian obat antidiabetik oral juga dirasakan mahal. Beban ekonomi penyakit DM di Indonesia diperkirakan meningkat hingga \$1,27 milyar pada tahun 2020¹⁷.

Adanya efek samping dan biaya yang relatif mahal menyebabkan obat tradisional menjadi alternatif dalam penanganan DM di Indonesia. Tanaman dengan kandungan senyawa antioksidan tinggi memiliki potensi sebagai antidiabetes yang mampu mencegah terjadinya oksidasi glukosa dalam darah¹⁸. Salah satu obat tradisional yang digunakan untuk pengobatan DM adalah daun paitan (*Tithonia diversifolia*, H), yang merupakan spesies tanaman berbunga dari keluarga *Asteraceae*¹⁵. Daun paitan memiliki kandungan flavonoid, glikosida, saponin, dan tanin¹⁹.

Flavonoid dapat mencegah absorpsi gula, menstimulasi pengambilan glukosa pada jaringan perifer, juga dapat bertindak seperti paitan dengan cara mempengaruhi mekanisme insulin signaling⁶. Tanin dapat memacu metabolisme glukosa dan lemak, sehingga timbunan dari kedua sumber kalori ini dapat dihindari. Tanin juga memiliki aktivitas hipoglikemik dengan meningkatkan glikogenesis². Sehingga daun paitan memiliki prospek untuk dikembangkan sebagai obat anti-diabetik oral.

Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian experimental secara in vitro di laboratorium dengan desain acak lengkap. Penelitian dilakukan di Laboratorium Fitokimia Farmakognosi, Akademi farmasi Bumi Siliwangi pada bulan Mei – Juli 2017.

A. Populasi dan Sampel

Populasi dan sampel penelitian ini adalah mencit (*Mus musculus*) dewasa, jantan

dengan berat bobot 20-35 gram dan sehat, sebanyak 18 ekor, di kelompokkan secara acak.

B. Prosedur Penelitian

1. Tahap Penyiapan Ekstrak

Ekstraksi dilakukan dengan cara maserasi, atau perendaman menggunakan etanol 80% selama 3 x 24 jam. Maserasi digunakan karena tidak menggunakan panas, sehingga kemungkinan rusaknya zat aktif yang terkandung dalam tanaman dapat dihindarkan. Sebanyak 1 kg simplisia daun paitan direndam dengan etanol 2 liter selama 24 jam, kemudian di saring dan diambil maseratnya. Ampas direndam kembali dengan etanol 2 liter direndam kembali selama 24 jam. Proses dilakukan kembali sebanyak 2 kali. Maserat dikumpulkan dan dikeringkan menggunakan rotary evaporator.

2. Tahap Penyiapan Hewan uji

Hewan uji (mencit) dewasa dengan berat bobot 20-35 gram dan sehat di kelompokkan secara acak. Tiap kelompok terdiri dari tiga ekor mencit, terdiri dari kelompok negatif (KN) hanya mendapatkan makan dan minum tanpa induksi aloxan, kelompok positif (KP) hanya mendapatkan aloxan tanpa ekstrak, kelompok Aloxan + ekstrak dengan dosis 250 mg/kgBB (P1), Aloxan + ekstrak dengan dosis 500 mg/kgBB (P2), Aloxan + ekstrak dengan dosis 750 mg / kgBB (P3), dan kelompok Aloxan + metformin dosis 500 mg (P4). Mencit diaklimatisasi selama 7 hari sebelum diberi perlakuan.

3. Tahap Pengukuran Kadar Gula Darah

Setelah diaklimatisasi selama 7 hari Mencit diinduksi larutan aloxan 125 mg/kgBB/hari selama 14 hari berturut-turut mulai hari ke-8 sampai hari ke-21. Mencit yang sudah mengalami hiperglikemia (kadar gula > 200 mg/dL) diberi ekstrak dan metformin sesuai kelompok perlakuan setelah dikonversi sesuai berat badan mencit.

Pada hari ke-7, dilakukan pengambilan cuplikan darah ekor terhadap semua mencit untuk menentukan kadar gula darah. Kadar glukosa darah diukur menggunakan glukometer, Gluko DrTm. Setiap kali pengambilan darah, mencit dipuasakan selama 16 jam. Pengambilan cuplikan darah ekor dilakukan lagi pada hari ke 14 dan 21.

4. Tahap Pengumpulan Data

Pengumpulan data dilakukan dengan mencatat penurunan kadar gula darah mencit pada semua kelompok perlakuan.

5. Tahap Analisis Data

Analisis data dilakukan menggunakan One-way ANOVA untuk mengetahui ada tidaknya pengaruh dari setiap perlakuan yang diberikan. Untuk melihat perlakuan yang paling efektif maka digunakan uji Duncan. Semua proses analisis data dilakukan dengan bantuan SPSS versi 20.

Hasil dan Pembahasan

Mencit pada semua kelompok diinduksi dengan aloksan sehingga di capai kadar > 200 mg/dL (hiperglikemia). Hasil analisis sidik ragam (ANOVA) dan uji duncan menunjukkan rata-rata kadar gula darah pada kelompok yang diberi aloxan berbeda nyata ($p < 0,05$) dibandingkan dengan kelompok normal dan kelompok yang diberi metformin.

Pengaruh pemberian metformin 125 mg/kgBB pada kelompok kontrol positif (KP) dibandingkan terhadap kelompok kontrol negatif (KN) yang hanya diberi aquadest dapat dilihat pada tabel 1 berikut ini. Tabel di bawah ini menunjukkan kadar gula darah mencit hasil induksi aloksan.

Tabel 1. Kadar Gula Darah Mencit Yang Diinduksi Aloksan (mg/dL)

No	Kelompok	Kadar Gula Darah (mg/dL)				
		1	2	3	Rerata	STDEV
1	Kontrol Negatif (KN)	73	64	78	71,7	7,09
2	Aloksan 125 mg/kgBB (KP)	443	470	416	443,0	27
3	Aloksan + Ekstrak 250 mg/kgBB/hari (P1)	245	300	267	270,7	27,68
4	Aloksan + Ekstrak 500 mg/kgBB/hari (P2)	398	345	400	381,0	31,19
5	Aloksan + Ekstrak 750 mg/kgBB/hari (P3)	365	388	428	393,7	31,88
6	Aloksan + Metformin 500 mg/kgBB/hari (P4)	320	368	381	356,3	32,13

Kondisi peningkatan kadar gula darah > 200 mg/dL dialami oleh mencit kelompok P1, P2, P3, P4 dan KP. Hal ini menunjukan, pemberian aloksan dengan dosis 125 mg/kgBb/hari dapat meningkatkan kadar gula darah mencit. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Nugroho pada tahun 2006. Tikus yang diinduksi aloksan 120 mg/kgBB –150 mg/kgBB demperlihatkan kondisi hiperglikemia⁹.

Aloksan merupakan senyawa hidrofilik yang tidak stabil dan selektif toksik terhadap hati dan ginjal, tetapi dalam dosis tertentu menyebabkan des- truktif selektif pada sel beta pankreas. Pemberian aloksan adalah suatu cara yang cepat untuk menghasilkan kondisi diabetik eksperimental (hiperglikemia) pada hewan percobaan ²⁰.

Aloksan dapat menyebabkan DM tergantung insulin pada binatang tersebut dengan karakteristik mirip dengan diabetes mellitus tipe 1 pada manusia. Meningkatnya kadar glukosa darah mencit karena pemberian aloksan dapat disebabkan karena terbentuknya radikal bebas dan kerusakan permeabilitas membran sel sehingga terjadi kerusakan sel beta pankreas yang berfungsi menghasilkan insulin sehingga kadar gula darah meningkat ²⁰.

Gambar 1. Pengaruh Induksi Aloksan Terhadap Kadar Gula darah Mencit

Hasil analisis sidik ragam (ANOVA) dan uji duncan menunjukkan adanya pengaruh yang nyata pada pemberian ekstrak daun paitan dan aloksan terhadap kadar gula darah mencit pada masing-masing perlakuan ($\alpha = 0.05$).

Tabel 2. Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Paitan Terhadap Kadar Gula Darah Mencit

No	Kelompok	Kadar Gula Darah (mg/dL)				
		1	2	3	Rerata	Stdev
1	Kontrol Negatif (KN)	73	64	78	71,67	7,09
2	Aloxan 125 mg/kgBB (KP)	443	470	416	443	27
3	Aloxan + Ekstrak 250 mg/kgBB/hari (P1)	185	173	179	179	6
4	Aloxan + Ekstrak 500 mg/kgBB/hari (P2)	146	138	140	141,33	4,16
5	Aloxan + Ekstrak 750 mg/kgBB/hari (P3)	120	116	105	113,67	7,77
6	Aloxan + Metformin 500 mg/kgBB/hari (P4)	176	158	167	167	9

Berdasarkan tabel diatas dapat dilihat bahwa mencit pada kelompok kontrol negatif (KN) menunjukkan kadar gula darah yang rendah dibandingkan kelompok lainnya. Hal ini dikarenakan mencit kelompok kontrol tidak mengalami hiperglikemia akibat induksi aloksa. Sebaliknya pada kelompok kontrol positif (KP) yang diinduksi aloksan 125 mg/kgBB memperlihatkan kadar gula darah yang tinggi (hiperglikemia).

Pengaruh pemberian ekstrak terhadap penurunan kadar gula darah dapat dilakukan dengan membandingkan setiap kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol positif sehingga dapat dihitung persentase penurunan kadar gula darah setiap kelompok perlakuan. Diagram di bawah ini memperlihatkan pengaruh positif pemberian ekstrak daun paitan terhadap penurunan kadar gula darah mencit.

Gambar 2. Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Paitan Terhadap Penurunan Kadar Gula Darah Mencit

Kelompok P1 dengan kadar ekstrak daun paitan 250 mg/kgBB/hari mengalami penurunan kadar gula darah sebesar 179 mg/dL atau 33,87% dibandingkan kelompok kontrol positif. Pada kelompok P2 dengan kadar ekstrak daun paitan 500 mg/kgBB/hari penurunan kadar gula darah yang terjadi lebih baik dibandingkan dengan kelompok yang diberi metformin, yaitu sebesar 141,33 mg/dL atau 62,90%). Kelompok yang memberikan penurunan kadar gula darah terendah dibandingkan dengan kelompok metformin adalah kelompok P3. Dengan kandungan ekstrak daun paitan sebesar 750 mg/kgBB/hari memberikan penurunan kadar gula darah sebesar 113,67 mg/dL atau 71,13%.

Penurunan kadar gula darah yang disebabkan oleh pemberian ekstrak daun paitan, diduga kuat karena kandungan flavonoid dan seskuiterpenya²¹. Flavonoid memiliki aktifitas antioksidan. Flavonoid diduga berperan secara signifikan dalam regenerasi sel β -pankreas yang rusak sehingga defisiensi insulin dapat diatasi²². *Reactive Oxygen*

species (ROS) sebagai sumber stres oksidatif pada penderita DM terjadi akibat adanya perubahan metabolisme karbohidrat dan lemak. Pemberian antioksidan dapat mengikat radikal bebas sehingga dapat mengurangi resistensi insulin¹⁸. Menurut Winarsi, 2012, senyawa flavonoid mampu menstimulasi penggunaan glukosa perifer dengan cara meningkatkan jalur glikolitik dan glikogenik sehingga proses glikogenolisis dan glukoneogenesis dapat ditekan²⁰. Flavonoid juga merupakan senyawa inhibitor yang kuat terhadap α -amilase yang berfungsi dalam proses pemecahan karbohidrat²³. Penelitian yang dilakukan oleh Fitmawati dan Sofiyanti, 2014, memperlihatkan kandungan asam tanat yang tinggi yaitu 60,16 mg/g ekstrak¹⁴. Asam tanat dapat meningkatkan glikogenesis sehingga mampu menurunkan kadar gula darah. Senyawa lainnya yang terdapat dalam *T. diversifolia* adalah seskuiterpen. Seskuiterpen secara signifikan mampu meningkatkan metabolisme glukosa tanpa efek toksik pada sel adiposit, juga memiliki daya hambat terhadap α -glukosidase. Seskuiterpen juga memiliki daya hambat terhadap ekspresi induksi glukosa pada inflamasi sitokin pada sel mesangial manusia.

Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang dilakukan terhadap mencit yang diinduksi aloksan dapat disimpulkan bahwa daun paitan (*Tithonia diversifolia*, H) dapat menurunkan kadar gula darah mencit yang diinduksi aloksan. Ekstrak daun paitan dosis 500 mg merupakan dosis yang efektif yang dapat menurunkan kadar gula darah sebaik metformin.

Daftar Pustaka

1. American Diabetes Association, 2015, *Standards of Medical Care in Diabetes*, Diabetes Care, 38, 1
2. Finkelstein, E. A., Chay, J., dan Bajpai, S., 2014, *The Economic Burden of Self-Reported and Undiagnosed Cardiovascular Diseases and Diabetes on Indonesia Households*. PLoS ONE, Vol. 9, No.6 : 1-3.
3. Abbas A. K, Maitra A. *The endocrine system*. In: Kumar V, Abbas A., Nelson F., Robbins and Cotran., 2005, *Pathologic basis of disease*. 7th ed. Philadelphia, USA: Elsevier Saunders, 1155 – 224
4. Dipiro, T. J., R. L., Talbert, G.C., Yee, G. R., R., Matzke, B. G., Wells, L. M., dan Possey. 2014 : *Pharmacotherapy: A Patho-physiologic Approach*, 9th Ed., McGraw Hill Company, United States of America
5. Chon, H., Peng, L. Y., Jiang, B., Hon, A. J., Lia, Z.W. and Sun, H.D. 2000. Chemical constituent from *Tithonia diversifolia*. *Yunnan Zhiwu Yanjiu*, 22 pp.361-364
6. Wild, S., Roglic, G., Green, A., Sicree, R. and King, 2004. *Global prevalence of Diabetes : estimates for the year 2000 and projections for 2030*. *Diabetic Care*, 27 pp.1047-1053
7. Ruhe, R. C. and McDonald, R. B. 2001. Use Of antioxidant nutrient in the prevention and treatment of type 2 diabetes. *J.Am.Coll. Nutr.*, 20(5) pp.363-369
8. Depkes RI. 2014. *Situasi dan Analisis Diabetes*. Jakarta: InfoDATIN, Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI Dalimartha, S. 2005. *Tanaman Obat di Lingkungan Sekitar*. Jakarta: Penerbit Puspa Swara.
9. Nugroho B. A., Puwaningsih E. *Perbedaan diet ekstrak rumput laut (Euchema Sp) dan insulin dalam menurunkan kadar glukosa darah tikus putih (Rattus norvegicus) hiperglikemik*. Media Medika Indonesia Vol.41 No. 1, 2006 : 23-30

10. Suyono S, Purnamasari D, Soegondo S. *Diabetes mellitus di Indonesia, diagnosis dan klasifikasi diabetes mellitus, farmakoterapi pada pengendalian glikemia diabetes mellitus tipe 2*. Dalam: Sudoyo AD, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, editor. Buku ajar ilmu penyakit dalam. Edisi ke- 5(III). Jakarta: Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit Dalam; 2009. 3.
11. Yulianty, O., Sudiastuti, and Nugroho, R. A. 2015. *Efek Ekstrak Biji Ketumbar (Coriandrum sativum L.) terhadap Histologi Pankreas Mencit (Mus musculus L.) Diabetik Aloksan*. Prosiding Seminar Tugas Akhir FMIPA UNMUL 2015 Periode Juni 2015, Samarinda.
12. Okayasu S, Kitaichi K, Hori A, Suwa T, Horikawa Y, Yamamoto M, et al. *The evaluation of risk factors associated with adverse drug reactions by metformin in type 2 diabetes mellitus*. Biol Pharm Bull. 2012; 35(6):933–7. doi: 10.1248/bpb.35.933
13. American Diabetes Association, 2010, *Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. *Diabetes Care*. 33(1) : S62– S69. doi: 10.2337/dc10-S062 2.
14. Fitmawati T., Sofiyanti, N., *Identifikasi Tumbuhan Antidiabetes Berdasarkan Analisis Kuantitatif Asam Tanat*, 2014, JOM FMIPA, Vol I, Bina Widya, Pekanbaru
15. Jamal, Y. and Agusta, A. 1999. *Komponen Kimia Dan Uji Daya Antibakteri Ekstrak Daun Kirinyu (Tithonia diversifolia)*. Bogor: Laboratorium Treub, Puslitbang Bioogi-LIPI.
16. Lacy C F, Armstrong L L, Goldman M P, Lanco LL. *Drug information handbook: metformin*. Edisi ke-17. Ohio: Lexi Comp Inc; 2007
17. Flint A, Arslanian S., 2011, *Treatment of type 2 diabetes in youth*. *Diabetes Care*, 34 (Suppl 2): S177–83. doi: 10.2337/ dc11- s215 5.
18. Rosiyana AN. 2012. *Skripsi Aktivitas Antioksidan dan Penghambatan α -Glukosidase Ekstrak dan Nano-partikel Ekstrak Kulit Kayu Mahoni (Swietenia macrophylla K), IPB*
19. Katz L.L., Abraham M., 2006, *Dominant Western health care: type 2 diabetes mellitus*. *Transcult Nurs*. 17(3):230–3. doi: 10.1177/1043659606288377
20. Winarsi, H., Sasongko, N.D., Purwanto, A., Arinton, I.G. and Nuraeni, I. 2012. *In vitro antioxidant activity of the stem and leaves Amomum cardamomum extracts* International Conference on Medicinal Plants. Purwokerto, 11-13 October.
21. Bouchoucha M, Uzzan B, Cohen R., 2011, *Metformin and digestive disorders*. *Diabetes Metab*, 37(2) : 90–6. doi: 10.1016/j.diabet.2010.11.002
22. Abdelmoaty, M. A., Ibrahim, M. A., Ahmed, N. S., and Abdelaziz, M. A. 2010. *Confirmatory Studies on the Anti-oxidant and Antidiabetic Effect of Quercetin in Rats*. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 25(2) pp.188-192
23. Zhao, G., Li, X., Chen, W., Xi, Z., and Sun, L. 2012. *Three new sesquiterpenes from Tithonia diversifolia and their antihyperglycemic activity*. *Fitoterapia*, 83 pp. 1590 – 1597.