

**PENURUNAN KADAR GULA DARAH MENCIT PUTIH JANTAN
DENGAN MENGGUNAKAN HASIL FRAKSINASI
DAUN INSULIN (*Thitonia diversifolia* (Hemsl.) A. Gray)**

Andy Brata^{1,2*}, Lailan Azizah¹

¹Jurusan Farmasi, Poltekkes Kemenkes Jambi, Jambi, Indonesia

² Pusat Unggulan IPTEK, Poltekkes Kemenkes Jambi, Jambi, Indonesia

*e-mail: andybrata@poltekkesjambi.ac.id

Submitted: April 13, 2022; Accepted: October 23, 2022

ABSTRACT

Insulin leaves are plant leaves that contain sesquiterpene lactones, chlorogenic acid, and flavonoids as active substances to lower blood glucose levels (antidiabetic). The effectiveness of insulin (*Tithonia diversifolia* (Hemsl.) A. Gray) leaf decoction which is used in the community as an antidiabetic is not yet known. This study was conducted to determine the effect of giving insulin leaf fraction (*Tithonia diversifolia* (Hemsl.) A. Gray) to reduce blood sugar levels in diabetic male white mice induced with alloxan previously. This study is a pre-experimental study using the static-group comparison design and division of test animal groups using a complete random design (RAL). The test animals used were 42 male white mice divided into 6 groups and there were 7 mice in each group, the animal group was divided into a negative control group (NaCMC), a positive control group (glibenklamide), an insulin leaf ethanol extract group of 150 mg/kgbb, axile fraction group of 150 mg/kgbb, acetate ethyl fraction group of 150 mg/kgbb and a water fraction group of 150 mg/kgbb. After that, testing is carried out by checking the level of mice glucose starting from the 35th, 90th, to 135th minutes. There is an effect of giving the type of insulin leaf fraction to reduce blood sugar levels in male white mice after being given treatment. Administration of the ethyl acetate fraction of insulin leaves can reduce blood sugar levels in mice almost equivalent to glibenclamide. The insulin leaf fraction has potential as an antidiabetic drug.

Keywords: *Tithonia diversifolia* (Hemsl.) A. Gray, diabetes mellitus, male white mice, fractionation

ABSTRAK

Daun insulin adalah daun tanaman yang mengandung seskuiterpen lakton, asam klorogenat dan flavonoid sebagai zat aktif untuk menurunkan kadar gula darah (antidiabetes). Penggunaan daun insulin (*Tithonia diversifolia* (Hemsl.) A. Gray) sebagai rebusan yang dipergunakan di masyarakat selama ini sebagai antidiabetes belum diketahui keefektifitasannya. Penelitian ini dilaksanakan untuk mengetahui pengaruh pemberian jenis fraksi daun insulin (*Tithonia diversifolia* (Hemsl.) A. Gray) bisa menurunkan kadar gula darah pada mencit putih jantan diabetes yang diinduksi dengan aloksan sebelumnya. Penelitian ini merupakan penelitian pra eksperimen dengan menggunakan desain *the static-group comparison* dan pembagian kelompok hewan uji dengan menggunakan rancangan acak lengkap (RAL). Hewan uji yang digunakan adalah mencit putih jantan sebanyak 42 ekor yang dibagi menjadi 6 kelompok dan terdapat 7 ekor mencit di masing-masing kelompok, kelompok hewan dibagi menjadi kelompok kontrol negatif (NaCMC), kelompok kontrol positif (glibenklamid), kelompok ekstrak etanol daun insulin 150 mg/kgbb, kelompok fraksi n-heksan 150 mg/kgbb, kelompok fraksi etil asetat 150 mg/kgbb dan kelompok fraksi air 150 mg/kgbb. Setelah itu dilakukan pengujian dengan pengecekan kadar glukosa mencit dimulai dari menit ke-35, 90, sampai 135. Ada aktivitas penurunan gula darah setelah pemberian berbagai variasi fraksi daun insulin pada mencit putih jantan yang diinduksi aloksan. Aktivitas penurunan gula darah pada pemberian berbagai variasi fraksi daun insulin pada mencit diabetes yang diinduksi dengan aloksan bermakna setelah pemberian pada menit ke-135 dengan *p-value* 0,027 ($p < 0,05$).

Kata Kunci: *Tithonia diversifolia* (Hemsl.) A. Gray, diabetes mellitus, mencit putih jantan, fraksinasi

PENDAHULUAN

Penyakit kencing manis atau diabetes mellitus merupakan penyakit gangguan metabolik yang ditandai dengan *hyperglycemia* yakni keadaan terjadinya peningkatan kadar gula darah (glukosa) seseorang di dalam tubuh yang tinggi melebihi batas normal, gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein yang disebabkan oleh penurunan sekresi insulin atau penurunan sensitivitas insulin, atau keduanya (Marewa, 2015). Saat ini penderita diabetes mellitus di dunia semakin meningkat. Menurut International Diabetes Federation (IDF) sebanyak 537 juta orang di seluruh dunia menderita diabetes pada tahun 2021, yakni pada orang dewasa (umur 20-79 tahun) atau 1 dari 10 orang hidup dengan diabetes di seluruh dunia. Diabetes juga menyebabkan 6,7 juta kematian atau 1 tiap 5 detik. Tiongkok menjadi negara dengan jumlah orang dewasa pengidap diabetes terbesar di dunia, 140,87 juta penduduk Tiongkok hidup dengan diabetes pada tahun 2021. Selanjutnya, India tercatat memiliki 74,19 juta pengidap diabetes, Pakistan 32,94 juta, dan Amerika 32,22 juta. Indonesia berada di posisi kelima dengan jumlah pengidap diabetes sebanyak 19,47 juta. Dengan jumlah penduduk sebesar 179,72 juta, ini berarti prevalensi diabetes di Indonesia sebesar 10,6%. Diperkirakan 643 juta orang akan menderita diabetes pada tahun 2030 (11,3% dari populasi). Jika tren berlanjut, jumlahnya akan melonjak menjadi 783 juta

(12,2%) pada tahun 2045. Secara global, diabetes menempati urutan 10 besar penyebab kematian. (International Diabetes Federation, 2021; World Health Organization, 2016).

Telah banyak dikembangkan pengobatan didalam mencegah dan mengatasi diabetes mellitus, termasuk pula untuk penggunaan berbagai macam obat tradisional. Penggunaan obat tradisional menjadi pilihan alternatif mengingat ketersediaannya yang berlimpah di sekitar kita. Selain itu keberadaan senyawa tanin diyakini bisa meningkatkan sensitivitas insulin, dengan demikian insulin dapat bekerja. Menurut penelitian (Malanggi et al., 2012) menemukan bahwa biji daun insulin dapat mengontrol kadar gula darah melalui mekanisme perbaikan fungsi pankreas didalam memproduksi insulin karena kadungan antioksidan didalamnya. Penelitian lain mengenai daun insulin yang mempunyai korelasi dengan gula darah yaitu kombinasi rebusan biji daun insulin dan biji pepaya bisa menurunkan kadar glukosa darah mencit. Rebusan daun insulin mampu menurunkan kadar gula darah paling rendah (Sholhah et al., 2013). Pada penelitian (Brata & Pratiwi, 2019) juga menyatakan bahwa infusa daun insulin bisa juga menurunkan gula darah pada mencit. Oleh karena itu, maka penelitian ini dimaksudkan untuk mengetahui penurunan kadar glukosa darah yang terdapat pada variasi jenis fraksi daun insulin pada mencit diabetes yang diinduksi dengan aloksan menggunakan metode eksperimental. Hasil yang diperoleh diharapkan dapat melengkapi data ilmiah mengenai daun insulin agar dapat ditingkatkan menjadi ekstrak terstandar.

METODE PENELITIAN

Desain penelitian yang digunakan adalah metode Praeksperimental dengan rancangan *The Static-group Comparison* (Sani K., 2016). Penelitian dilakukan di Laboratorium Farmakologi dan Fitokimia Jurusan Farmasi, Poltekkes Kemenkes Jambi tahun 2021 dengan nomor sertifikat layak etik penelitian yaitu LB.0206/2/014/2021 yang telah dikeluarkan oleh KEPK Poltekkes Kemenkes Jambi.

Alat Penelitian

Botol maserasi, *rotary evaporator*, timbangan analitik timbangan hewan, kandang hewan, blender, gelas ukur, erlemeyer, jarum oral, lumpang, stamfer, kaca arloji, kertas

tisu, serbet, *waterbath* (Memert®), corong, corong pisah, gunting bedah, kapas, kertas saring, spatel, sudip, beaker glass, spuit, pinset.

Bahan Penelitian

Bahan penelitian yang digunakan adalah simplisia daun insulin yang diperoleh dari RT 26 Kel. Thehok Kec. Jambi Selatan Kota Jambi. Identifikasi tanaman daun insulin dilakukan di Laboratorium Farmakognosi dan Fitokimia Poltekkes Kemenkes Jambi dengan memperhatikan ciri-ciri morfologi tanaman dibandingkan dengan kepustakaan. Tunbuan daun insulin (*Thitonia diversifolia*) merupakan tumbuhan perdu tegak yang dapat mencapai tinggi 9 meter, bertunas, dan merayap dalam tanah. Umumnya tumbuhan ini tumbuh liar di tempat-tempat curam, misalnya di tebing-tebing, tepi sungai, dan selokan (Amanatie & Sulistyowati, 2015). Bahan kimia lainnya adalah aloksan, etanol 70%, *n*-heksan, etil asetat, aqua destilata, makanan standar mencit, glukosa, dan NaCMC.

Hewan Coba

Hewan coba yang dipergunakan ialah mencit putih jantan yang sehat berusia tiga sampai empat bulan yang memiliki bobot badan berkisar 20-30 gram sebanyak 42 ekor.

Pembuatan Ekstrak Etanol Daun insulin

Daun insulin segar yang sebelumnya sudah dipetik kemudian dicuci dan ditiriskan di dalam ruangan yang terhindar langsung dari cahaya matahari. Selanjutnya dirajang dan kemudian dimaserasi dengan etanol 70 % selama satu hari, maserat dipisahkan dengan penyaringan dua kali pengulangan lalu diuapkan dengan evaporator (Departemen Kesehatan, 2008).

Proses Fraksinasi Daun Insulin

Ekstrak etanol 70% daun insulin selanjutnya dilakukan proses fraksinasi dengan mempergunakan pelarut air dan *n*-heksan dengan perbandingan satu banding satu didalam corong pisah lalu kemudian dikocok secukupnya, selanjutnya dibiarkan hingga terbentuk dua lapisan yakni lapisan *n*-heksan dan lapisan air, lalu dilanjutkan pemisahan kedua lapisan tersebut. Perlakuan tersebut dikerjakan beberapa kali pengulangan hingga lapisan *n*-heksan terlihat jernih hingga didapatkan larutan sampel fraksi *n*-heksan. Kemudian lapisan air dilakukan fraksinasi kembali dengan menggunakan pelarut etil asetat, dikerjakan dengan

beberapa kali pengulangan seperti halnya perlakuan diatas hingga didapatkan sampel hasil fraksi air dan sampel hasil fraksi etil asetat. Seluruh bagian fraksi n-heksan, etil asetat dan air masing-masing diuapkan secara vakum dengan menggunakan *rotary evaporator* sehingga diperoleh sampel fraksi kental (Arifin et al., 2013; Ningdyah et al., 2015; Parwata et al., 2009; Tahir et al., 2013).

Persiapan Hewan Percobaan

Hewan diadaptasi selama tujuh hari untuk membiasakan hewan tersebut pada kondisi percobaan lalu diberi makanan standar dan minuman yang cukup sebelum diberi perlakuan. Hewan uji dinyatakan sehat jika tidak terdapat selisih bobot badan sebelum dan sesudah diadaptasikan lebih dari 10% dan secara visual menunjukkan perilaku yang normal (Vogel, 2008).

Pembuatan Induktor

Digunakan aloksan sebagai induktor (penginduksi) dengan dosis 175 mg/kgbb secara intraperitoneal untuk membuat mencit juga mengalami kondisi diabetes. Pengukuran dengan menggunakan alat *Nesco Strip Test* setelah 24 jam diberikannya induktor. Mencit diberikan makan pelet dan minum yang mengandung 10% larutan gula selama dua hari sesudah pemberian aloksan. Hari ketiga dan seterusnya gula 10% diganti dengan air minum biasa (Muhtadi et al., 2013).

Perlakuan Hewan Percobaan.

Mencit dibuat diabetes, dan dilakukan pengukuran aktifitas pada menit ke 35, 90, dan 135.

Perencanaan Dosis Perlakuan

Dosis fraksi daun insulin yang dipergunakan ialah 150 mg/kgBB.

Pembuatan Sediaan

Bahan uji yang dipergunakan ialah fraksi daun insulin yang telah didispersikan dalam air suling dengan menggunakan NaCMC 1% sebagai pensuspensi. Berat fraksi kental yang akan didispersikan ditimbang berdasarkan dosis yang telah ditentukan.

Penentuan Aktifitas Penurunan Kadar Gula Darah Fraksi Daun insulin

Sebanyak 42 ekor hewan uji, dikelompokkan menjadi 6 kelompok seperti diuraikan dalam tabel 1. Semua hewan percobaan dikondisikan menjadi hiperglikemia. Digunakan induktor aloksan dosis 175 mg/kgBB dengan pemberian sonde oral hingga kadar gula darah hewan percobaan sudah menunjukkan nilai signifikansi ($p < 0,05$) antara kelompok kontrol negatif dan kelompok hewan uji yang diberikan induksi aloksan. Pengukuran kadar gula darah terhadap masing-masing kelompok hewan percobaan dilakukan pada menit ke 35, 90 dan 135 setelah pemberian masing-masing kelompok fraksi (Muhtadi et al., 2013).

Tabel 1. Uji penentuan aktifitas fraksi terbaik daun insulin.

No	Kelompok Perlakuan	Dosis
1	Kontrol Negatif	Hanya diberi larutan pensuspensi (NaCMC)
2	Kontrol Positif	Hanya diberi penginduktor aloksan
3	Hiperglikemia + ekstrak etanol daun insulin	Diberi induktor aloksan dan ekstrak etanol 150 mg/kgBB
4	Hiperglikemia + fraksi heksan daun insulin	Diberi induktor aloksan dan fraksi n-heksan 150 mg/kgBB
5	Hiperglikemia + fraksi etil asetat daun insulin	Diberi induktor aloksan dan fraksi etil asetat 150 mg/kgBB
6	Hiperglikemia + fraksi sisa air daun insulin	Diberi induktor aloksan dan sisa air 150 mg/kgBB

Analisis Data

Data dari hasil penelitian dianalisa secara statistik dengan memakai analisis anova.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada penelitian yang sudah dilakukan didapatkan hasil antara lain kadar gula darah mencit putih jantan sesudah diinduksi aloksan mencapai angka ≥ 200 mg/dL (*pre test*). Hasil rendemen ekstrak etanol daun insulin sebanyak 31,05 %. Skrining fitokimia pada ekstrak etanol daun insulin didapatkan hasil positif kandungan senyawa flavonoid, tanin

dan saponin. Hasil pengukuran kadar gula darah masing-masing kelompok hewan percobaan sebagai berikut:

Tabel 2. Rerata penurunan kadar gula di darah mencit

Variabel	Pre-Test	Post Test I {menit ke-35}	Post Test II {menit ke-90}	Post Test III {menit ke-135}
	Mean	Mean	Mean	Mean
Na-CMC 1%	135,33 mg/dL	157,00 mg/dL	169,00 mg/dL	217,33 mg/dL
Glibenklamide	239,33 mg/dL	400,67 mg/dL	251,67 mg/dL	126,67 mg/dL
EEDI 150mg/Kg	285,00 mg/dL	288,00 mg/dL	247,62 mg/dL	172,33 mg/dL
Fraksi Air	135,33 mg/dL	151,00 mg/dL	167,67 mg/dL	112,33 mg/dL
Fraksi Etil Asetat	152,33 mg/dL	258,00 mg/dL	157,3 mg/dL	121,00 mg/dL
Fraksi N-heksan	409,67 mg/dL	131,05 mg/dL	353,00 mg/dL	149,00 mg/dL

Ket : EEDI : Ekstrak Etanol Daun Insulin

Dalam penelitian ini mempergunakan mencit putih jantan (*Mus musculus*) yang telah diinduksi aloksan sebagai hewan percobaan. Hewan percobaan yang dipergunakan ialah hewan uji yang memenuhi kriteria inklusi, yakni meliputi berat mencit yang digunakan adalah 20g – 35g dan memiliki kadar gula darah rerata >200mg/dL sesudah diinduksi aloksan. Aloksan ialah suatu bahan kimia yang dipergunakan untuk menginduksi hewan uji agar terjadi hiperglikemik dengan dosis aloksan yang dipergunakan adalah 175mg/kgbb (Cahyaningrum et al., 2019), didapatkan bahwa pemberian induksi aloksan dengan dosis 175mg/kgBB pada mencit dapat meningkatkan kadar glukosa darah. Hasil yang didapatkan setelah penginduksian kadar gula mencit rata-rata >200mg/dL. Hal ini dikarenakan aloksan mempunyai mekanisme kerja sebagai zat diabetogenik yang mempunyai sifat toksik, terutama terhadap sel beta yang terdapat di pankreas dimana bila diberikan pada hewan coba seperti tikus putih maka hewan coba tersebut akan terkena diabetes (Prameswari & Widjanarko, 2014). Aloksan bekerja dengan menghancurkan zat dalam sel beta pankreas sehingga akan mengurangi granula pembawa insulin di dalam sel beta pankreas (Widodo,

2018). Sel beta pankreas mengalami kerusakan dan kegagalan dalam mengeluarkan insulin yang pada akhirnya menyebabkan peningkatan kadar gula darah (Maliangkay et al., 2019).

Untuk kontrol positif diberikan obat diabetes oral yaitu glibenklamid dengan dosis 5 mg/kgBB. Glibenklamid adalah obat diabetes oral dengan mekanisme kerja menstimulasi pengeluaran hormon insulin dari granula sel beta pulau Langerhans pankreas. Pada membran sel-sel beta menimbulkan depolarisasi membran dan ini akan memicu membukanya kanal Kalsium. Ion kalsium akan masuk ke dalam sel beta dan lalu menstimulir granula yang berisi insulin dan akan terjadi pengeluaran insulin (Suherman & Nurwahyuni, 2019).

Di semua kelompok perlakuan dosis I, II dan III terjadi penurunan kadar gula darah sesudah diberikan perlakuan selama 45, 90 dan 135 menit (*post test I, II dan III*). Kelompok yang tidak mengalami penurunan kadar gula darah adalah NaCMC 1% yang merupakan kontrol negatif, sedangkan kelompok yang mempunyai penurunan kadar gula darah kedua terbesar ialah glibenklamid yang merupakan kontrol positif. Kelompok yang menerima ekstrak etanol daun insulin, farksis air, fraksi etil asetat dan fraksi n-heksan juga terjadi penurunan kadar gula darah, tetapi masing-masing dosis mempunyai % kemampuan yang berbeda-beda didalam menurunkan kadar gula darah.

Kelompok kontrol negatif yaitu kelompok mencit diabetes yang tidak mengalami penurunan kadar gula darah yang menerima suspensi NaCMC 1%. Dan mengalami kenaikan kadar glukosa darah sebesar 60,74%, kelompok perlakuan ini mengalami kenaikan kadar glukosa darah yang signifikan dikarenakan NaCMC 1% tidak mempunyai pengaruh pada hewan percobaan dan tidak mempunyai efek antihiperqlikemia. Berikutnya adalah kelompok kontrol positif yaitu kelompok mencit diabetes yang mendapat perlakuan suspensi glibenklamid dengan dosis 0,013mg/kgBB. Glibenklamid merupakan obat oral antidiabetes golongan sulfonilurea dengan mekanisme kerja menstimulasi peningkatan sekresi insulin dari sel β -pankreas, sehingga kadar gula dalam darah menurun. Pada kelompok kontrol positif mengalami penurunan kadar gula darah sebesar 126,67 mg/dL terjadi selama 135 menit. Pada menit ke-45 mengalami kenaikan kadar gula darah sebesar 400,67 mg/dL dan penurunan kadar gula darah dimulai pada menit ke-90 sebesar 251,67

mg/dL. Selanjutnya kelompok dosis I, yakni kelompok mencit diabetes yang mendapatkan suspensi oral ekstrak etanol daun insulin dengan dosis 150 mg/kg mengalami penurunan kadar glukosa darah yang signifikan yaitu sekitar 39,64%, dimana hasil pemberian ekstrak etanol daun insulin mampu menurunkan kadar gula darah mencit sebesar 172,33 mg/dL dalam kurun waktu 135 menit. Dan penurunan kadar gula darah dimulai pada menit ke-90 sebesar 247,62 mg/dL.

Kelompok dosis II, yakni kelompok mencit diabetes yang mendapatkan suspensi fraksi air dengan dosis 150 mg/kgbb mengalami penurunan kadar gula darah yaitu sekitar 17,03% dimana pemberian dosis ini mampu menurunkan kadar gula darah mencit pada menit ke-135 yaitu sebesar 112,33 mg/dL. Kelompok dosis III, yakni kelompok mencit diabetes yang mendapatkan suspensi fraksi etil asetat dengan dosis 150mg/kgBB mengalami penurunan kadar gula darah sebesar 74,68%. Penurunan kadar gula darah yang terjadi pada kelompok dosis ini lebih besar dibandingkan dengan kelompok farksi air yaitu sebesar 110,00 mg/dL dalam kurun waktu 135 menit. Dan penurunan kadar gula darah dimulai pada menit ke-90. Untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan bermakna kadar glukosa darah sebelum perlakuan (*pre test*) dengan setelah perlakuan (*post I, II dan III*) maka data diuji berpasangan atau uji *paired sample t – test*.

Tabel 3. Uji *Paired t-test*

Variabel	KGDP & Pretest	Pretest & Posttest I	Pretest & Posttest II	Pretest & Posttest III
Na-CMC 1 % Glibenklamid EEDI Fraksi Air Fraksi Etil Asetat Fraksi n-heksan	0,004	0,132	0,892	0,027

Ket : KGDP : Kadar Gula Darah Puasa

Di lihat dari tabel 3 didapat bahwa data KGDP dan *Pre Test* mempunyai nilai $p < 0,05$ sehingga dapat dinyatakan bahwa adanya kenaikan kadar gula darah mencit sesudah penginduksian aloksan dengan dosis 175 mg/kg BB. Dan *pre test* dan *post test III* yang mempunyai nilai $p < 0,05$ sehingga dapat disimpulkan bahwa adanya perbedaan bermakna

antara *pre-test* dengan *post test* III. Yang berarti bahwa Adanya penurunan kadar gula darah mencit putih jantan (*Mus musculus*) sesudah pemberian glibenklamide, ekstrak etanol daun insulin, fraksi air, fraksi etil asetat dan fraksi n-heksan. Jika dibandingkan dengan penelitian yang dilakukan oleh (Sinata & Arifin, 2017), penurunan kadar glukosa darah pada penelitian diatas diduga karena adanya zat metabolit sekunder yang terkandung di dalam daun insulin yaitu flavonoid, alkaloid dan lainnya. Penelitian yang dilakukan oleh (Larantukan et al., 2014) didapat bahwa salah satu kandungan batang kelor adalah senyawa golongan flavonoid dan alkaloid, dimana peran flavonoid dan alkaloid sebagai agen hipoglikemik yang bekerja melalui mekanisme aksi, yaitu secara intra pankreatik dan ekstra pankreatik. Senyawa alkaloid dan flavonoid dalam mekanisme intra pankreatik bekerja dengan meregenerasi sel- β pankreas yang rusak dan proteksi sel- β dari kerusakan serta merangsang pelepasan insulin.

Lalu berdasarkan hasil uji fitokimia senyawa metabolit sekunder daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia* A.Gray) menunjukkan bahwa fraksi ekstrak etanol mengandung flavonoid, fenolik, alkaloid dan saponin. Sedangkan pada fraksi ekstrak n-heksana mengandung alkaloid, saponin dan steroid (Darmawi et al., 2015). Kemudian menurut (Fauzi'ah & Hajati, 2020), komponen kimia penyusun minyak atsiri daun Insulin termasuk dalam golongan monoterpena dan seskuiterpena hidrokarbon. Turunan asam caffeic baru dari *Tithonia diversifolia* (Hemsl.) A. Gray ditemukan sebagai penangkal radikal kuat 2,2 difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) dan daya antioksidan pereduksi besi moderat (FRAP) (Pantoja Pulido et al., 2017).

Ekstrak *Tithonia diversifolia* dapat mengembalikan glukosa darah normal dengan efek antioksidan pada tikus diabetes (R Solfaine et al., 2021). Penelitian (Yuniwanti & Tana, 2019) menemukan bahwa ekstrak air daun insulin mampu memperbaiki status darah tikus hiperglikemi setara dengan glibenklamid. Lalu hasil penelitian (Utami et al., 2020) menunjukkan bahwa pemberian dosis kombinasi daun insulin 0,7 mg/ 20 g BB dan daun sirsak 2,24 mg/20 g BB terbukti mampu melakukan penurunan kadar gula darah dengan rerata 93,15 mg/dL, sehingga disimpulkan bahwa dosis kombinasi daun insulin dan daun sirsak berpotensi menurunkan kadar gula darah.

Pemberian ekstrak daun kembang bulan secara signifikan mampu menurunkan jumlah kerusakan degenerasi, mampu menurunkan jumlah sel radang pada pankreas, mampu menurunkan jumlah kerusakan nekrosis (Rondius Solfaine et al., 2021). Ekstrak daun insulin menunjukkan banyak aktivitas biologis, seperti antimalaria, antikanker, antidiabetes, analgesik, anti-inflamasi, antidiare, antihiperqlikemik, kegiatan kemopreventif kanker dan aktivitas anthelmintik (Ngarivhume et al., 2021).

Tirotundin dan tagitinin A adalah komponen aktif dari *T. diversifolia* untuk memberikan efek anti-diabetes. Efek anti-diabetes dari *T. diversifolia* fraksi air (TdF) pada tikus diabetes yang diinduksi aloksan melalui penyelidikan ekspresi transporter glukosa 2 (GLUT2) dimana tikus diabetes yang diinduksi aloksan diobati dengan TdF 100, 200, dan 300 mg/kg berat badan (BB) dan glibenklamid 60 mg/kg BB selama 30 hari studi intervensi. Tikus diabetes yang diobati dengan pengobatan TdF secara signifikan ($P < 0,05$) menurunkan gula darah dan meningkatkan kadar insulin, yang berkorelasi dengan mRNA hati dan ekspresi protein GLUT2. Ekspresi GLUT2 meningkat secara signifikan pada kelompok yang diobati dengan TdF dibandingkan dengan kelompok kontrol normal. Hasil terbukti menunjukkan bahwa TdF bisa menjadi suplemen makanan yang bermanfaat untuk pengobatan dan pengelolaan diabetes melalui mempengaruhi jalur GLUT2 (Chunudom et al., 2020).

KESIMPULAN

Berdasarkan dari hasil penelitian menunjukkan bahwa aktivitas penurunan kadar gula darah pada pemberian berbagai variasi fraksi daun insulin pada mencit diabetes yang diinduksi dengan aloksan bermakna setelah pemberian pada menit ke-135 dengan *p-value* 0,027 ($p < 0,05$).

UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih kami ucapkan kepada semua pihak yang membantu memberikan sumbang pikiran berarti terhadap penelitian, pengolahan data dan review artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Amanatie, & Sulistyowati, E. (2015). Structure Elucidation of the Leaf of *Tithonia diversifolia* (Hemsl) Gray. *Jurnal Sains Dan Matematika*, 23(4), 101–106.
- Brata, A., & Pratiwi, Y. B. (2019). Uji Efektivitas Infusa Daun Insulin (*Tithonia diversifolia* (Hemsl.) A. Gray) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Pada Mencit (*Mus musculus*) Putih Jantan. *Jurnal Bahana Kesehatan Masyarakat (Bahana of Journal Public Health)*, 3(2), 97–101. <https://doi.org/10.35910/jbkm.v3i2.225>.
- Cahyaningrum, P. L., Yuliari, S. A. M., & Suta, I. B. P. (2019). Uji Aktivitas Antidiabetes dengan Ekstrak Buah Amla (*Phyllanthus emblica* L) Pada Mencit Balb/C Yang Diinduksi Aloksan. *Journal of Vocational Health Studies*, 01(03), 53–58. <https://doi.org/10.20473/jvhs.V3I2.2019.53>.
- Chunudom, L., Thongsom, M., Karim, N., Rahman, M. A., Rana, M. N., & Tangpong, J. (2020). *Tithonia diversifolia* aqueous fraction plays a protective role against alloxan-induced diabetic mice via modulating GLUT2 expression. *South African Journal of Botany*, 133, 118–123. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2020.07.007>.
- Departemen Kesehatan. (2008). *Farmakope Herbal Indonesia* (Edisi 1). Departemen Kesehatan.
- Fauzi'ah, L., & Hajati, S. N. (2020). Komposisi Kimia Penyusun Minyak Atsiri Daun Insulin (*Tithonia diversifolia* (Hemsley) A.Gray) dari Kalimantan Selatan. *Jurnal Sains Dan Edukasi Sains*, 3(2), 32–37. <https://doi.org/10.24246/juses.v3i2p32-37>.
- International Diabetes Federation. (2021). International Diabetes Federation Diabetes Atlas. *International Diabetes Federation* (10th ed.). <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2013.10.013>.
- Malangngi, L., Sangi, M., & Paendong, J. (2012). Penentuan Kandungan Tanin dan Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Biji Buah Alpukat (*Persea americana* Mill.). *Jurnal MIPA*, 1(1), 5. <https://doi.org/10.35799/jm.1.1.2012.423>.
- Maliangkay, H. P., Rumondor, R., & Kantohe, M. (2019). Skrining Fitokimia dan Potensi Antidiabetes Ekstrak Etanol Herba Ciplukan (*Physalis angulata* L) pada Tikus Putih (*Rattus novergicus*) yang Diinduksi Aloksan. *Bio-Edu: Jurnal Pendidikan Biologi*, 4(3), 90–98. <https://doi.org/10.32938/jbe.v4i3.422>.
- Marewa, L. W. (2015). *Kencing Manis (Diabetes Melitus) Di Sulawesi Selatan* (1st ed.). Yayasan Pustaka Obor Indonesia.
- Muhtadi, Suhendi, A., W., N., & Sutrisna, E. (2013). Potensi Daun Salam (*Syzigium*

- Polyanthum Walp.) Dan Biji Jinten Hitam (*Nigella Sativa* Linn) Sebagai Kandidat Obat Herbal Terstandar Asam Urat. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 53(9), 1689–1699. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>.
- Ngarivhume, T., Noreljaleel, A., Bonnet, S. L., & Wilhelm, A. (2021). Isolation and Antimalarial Activity of a New Flavonol from *Tithonia diversifolia* Leaf Extract. *Chemistry*, 3(3), 854–860. <https://doi.org/10.3390/chemistry3030062>.
- Ningdyah, A. W., Alimuddin, A. H., & Jayuska, A. (2015). Uji Toksisitas Dengan Metode BSLT (Brine Shrimp Lethality Test) Terhadap Hasil Fraksinasi Ekstrak Buah Tampoi (*Baccaurea macrocarpa*). *Jurnal Kimia Khatulistiwa*, 4(1), 75–83.
- Pantoja Pulido, K. D., Colmenares Dulcey, A. J., & Isaza Martínez, J. H. (2017). New caffeic acid derivative from *Tithonia diversifolia* (Hemsl.) A. Gray butanolic extract and its antioxidant activity. *Food and Chemical Toxicology*, 109, 1079–1085. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.03.059>.
- Prameswari, O. M., & Widjanarko, S. B. (2014). Uji Efek Ekstrak Air Daun Pandan Wangi Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah dan Histopatologi Tikus Diabetes Melitus. *Jurnal Pangan Dan Agroindustri*, 2(2), 16–27.
- Sani K., F. (2016). *Metodologi Penelitian Farmasi Komunitas dan Eksperimental: Vol. Ed.1* (Issue Cet. 1). deepublish.
- Sholhah, A. F., Qomariyah, N., & Tjandrakirana. (2013). *Pengaruh Pemberian Kombinasi Rebusan Biji Alpukat (*Persea americana*) dan Biji Pepaya (*Carica papaya*) terhadap Kadar Glukosa Darah Mencit The Effect of Administration of Decoction Combination of Avocado Seeds (*Persea americana*) Seeds and Papaya Seeds*.
- Sinata, N., & Arifin, H. (2017). Uji Aktivitas Antidiabetes Fraksi dari Ekstrak Etanol Daun Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk.) Terhadap Mencit Diabetes. *Jurnal Farmasi Galenika*, 3(2), 41–46. <http://staff.stfb.ac.id/index.php/jfg/article/view/48/40>.
- Solfaine, R, Hamid, I. S., & Muniroh, L. (2021). Antioxidative Activity of *Tithonia Diversifolia* Extract in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 913(1), 012087. <https://doi.org/10.1088/1755-1315/913/1/012087>.
- Solfaine, Rondius, Sari, D. A. K., Wati, A. N., & Roeswandono. (2021). Efektifitas Ekstrak Daun Kembang Bulan (*Tithonia diversifolia*) Terhadap Gambaran Histopatologi Pankreas Pada Tikus Yang Diinduksi Aloksan. *Jurnal Vitek Bidang Kedokteran Hewan*, 11(1), 15–24.

- Suherman, S., & Nurwahyuni, A. (2019). Analisa Pengelolaan Kebutuhan Logistik Farmasi pada Instalasi Farmasi RS MBSD Periode Juli 2017- Juni 2018. *Jurnal Administrasi Rumah Sakit Indonesia*.
- Utami, N. F., Ndole, M. F., & Effendi, E. M. (2020). Efektivitas Kombinasi Ekstrak Etanol 96% Daun Insulin (*Tithonia diversifolia*) dan Daun Sirsak (*Annona muricata*) Sebagai Antihiperlikemik Pada Mencit Putih Jantan. *10(2)*, 97–105.
- Vogel, H. G. (2008). Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays. In *Journal of Chemical Information and Modeling* (Third, Vol. 53). Springer-Verlag Berlin Heidelberg. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>.
- Widodo, A. (2018). Pengaruh Pemberian Ekstrak Buah Belimbing Wuluh. *Jurnal Kedokteran Diponegoro*, *7(4)*, 1744–1754. <https://ejournal3.undip.ac.id/index.php/medico/article/view/22287/20461%0A%0A>.
- World Health Organization. (2016). Global Report on Diabetes. In *World Health Organization* (Vol. 978). http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/index.html%0Ahttp://www.who.int/about/licensing/copyright_form/index.html%0Ahttp://www.who.int/about/licensing/copyright_form/index.html%0Ahttps://apps.who.int/iris/handle/10665/204871%0Ahttp://www.who.int.
- Yuniwanti, E. Y. W., & Tana, S. (2019). Efek Ekstrak Air Daun Insulin (*Tithonia Diversifolia*) pada Status Darah Tikus (*Rattus Norvegicus L .*) Hiperlikemik. *Buletin Anatomi Dan Fisiologi*, *4(1)*, 8–12. ejournal2.undip.ac.id/index.php/baf/index