

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK METANOL-AIR DAUN *Macaranga tanarius* L. TERHADAP PENURUNAN KADAR GLUKOSA DARAH PADA TIKUS YANG TERBEBANI GLUKOSA

MARTINA TRI HANDAYANI, PHEBE HENDRA

Fakultas Farmasi, Universitas Sanata Dharma, Yogyakarta

Abstract: This research aim to find out the effect of *M. tanarius* leaf methanol-water extract (MTME) whether it can lowering blood glucose levels. This research was experimental study with one way-complete-random design using 25 male rats which divided into five groups. The rats in group I were given CMC 1% (negative control). The group II rats were given 0.45 g/kg BW dose of Glibenclamide (positive control). In group III, IV and V, the rats were given 0.43; 1.28; 3.84 g/kg BW doses of MTME orally. The hypoglycemic effect of MTME was tested by using the Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) method. The blood-glucose contents were measured at the 0, 15, 30, 60, 90, 180, and 240 after the OGTT and treatment. The AUC⁰⁻²⁴⁰ were statistically analyzed using one way ANOVA and Scheffe test with 95 % confidence level. The result show that MTME at dose 0.43; 1.28; and 3.84 g/kg BW was effective in improving oral glucose tolerance.

Keywords : Blood glucose, Methanol-water extract, *Macaranga tanarius*

1. Pendahuluan

Sebagian besar orang menginginkan kepraktisan dalam melakukan pekerjaannya dengan alasan untuk menghemat waktu sehingga manusia akan semakin dimanjakan dan menyebabkan kemalasan dalam melakukan aktivitas yang nantinya akan mempengaruhi proses metabolisme tubuh. Saat ini sebagian masyarakat lebih senang mengkonsumsi makanan cepat saji dimana makanan tersebut sering bernilai gizi rendah. Hal-hal tersebut dapat menyebabkan menurunnya kondisi kesehatan dan meningkatnya penyakit degeneratif salah satunya adalah diabetes mellitus (Subroto, 2006).

Berdasar data WHO total penderita diabetes mellitus di Indonesia, saat ini sekitar 8 juta jiwa, dan diperkirakan jumlahnya melebihi 21 jiwa pada tahun 2025 mendatang (Ningharmanto, 2009). Selama ini pengobatan yang digunakan untuk penyakit diabetes mellitus adalah dengan menggunakan obat hipoglikemik oral, suntikan insulin, diet, ataupun gabungan ketiganya.

Berbagai jenis obat antidiabetik oral banyak ditemukan di apotek, tetapi harga

obat-obat ini cukup mahal padahal harus digunakan secara terus-menerus sehingga pengobatan diabetes mellitus sulit diperoleh bagi yang tidak mampu. Oleh karena itu, perlu dilakukan eksplorasi tanaman obat penurun kadar glukosa darah yang teruji secara praklinis dan klinis (Widowati, Dzulkarnain dan Sa'roni, 1997).

Phommart dkk. (2005) melaporkan bahwa flavonoid dari ekstrak n-heksan dan kloroform daun *M. tanarius* mempunyai aktivitas antioksidan terhadap 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH). *Macarangioside* A-C yang diisolasi dari ekstrak metanol *M. tanarius* menunjukkan aktivitas yang poten terhadap DPPH (Matsunami dkk., 2006). Pada penelitian *invivo* menunjukkan bahwa ekstrak metanol-air *M. tanarius* (EMMT) mempunyai efek analgesik pada mencit betina (Andini dan Hendra, 2011) serta aktivitas antiinflamasi pada mencit jantan dan aktivitas hepatoprotektif pada tikus terinduksi parasetamol (Kurniawaty, Adrianto, Hendra, 2011).

Putri dan Kawabata (2010) melaporkan bahwa hasil isolasi EMMT mempunyai aktivitas penghambatan terhadap α -glukosidase secara *invitro*, yang berpotensi

untuk dikembangkan sebagai obat antidiabetes. Hal ini berarti EMMT mempunyai peluang digunakan sebagai hipoglikemik, namun pengujian *invivo* belum dilakukan. Salah satu model pengujian *invivo* untuk mengetahui aktivitas hipoglikemik adalah pemberian beban glukosa oral pada tikus dengan metode uji toleransi glukosa oral (UTGO). Berdasarkan hal tersebut, maka muncul pemikiran apakah EMMT dapat mempengaruhi kadar glukosa darah pada tikus yang terbebani glukosa. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh EMMT terhadap kadar glukosa darah pada tikus yang terbebani glukosa.

2. Bahan dan Metode

Bahan yang digunakan meliputi tikus putih Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah: Tikus putih jantan galur Wistar, umur 2 - 3 bulan, berat badan 200-300 gram yang diperoleh dari Laboratorium Hayati Imono Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma Yogyakarta, Daun *M. tanarius* yang diperoleh dari Sleman Yogyakarta, kaplet Glibenklamida produksi PT. IndoFarma, enzim Glucose GOD FS*(DiaSys, Germany), glukosa monohidrat, CMC 1%, akuabides, akuades, metanol, parafin cair dari Laboratorium Farmakologi Toksikologi Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma Yogyakarta. Peralatan yang digunakan : Sentrifuge; mikropipet; *micro vitalab* (Microlab 200, Merck); alat timbang elektrik dan analitik; *vortex*, maserator, shaker, corong Buchner dan evaporator.

2.1. Pembuatan ekstrak metanol-air daun *M. tanarius*

Sebanyak 10 g serbuk kering daun *M. tanarius* yang sudah diayak menggunakan ayakan nomor 50, selanjutnya diekstraksi secara maserasi dengan melarutkan serbuk dalam 100 ml pelarut metanol 50% pada suhu kamar selama 72 jam menggunakan *shaker* dengan kecepatan pengadukan 140 rpm. Hasil maserasi disaring menggunakan kertas saring melalui corong Buchner. Larutan hasil penyaringan dievaporasi pada suhu 50°C untuk menguapkan metanol, kemudian dimasukkan dalam oven untuk menguapkan air pada suhu 50°C hingga diperoleh ekstrak metano-air daun *M. tanarius* kental. Dari percobaan didapatkan 125 g serbuk *M. tanarius* menghasilkan ekstrak kental sebesar 41,01 g dengan susut pengeringan tetap setelah 4-5 hari sehingga diperoleh rendemen sebesar 3,28% b/v.

2.2. Pengelompokan dan perlakuan hewan uji

Penelitian ini mengikuti jenis dan rancangan eksperimental murni acak pola searah. Dua puluh lima ekor tikus dibagi acak menjadi 5 kelompok tiap kelompok terdiri dari 5 ekor. Masing-masing kelompok dipuasakan selama 18 jam dengan diberi minum, dan kemudian diberi perlakuan. Kelompok I (kontrol positif) diberi perlakuan glibenklamida 0,45 mg/kg BB. Kelompok II (kontrol negatif) diberi CMC 1 % 5 ml/ kg BB. Kelompok III-V (perlakuan) diberi

Tabel I. Volume pengukuran kadar glukosa darah

| Bahan | Bahan Uji (mL) | Larutan baku (mL) | Blanko (mL) |
|------------------|----------------|-------------------|-------------|
| Supernatan | 0,01 | - | - |
| Larutan baku | - | 0,01 | - |
| Pereaksi GOD-PAP | 1,0 | 1,0 | 1,0 |

EMMT sebesar 0,43; 1,28; dan 3,84 g/kg BB secara per oral.

Dari hasil orientasi didapatkan bahwa waktu efektif pemberian glibenklamida adalah 30 menit sebelum UTGO, sedangkan waktu efektif pemberian EMMT adalah 0 menit atau pada awal UTGO. Pada UTGO semua hewan uji mendapat perlakuan glukosa oral dengan dosis 1,75 g/kg BB.

2.3. Penetapan kadar glukosa darah

Kadar glukosa darah ditetapkan dengan metode enzimatis *glucose oxidase-phenol aminophenazone* (GOD-PAP). Dari tiap kelompok hewan uji diambil cuplikan darah sebanyak 0,5 ml melalui *vena lateralis* ekor dan ditampung dalam tabung eppendorf. Pengambilan cuplikan darah dilakukan sesaat sebelum perlakuan sebagai menit ke-0 dan pada menit ke-15, 30, 45, 60, 90, 180, dan 240 setelah UTGO, kemudian cuplikan darah dipusingkan 3000 rpm selama 10 menit. Selanjutnya diambil supernatan sebanyak 0,01 mL, kemudian dilakukan pengukuran kadar glukosa dengan menggunakan pereaksi (Tabel I).

Alat yang digunakan untuk menganalisis kadar glukosa serum adalah *micro vitalab*. Kadar glukosa dinyatakan dalam mg/dL. Pengukuran kadar glukosa darah dilakukan di laboratorium Farmakologi-Toksikologi Fakultas Farmasi USD, Yogyakarta. Setelah kadar glukosa darah didapatkan, maka dibuat kurva dengan *mem-plot*-kan nilai kadar glukosa darah terhadap waktu menit ke-0 sampai menit ke-240 dengan metode trapezoid (LDDK⁰⁻²⁴⁰) dan rumus yang digunakan (Eseyin dkk., 2010) adalah sebagai berikut:

$$\text{LDDK}^{t_0-t_n} = \frac{t_1-t_0}{2} \times (C_0 + C_1) + \frac{t_2-t_1}{2} \times (C_1 + C_2) + \frac{t_n-t_{n-1}}{2} \times (C_{n-1} + C_n)$$

Keterangan:

t = waktu (jam/menit)

C = konsentrasi zat dalam darah (mg/mL)

LDDK^{t₀-t_n} = luas daerah di bawah kurva dari waktu ke-0 sampai ke-n

$$\text{K\% daya hipoglikemik} = \left(1 - \frac{P - K}{K}\right) \times 100\%$$

P = LDDK⁰⁻²⁴⁰ tikus perlakuan

K = LDDK⁰⁻²⁴⁰ tikus kontrol glibenklamida

Dari harga LDDK⁰⁻²⁴⁰ glukosa darah dilakukan uji distribusi menggunakan uji *Kolmogorov Smirnov* kemudian jika distribusinya normal dilanjutkan dengan analisis *One Way ANOVA* dan *Post Hoc Tests Scheffe* dengan tingkat kepercayaan 95%.

3. Hasil dan Pembahasan

Pada penelitian ini dilakukan penetapan kadar glukosa darah pada menit ke 0-240 setelah UTGO kelompok kontrol negatif larutan CMC 1%; kontrol positif glibenklamida dosis 0,45 mg/kgBB; dan tiga kelompok perlakuan EMMT. Tabel II menunjukkan bahwa terjadi peningkatan kadar glukosa darah pada tikus kelompok kontrol CMC menit ke-15 sampai menit ke-60 akibat pemberian glukosa oral, kemudian terjadi penurunan kadar glukosa darah setelah menit ke-90 hingga menit ke-240. Hal ini sesuai dengan teori Mayes dkk. (2010) dimana kadar glukosa darah pada individu normal meningkat dalam satu jam setelah pemberian glukosa oral. Absorpsi glukosa menjadi normal kembali setelah dua sampai tiga jam setelah pemberian glukosa. Ini berarti bahwa tubuh hewan uji tersebut berada dalam keadaan sehat karena masih dapat mentoleransi pembebanan glukosa UTGO pada tingkat normal. Pada perlakuan kontrol positif glibenklamida, kadar glukosa darah tikus pada menit ke-60 sudah mengalami penurunan (Gambar 1). Penurunan drastis terlihat pada menit ke 90, 180 dan 240 sehingga dapat menyebabkan efek hipoglikemik pada hewan uji. Pada perlakuan EMMT dosis 0,43; 1,28; 3,84 g/kg BB menunjukkan penurunan kadar glukosa darah tikus yang lebih gradual (perlahan-lahan) dari menit ke-45 hingga menit ke-240 sehingga tidak menyebabkan efek hipoglikemik.

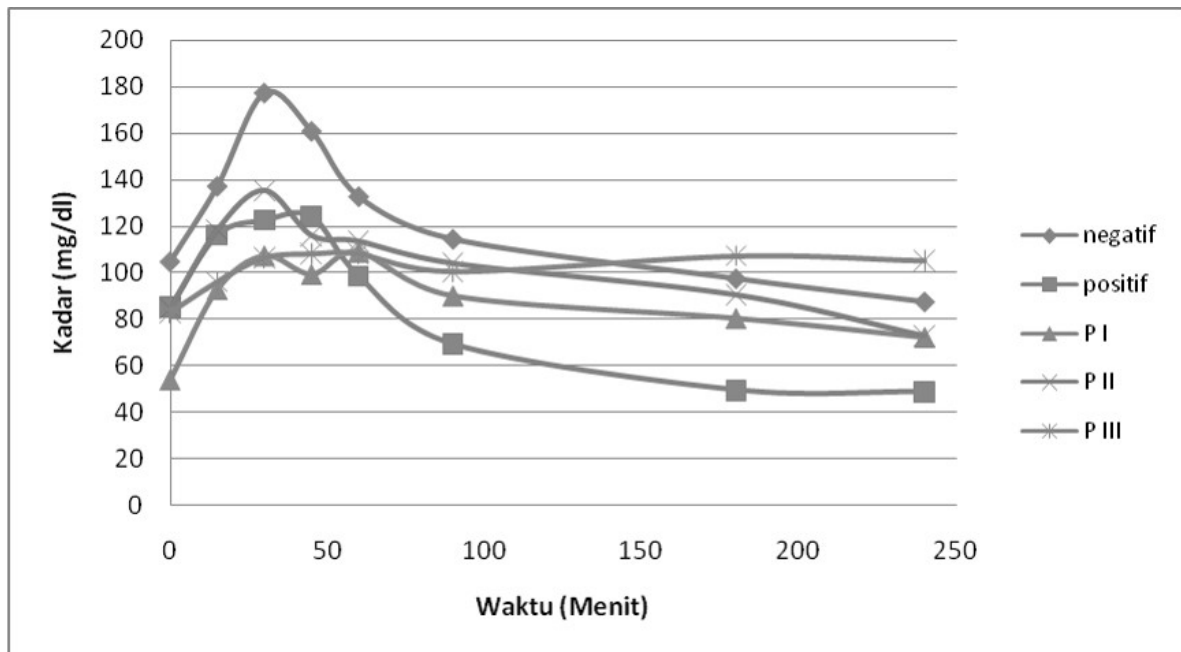
Pada kelompok kontrol negatif CMC 1% menunjukkan kadar glukosa tikus yang

Tabel II. Rerata kadar glukosa darah dan LDDK 0-240 setiap kelompok perlakuan

| Kelompok perlakuan | | Kontrol (-) | Kontrol (+) | Perlakuan I | Perlakuan II | Perlakuan III |
|---|-----|--------------|--------------|-------------|--------------|---------------|
| Rerata kadar glukosa darah (mg/dL) - SE | 0 | 109 - 11,3 | 82,8 - 6,9 | 56 - 4,2 | 83,4 - 10,5 | 81,8 - 9,1 |
| | 15 | 144,4 - 15,6 | 108,8 - 8,3 | 94,6 - 2,3 | 116,6 - 3,8 | 93,2 - 4,6 |
| | 30 | 182,4 - 15,3 | 117,4 - 11,3 | 109,6 - 3,5 | 133,2 - 5,7 | 102,2 - 5,7 |
| | 45 | 168,2 - 13,5 | 122 - 2,6 | 101,8 - 5,9 | 112,6 - 5,8 | 101,2 - 6,6 |
| | 60 | 141,2 - 8,8 | 93,8 - 4,2 | 109 - 5,7 | 109,8 - 4,2 | 103 - 3,0 |
| | 90 | 120,6 - 10,3 | 60,2 - 11,4 | 88,6 - 3,2 | 100,8 - 3,9 | 97,4 - 3,6 |
| | 180 | 103 - 9,5 | 49,6 - 4,4 | 84 - 4,8 | 90,4 - 1,9 | 103,6 - 1,6 |
| | 240 | 86,6 - 9,9 | 49 - 4,6 | 72,6 - 5,3 | 74 - 6,0 | 102,8 - 2,3 |
| LDDK ⁰⁻²⁴⁰ | | 28978,5 | 16768,5 | 21257 | 23580 | 24078 |

Keterangan :

- Kontrol (-) : CMC 1%
- Kontrol (+) : Glibenklamida dosis 0,45 mg/kg BB
- Perlakuan I : EMMT dosis 0,43 g/kg BB
- Perlakuan II : EMMT dosis 1,28 g/kg BB
- Perlakuan III : EMMT dosis 3,84 g/kg BB



Gambar 1. Kurva hubungan antara waktu sampling dan kadar rerata glukosa darah tikus yang terbebani glukosa

Keterangan :

- Negatif : CMC 1%
- Positif : Glibenklamida dosis 0,45 mg/kg BB
- P I : EMMT dosis 0,43 g/kg BB
- P II : EMMT dosis 1,28 g/kg BB
- P III : EMMT dosis 3,84 g/kg BB

paling tinggi dibandingkan dengan perlakuan yang lain, dengan nilai LDDK⁰⁻²⁴⁰ 28978,5 mg.menit/dL. Ini menunjukkan pemberian CMC 1% pada tikus yang terbebani glukosa oral tidak dapat menurunkan kadar glukosa dalam darah, baik oleh kemampuan tubuh tikus itu sendiri tanpa adanya penambahan senyawa hipoglikemik. Penggunaan CMC 1% sebagai kontrol negatif karena pada semua kelompok perlakuan tersebut menggunakan larutan CMC 1%. Hasil uji *post Hoc Scheffe* LDDK⁰⁻²⁴⁰ glukosa darah pada tabel III menunjukkan bahwa kelompok kontrol negatif CMC 1% memberikan perbedaan bermakna terhadap kontrol positif glibenklamida dan semua dosis perlakuan EMMT. Hal ini berarti bahwa kontrol positif glibenklamida dan semua dosis perlakuan EMMT mempunyai efek hipoglikemik.

Kontrol positif glibenklamida memberikan rerata kadar glukosa tikus yang paling rendah (nilai LDDK⁰⁻²⁴⁰ 16768,5 mg.menit/dL) di antara kelompok perlakuan lainnya. Semua kelompok perlakuan dosis EMMT memberikan perbedaan yang bermakna dengan kontrol positif glibenklamida. Hal ini berarti walaupun EMMT dosis 0,43; 1,28; 3,84 g/kg BB mempunyai efek hipoglikemik namun penurunan yang terjadi tidak setara dengan glibenklamida dosis 0,45 mg/kg BB. Adapun daya hipoglikemik EMMT dosis 0,43; 1,28; 3,84 g/kg BB terhadap glibenklamida dosis 0,45 mg/kgBB berturut-turut sebesar 73,2; 59,4; 56,4% (Tabel IV).

Pada kelompok perlakuan EMMT terlihat bahwa kelompok perlakuan EMMT dosis 0,43 g/kgBB memberikan rerata kadar

Tabel III. Hasil uji *Post Hoc Scheffe* LDDK 0-240 glukosa darah tikus yang terbebani glukosa

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|---|-----|----|-----|-----|-----|
| 1 | --- | BB | BB | BB | BB |
| 2 | BB | - | BB | BB | BB |
| 3 | BB | BB | - | BTB | BTB |
| 4 | BB | BB | BTB | - | BTB |
| 5 | BB | BB | BTB | BTB | - |

Keterangan :

1= Kontrol negatif CMC 1%; 2 = Kontrol positif glibenklamida dosis 0,45 mg/kg BB; 3= EMMT dosis 0,43 g/kg BB; 4= EMMT dosis 1,28 g/kg BB, 5 = EMMT dosis 3,84 g/kg BB; BB= Berbeda Bermakna; BTB = Berbeda Tidak Bermakna

Tabel IV. Pengaruh praperlakuan ekstrak *M. tanarius* terhadap LDDK 0-240 kadar glukosa darah tikus dan daya hipoglikemik

| Kelompok perlakuan | N | Mean LDDK ⁰⁻²⁴⁰ - SE (mg.menit/dL) | Daya hipoglikemik terhadap kontrol positif |
|--------------------|---|---|--|
| Kontrol negatif | 5 | 28978 - 1174,8 | - |
| Kontrol positif | 5 | 16768 - 952,7 | 100 |
| Perlakuan I | 5 | 21256 - 442,0 | 73,2 |
| Perlakuan II | 5 | 23580 - 471,8 | 59,4 |
| Perlakuan III | 5 | 24078 - 455,8 | 56,4 |

Keterangan :

Kontrol negatif :CMC 1%
 Kontrol Positif :Glibenklamida dosis 0,45 mg/kg BB
 Perlakuan I :EMMT dosis 0,43 g/kg BB
 Perlakuan II :EMMT dosis 1,28 g/kg BB
 Perlakuan III :EMMT dosis 3,84 g/kg BB

glukosa darah paling kecil dibandingkan perlakuan dengan EMMT lainnya. Hal ini terlihat dari nilai LDDK⁰⁻²⁴⁰ dan daya hipoglikemiknya berturut-turut sebesar 21257 mg.menit/dL dan 73%. Nilai LDDK⁰⁻²⁴⁰ dan daya hipoglikemik EMMT dosis 1,28 dan 3,84 g/kg BB berturut-turut sebesar 23580; 24078 mg.menit/dL dan 59,4; 56,4%. Namun EMMT dosis 0,43 g/kg BB menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna terhadap EMMT dosis 1,28 dan 3,84 g/kg BB. Hal yang sama juga terlihat pada EMMT dosis 1,28 g/kg BB terhadap EMMT dosis 3,84 g/kg BB memberikan perbedaan tidak bermakna. Hal ini berarti bahwa EMMT dosis 0,43; 1,28 maupun 3,84 g/kg BB memberikan efek hipoglikemik yang sama dalam menurunkan glukosa darah. Pemberian EMMT dosis 3,84 g/kgBB merupakan dosis maksimal yang diberikan pada hewan uji, sehingga pemberian di atas dosis 3,84 g/kgBB tidak dapat dilakukan. Namun penelitian lanjutan menggunakan dosis yang lebih rendah dari 0,43 g/kgBB dapat dilakukan, didukung dengan hasil uji statistik dimana EMMT dosis 0,43 g/kg BB memberikan perbedaan yang tidak bermakna terhadap EMMT dosis 1,28 dan 3,84 g/kg BB. Berdasarkan hasil tersebut, maka perlu dilakukan penelitian lanjutan pada dosis EMMT yang lebih rendah dari 0,43 g/kg BB.

Pada penelitian *invitro* dilaporkan EMMT dapat menghambat α -glukosidase. Adapun senyawa hasil isolasi EMMT yang menghambat aktivitas α -glukosidase adalah *corilagin mallotinic acid*, *chebulagic acid* dan senyawa *ellagitannin (macatannin A)* (Putri dan Kawabata, 2010). Diduga senyawa yang tersebut di atas yang bertanggung jawab terhadap efek hipoglikemik pada tikus terbebani glukosa. Namun penelitian lanjutan masih diperlukan untuk menentukan senyawa aktif yang bertanggung jawab.

4. Kesimpulan dan Saran

Ekstrak metanol-air *Macaranga tanarius* dosis 0,43; 1,28; 3,84 g/kg BB dapat menurunkan kadar glukosa darah pada tikus yang terbebani glukosa dengan daya

hipoglikemik terhadap glibenklamida dosis 0,45 mg/kgBB berturut-turut sebesar 73,2; 59,4; 56,4%.

Daftar Pustaka

- Andini JB dan Hendra P. Efek Analgesik Ekstrak Metanol-Air Daun *Macaranga tanarius* L. Pada Mencit Betina Galur Swiss. Media Farmasi Indonesia. 2011; 6(2). 56-63.
- Eseyin O, Ebong, P, Eyong E, Awofisayo O, Agboke A. Effect of *Telfairia occidentalis* on oral glucose tolerance in rats. African Journal of Pharmacy and Pharmacology. 2010. 4 (6): 368-372
- Kurniawaty AY, Adrianto E, Hendra P. Uji Praklinik Ekstrak Metanol-Air Daun *Macaranga tanarius* L..Kajian: Aktivitas Antiinflamasi dan Hepatoprotektif Pada Tikus Jantan Terinduksi Parasetamol, Kongres Ilmiah IAI XIX dan Rapat Kerja Nasional IAI.2011.
- Matsunami K, Takamori I, Shinzato T, Aramoto M, Kondo K, Otsuka H, Takeda Y. Radical-Scavenging Activities of New Megastigmane Glucosides from *Macaranga tanarius* L. MÜLL.-ARG. Chem. Pharm. Bull. 2006. 54(10): 1403-1407.
- Mayes PA, Murray RK, Granner DK. Harper's Biochemistry, 25th, edition, New York : Mc Graw-Hill; 2000. pp. 7-10.
- Ningharmanto. 2009. Diambil dari URL; <http://www.ningharmanto.com/2009/04/indonesi-a-peringkat-empat-dunia-pasien-diabetes/> diakses 10 Maret 2011.
- Phommart S, Sutthivaiyakit P, Chimnoi N, Ruchirawat R dan Sutthivaiyakit S. Constituents of the Leaves of *Macaranga tanarius*. J. Nat. Prod. 2005. 68: 927-930.
- Puteri MG dan Kawabata J. Novel α -glucosidase inhibitors from *Macaranga tanarius* leaves. Food Chemistry. 2010. 123: 384-389
- Subroto. Ramuan Herbal Untuk Diabetes Melitus, Penebar Swadaya, Jakarta; 2006. pp.4-9.
- Widowati L, Dzulkarnain B dan Sa'roni. Tanaman Obat untuk Diabetes Mellitus. Cermin Dunia Kedokteran. 1997.116: 53-60.