

Akreditasi PP IAI-2 SKP

Perbandingan Efek Hipoglikemik Infusa Daun Kembang Bulan (*Tithonia diversifolia* (Hamsley) A. Gray) dan Metformin pada Tikus yang Diinduksi Aloksan

Agung Prasetyo,¹ Tiara Grhanesia Denashurya,¹ Widiayu Sekar Putri,¹ Muhammad In'am Ilmiawan²

¹Program Studi Pendidikan Dokter, ²Departemen Biologi dan Patobiologi, Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura, Pontianak, Kalimantan Barat, Indonesia

ABSTRAK

Latar Belakang: Diabetes Mellitus (DM) adalah penyakit kronik yang ditandai dengan meningkatnya kadar gula darah akibat adanya faktor penghambat kerja insulin atau menurunnya produksi insulin oleh sel β -pankreas. Secara umum DM dapat diatasi dengan obat hipoglikemik oral seperti metformin. Tanaman kembang bulan (*Tithonia diversifolia* (Hamsley) A. Gray) lazim didapatkan di daerah Kalimantan Barat dan memiliki beberapa zat aktif yang berpotensi menurunkan kadar gula darah. **Tujuan:** Membandingkan efek hipoglikemik infusa daun kembang bulan dan metformin. **Metodologi:** Sebanyak 30 ekor tikus putih jantan galur Wistar dibagi secara acak ke dalam 5 kelompok perlakuan, yaitu kontrol negatif (CMC 0,5%), kontrol positif (metformin 63 mg/kgBB), dosis 1 (250 mg/kgBB), dosis 2 (500 mg/kgBB), dan dosis 3 (750 mg/kgBB). Seluruh kelompok perlakuan diinduksi dengan aloksan sampai kadar glukosanya mencapai >126 mg/dL. Perlakuan diberikan selama 7 hari. Data dianalisis menggunakan uji *One-Way Anova* yang dilanjutkan dengan uji *Post-Hoc LSD*. **Hasil:** Terdapat penurunan bermakna rerata kadar glukosa darah kelompok kontrol negatif, kelompok kontrol positif, kelompok dosis 1, 2, dan 3 ($p < 0,05$). Penurunan kadar glukosa darah tertinggi terdapat pada kelompok kontrol positif. **Simpulan:** Efektivitas infusa daun kembang bulan dalam menurunkan kadar glukosa darah lebih rendah dibandingkan metformin 63 mg/kgBB.

Kata kunci: Infusa daun kembang bulan, kadar glukosa darah, *Tithonia diversifolia* (Hamsley) A. Gray

ABSTRACT

Background: Diabetes Mellitus (DM) is a chronic disease characterized by increased blood sugar levels due to inhibition of insulin or accompanied by the decrease of insulin production. Diabetes can be treated with oral hyperglycemic drugs such as metformin. Kembang bulan (*Tithonia diversifolia* (Hamsley) A. Gray) is a plant commonly found in West Kalimantan and has several active substances that have the potential to lower blood sugar levels. **Objective:** To compare antihyperglycemic effect of kembang bulan leaves infusion and metformin. **Method:** Thirty white male Wistar rats were randomly divided into 5 groups, negative control (CMC 0.5%), positive control (metformin 63 mg/kgBW), dose 1 (250 mg/kgBW), dose 2 (500 mg/kgBW), and dose 3 (750 mg/kgBW). All groups were induced with alloxan to a glucose level of more than 126 mg/dL. Treatments were administered for 7 days. Data were analyzed by One-way Anova test continued with LSD posthoc test. **Results:** A significant decrease of average blood glucose levels in negative control group, positive control group, dose groups 1, 2, and 3 ($p < 0.05$). The highest decrease in blood glucose level is found in the positive control group. **Conclusion:** Kembang bulan leaves infusion is less effective than metformin 63 mg/kgBW in lowering blood glucose level. **Agung Prasetyo, Tiara Grhanesia Denashurya, Widiayu Sekar Putri, Muhammad In'am Ilmiawan. Comparison of Antihyperglycemic Effect between *Tithonia diversifolia* (Hamsley) A. Gray Infusion and Metformin in Alloxan-induced Rats.**

Keywords: Blood glucose levels, kembang bulan, *Tithonia diversifolia* (Hamsley) A. Gray

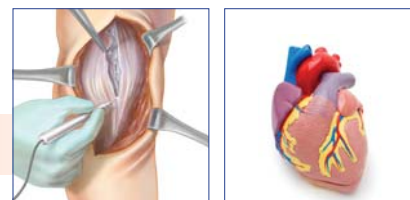
PENDAHULUAN

Diabetes Melitus (DM) merupakan penyakit metabolik yang ditandai dengan

hiperglikemia disebabkan oleh beberapa faktor, yaitu penurunan sekresi insulin, penurunan penggunaan glukosa di otot, dan

peningkatan produksi glukosa.¹ *International Diabetes Federation* (IDF) memperkirakan terdapat 387 juta penderita diabetes

Alamat korespondensi email: agungprasetyo@gmail.com



di dunia pada tahun 2014. Penduduk Indonesia pada rentang umur 20-79 tahun yang menderita diabetes diperkirakan berjumlah 9,1 juta orang.²

DM secara umum dapat diatasi dengan obat-obat antidiabetes yang disebut obat hipoglikemia oral (OHO), seperti metformin.³ Namun, pada beberapa pasien obat ini memiliki efek samping berupa diare, mual, muntah, gangguan abdominal, kecap logam (*metallic taste*), dan anoreksia.⁴ Berdasarkan alasan tersebut, bagi beberapa pasien yang tidak dapat menoleransi efek samping metformin perlu dicari obat alternatif pengobatan DM. Salah satu di antaranya adalah kembang bulan (*Tithonia diversifolia* (Hamsley) A. Gray). Kembang bulan merupakan salah satu tanaman obat tradisional di Indonesia. Tanaman ini umumnya tumbuh liar di tempat-tempat curam, misalnya di tebing-tebing, tepi sungai, dan selokan.⁵

Penelitian Miura, *et al*, (2005) menunjukkan bahwa ekstrak air daun kembang bulan (100, 500, 1500 mg/kg) dapat menurunkan kadar glukosa darah pada mencit hiperglikemik setelah 7 jam pemberian.⁵ Selain itu, penelitian yang dilakukan oleh Thongsom, *et al*, (2013) menemukan bahwa ekstrak air daun kembang bulan memiliki efek hipoglikemik dan antioksidan dengan cara menghambat rantai reaksi peroksidasi lipid.⁶

Oleh karena itu, dilakukan penelitian untuk membandingkan penurunan kadar glukosa darah tikus hiperglikemik yang diberi infusa daun kembang bulan dengan yang diberi metformin. Metformin dipilih sebagai kontrol positif karena merupakan salah satu obat hipoglikemik oral (OHO) yang sering digunakan.

METODOLOGI

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental Rancang Acak Lengkap (RAL) dengan desain *pre-test post-test control group*. Penelitian dilaksanakan pada bulan April – Juni 2014 di Laboratorium Non-Mikroskopik dan *Animal House* Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura.

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah timbangan analitik, jarum, *syringe*,

sarung tangan, termometer, toples, kandang tikus, glukometer, *hot plate*, *baker glass*, *Erlenmeyer*, kain flanel, dan sonde lambung.

Bahan yang digunakan adalah daun kembang bulan, metformin, aloksan, akuades, pakan tikus, serbuk kayu, kloroform, *carboxymethyl cellulose* (CMC) 0,5% dan NaCl.

Determinasi Tanaman

Tanaman yang digunakan dalam penelitian ini diidentifikasi di Laboratorium Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Tanjungpura Pontianak.

Pembuatan Infusa Daun Kembang Bulan

Infusa merupakan sediaan cair yang dibuat dengan mengekstraksi simplisia nabati dengan air pada suhu 90°C selama 15 menit. Daun kembang bulan yang telah ditimbang, dicuci kemudian dimasukkan ke dalam panci infus ditambah akuades 100 ml dan ditambah lagi akuades sebanyak dua kali bobot daun kembang bulan kemudian dipanaskan selama 15 menit terhitung saat suhunya 90°C sambil sekali-kali diaduk. Infusa disaring selagi panas menggunakan kain flanel. Untuk mencukupi kekurangan air, dapat menambahkan air melalui ampasnya.⁷

Persiapan dan Pembuatan Tikus Hiperglikemik

Hewan percobaan diinduksi menjadi diabetes menggunakan aloksan monohidrat. Tikus dipuasakan terlebih dahulu selama 8-12 jam. Kemudian, larutan aloksan monohidrat disuntikkan intraperitoneal dengan dosis 155 mg/kgBB. Pada hari ke-3 (48 jam setelah penyuntikan) glukosa darah puasa tikus diukur. Pengukuran kadar glukosa dilakukan melalui cuplikan darah vena ekor, menggunakan alat glukometer. Tikus dinyatakan hiperglikemia jika kadar glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dL.¹

Perlakuan

Setelah tikus dinyatakan hiperglikemia, 30 ekor tikus putih jantan galur Wistar tersebut dibagi secara acak ke dalam 5 kelompok perlakuan, yaitu: 1) kelompok kontrol negatif (CMC 0,5%); 2) kelompok kontrol positif (metformin 63 mg/kgBB); 3) kelompok dosis 1 (250 mg/kgBB); 4) kelompok dosis

2 (500mg/kgBB); dan 5) kelompok dosis 3 (750 mg/kgBB). Perlakuan dilakukan secara per oral selama 7 hari.

Pengukuran Kadar Glukosa Darah

Pengukuran kadar glukosa darah menggunakan glukometer. Sebelum dilakukan pengukuran, tikus dipuasakan selama 8-12 jam. Darah diambil dengan cara menusuk ekor tikus dengan jarum kecil sampai darah keluar. Darah tersebut disentuhkan ke strip, hasilnya secara otomatis akan terbaca oleh glukometer setelah wadah strip terisi penuh darah. Pengukuran kadar glukosa dilakukan sebanyak 3 kali, yaitu kadar glukosa awal, kadar glukosa *pre-test* (48 jam pasca-induksi aloksan), dan kadar glukosa *post-test* (hari ke-8 setelah perlakuan dimulai).

Analisis Data

Data kadar glukosa darah dianalisis menggunakan *SPSS 20 for Windows*. Uji statistik adalah *One-way Anova* untuk menguji rata-rata perbandingan data tiap kelompok, dilanjutkan dengan uji statistik *Post-Hoc LSD* untuk melihat perbedaan antar kelompok bermakna ($p < 0,05$) atau tidak bermakna ($p > 0,05$).

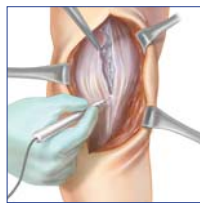
HASIL

Hasil penelitian efek hipoglikemik infusa daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia* (Hamsley) A. Gray) terhadap tikus putih (*R. norvegicus*) yang diinduksi aloksan dapat dilihat pada tabel 1.

Rerata hasil pengukuran kadar glukosa darah tikus putih pada masing-masing kelompok di setiap saat pengukuran disajikan dalam grafik 1.

Pada kelompok kontrol negatif, rerata kadar glukosa darah *post-test* ($244,8 \pm 32,46$) lebih rendah dan berbeda bermakna ($p < 0,05$) dibandingkan dengan kadar glukosa darah *pre-test* ($348,4 \pm 33,32$). Penurunan kadar glukosa yang bermakna ini tidak disebabkan oleh perlakuan CMC 0,5%, tetapi disebabkan karena terjadi regenerasi spontan sel β -pankreas.⁸

Pada kelompok kontrol positif, rerata kadar glukosa darah *post-test* ($123,4 \pm 23,22$) lebih rendah dibandingkan rerata kadar glukosa *pre-test* ($393,6 \pm 89,63$) dan hasil uji *Post-Hoc* (LSD) bermakna ($p < 0,05$).



CONTINUING PROFESSIONAL DEVELOPMENT

Tabel 1. Rerata kadar glukosa darah 6 ekor tikus pada tiap kelompok

Kelompok	Kadar Glukosa Darah Tikus (Mean ± SD)		
	Glukosa Awal	Glukosa Pre-test	Glukosa Post-test
	(mg/dL)	(mg/dL)	(mg/dL)
Rerata Kadar Glukosa Kontrol (-)	94,8 ± 9,81	348,4 ± 33,32	244,8 ± 32,46
Rerata Kadar Glukosa Kontrol (+)	115,2 ± 21,17	393,6 ± 89,63	123,4 ± 23,22
Rerata Kadar Glukosa Dosis 1	103,6 ± 9,81	372,8 ± 42,79	238,8 ± 90,30
Rerata Kadar Glukosa Dosis 2	101,2 ± 15,53	337,2 ± 57,11	199,6 ± 75,64
Rerata Kadar Glukosa Dosis 3	93,4 ± 23,90	262,6 ± 46,12	126,8 ± 42,38

Hal ini menunjukkan bahwa pemberian metformin dosis 63 mg/kgBB oral selama 7 hari dapat menurunkan kadar glukosa darah.

Pemberian infusa daun kembang bulan secara oral memiliki efek bermakna menurunkan kadar glukosa darah. Rerata kadar glukosa darah *post-test* (238,8 ±

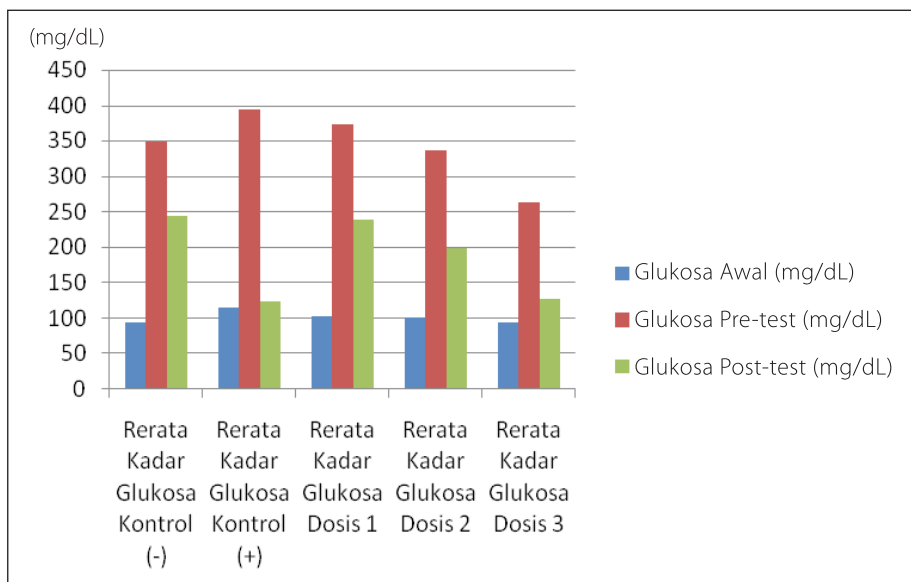
90,30; 199,6 ± 75,64; 126,8 ± 42,38) lebih rendah dibandingkan rerata kadar glukosa darah *pre-test* (372,8 ± 42,79; 337,2 ± 57,11; 262,6 ± 46,12), hasil uji *Post-Hoc* LSD berbeda bermakna ($p < 0,05$). Dengan demikian, pemberian infusa daun kembang bulan dosis 1, 2, dan 3 dapat menurunkan kadar glukosa darah secara bermakna setelah 7 hari pemberian.

Rerata penurunan kadar glukosa darah dari lima kelompok dapat dilihat pada grafik 2. Rerata penurunan glukosa tertinggi terdapat pada kelompok kontrol positif (270,2) dan berbeda bermakna ($p < 0,05$) dengan kelompok kontrol negatif, dosis 1, dosis 2, dan dosis 3. Rerata penurunan kadar glukosa terendah terdapat pada kelompok kontrol negatif (103,6) walaupun tidak berbeda bermakna ($p > 0,05$) dengan kelompok dosis 1, dosis 2, dan dosis 3.

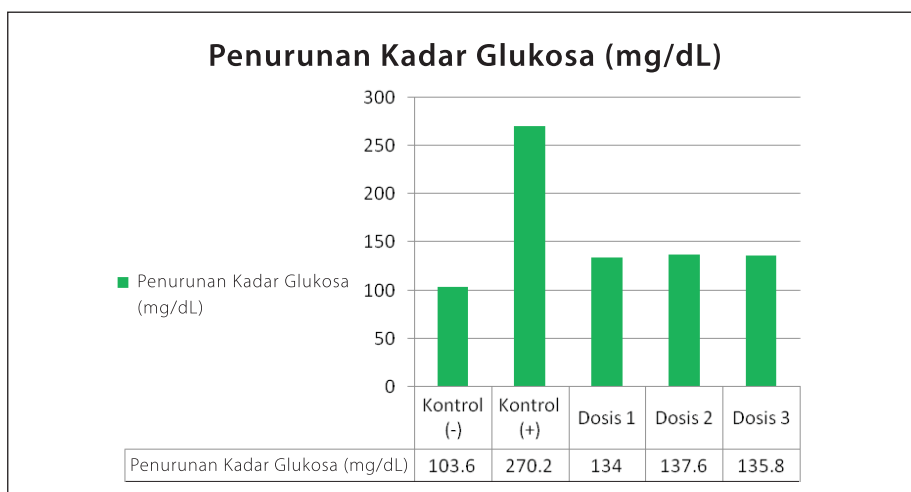
Di kelompok perlakuan, rerata penurunan kadar glukosa darah dosis 1, dosis 2, dan dosis 3 (134; 137,6; 135,8) lebih kecil daripada di kelompok kontrol positif dan berbeda bermakna ($p < 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa efek hipoglikemik infusa daun kembang bulan tidak sebanding dengan metformin dosis 63 mg/kgBB.

PEMBAHASAN

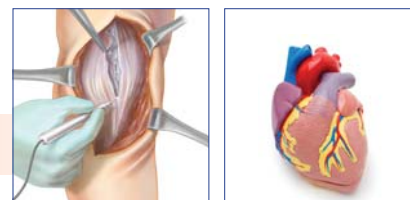
Efek hipoglikemik infusa daun kembang bulan disebabkan adanya kandungan flavonoid, alkaloid, saponin, dan tanin.⁹ Senyawa flavonoid diketahui dapat meningkatkan penggunaan glukosa di jaringan perifer dan menghambat pengangkutan glukosa melewati usus.¹⁰ Selain itu, flavonoid memiliki efek antioksidan melalui kerjanya yang menghambat pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) dan memicu regenerasi sel β -pankreas.¹¹ Kandungan alkaloid yang terkandung dalam infusa daun kembang bulan diketahui dapat menstimulasi pengambilan glukosa pada sel β -pankreas dan sel mioblas mencit. Pada dosis rendah, alkaloid memiliki potensi antioksidan yang dapat mengurangi kerusakan oksidatif pada sel β -pankreas.¹² Kandungan saponin dalam infusa daun kembang bulan diketahui dapat menghambat glukoneogenesis melalui penurunan ekspresi G6Pase di hati. Saponin juga meningkatkan sensitivitas insulin dengan meningkatkan ekspresi adipisin, PPAR γ , dan GLUT-4 di jaringan



Grafik 1. Grafik rerata kadar glukosa darah antar waktu



Grafik 2. Penurunan kadar glukosa darah



adiposa.¹³ Sedangkan penurunan kadar glukosa darah oleh senyawa fenol seperti tanin yang terkandung dalam infusa daun kembang bulan dapat disebabkan oleh efek antioksidannya. Tanin juga dapat meningkatkan sensitivitas insulin dan meningkatkan masukan glukosa ke dalam sel dengan memediasi jalur *signaling* insulin pada diabetes.¹⁴

SIMPULAN

- Infusa daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia* (Hamsley) A. Gray) dosis 250 mg/kgBB, 500 mg/kgBB, dan 750 mg/kgBB dapat menurunkan kadar glukosa darah pada tikus dengan diabetes.
- Efektivitas infusa daun kembang bulan dalam menurunkan kadar glukosa

darah lebih rendah dibandingkan dengan metformin dosis 63 mg/kgBB.

SARAN

Melakukan penelitian lanjutan dengan meningkatkan dosis infusa daun kembang bulan atau menggunakan metode ekstraksi lain untuk mendapatkan efek hipoglikemik yang lebih baik.

DAFTAR PUSTAKA

- Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine. 19th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2015.
- International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas update poster. 6th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2014.
- Prapti. Tanaman obat untuk mengatasi diabetes mellitus. Tangerang: Agromedia Pustaka; 2003.
- Gunawan GS, Nafrialdi RS, Elysabeth. Farmakologi dan terapi. 5th ed. Jakarta: UI Press; 2009.
- Miura T, Kosuke N, Hiroyasu I, Torao I. Antidiabetic effect of nitobegiku, the herb *Tithonia diversifolia*, in KK-Ay Diabetic Mice. Biol Pharm Bull. 2005; 28(11): 2152-4.
- Thongsom M, Warangkana C, Rapeporn K, Jitbanjong T. Antioxidant and hypoglycemic effects of *Tithonia diversifolia* aqueous laeves extract in alloxan-induced diabetic mice. Orig Artic Adv Environ Biol. 2013; (9): 2116-25.
- Departemen Kesehatan RI. Parameter standar umum ekstrak tumbuhan obat. Jakarta: Departemen Kesehatan RI; 2000.
- King AJ. The use of animal models in diabetes research: Animal models of diabetes. Br J Pharmacol. 2012; 166(3): 877-94.
- Ezeonwumelu JOC, Omolo RG, Ajayi AM, Agwu E. Studies of phytochemical screening, acute toxicity and anti-diarrhoeal effect of aqueous extract of Kenyan *Tithonia diversifolia* leaves in rats. Br J Pharmacol Toxicol. 2012; 3(3): 127-34.
- Jadhav R, Puchchakayala G. Hypoglycemic and antidiabetic activity of flavonoids: Boswellic acid, ellagic acid, quercetin, rutin on streptozotocin-nicotinamide induced type 2 diabetic rats. Int J Pharm Pharm Sci. 2012; 4(2): 251-6.
- Tapas A, Sakarkar D, Kakde R. Flavonoids as nutraceuticals: A review. Trop J Pharm Res. 2008; 7(3): 1089-99.
- Tiong SH, Looi CY, Hazni H, Arya A, Paydar M, Wong WF, et al. Antidiabetic and antioxidant properties of alkaloids from *Catharanthus roseus* (L.) G. Don. Molecules. 2013; 18(8): 9770-84.
- Bhavsar SK, Singh S, Giri S, Jain MR, Santani DD. Effect of saponins from *Helicteres isora* on lipid and glucose metabolism regulating genes expression. J Ethnopharmacol. 2009; 124(3): 426-33.
- Raid MH, Salih A. Clinical experimental evidence: Synergistic effect of gallic acid and tannic acid as antidiabetic and antioxidant agents. Thi-Qar Med J. 2010; 4(4): 109-19.