

## Efek Pemberian *Epigallocatechin 3-gallate* (EGCG) terhadap Kadar Glukosa Darah dan Histopatologi Hepar Mencit Diabetes yang Diinduksi Aloksan

### *The Effect of Epigallocatechin 3-gallate (EGCG) Administration on Blood Glucose Level and Liver Histopathology of Alloxan-Induced Diabetic Mice*

Lailatus Sa'diyah\*, Dyah Hariani

Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

Universitas Negeri Surabaya

\*e-mail: lailatussadiyah1@mhs.unesa.ac.id

**Abstrak.** Penelitian ini bertujuan untuk mendeskripsikan efek senyawa *epigallocatechin 3-gallate* (EGCG) dalam menurunkan kadar glukosa darah puasa (GDP) dan memperbaiki gambaran histopatologi hepar mencit jantan yang diinduksi aloksan. Penelitian dilakukan menggunakan 24 ekor mencit dikelompokkan dalam 6 kelompok yaitu kelompok kontrol negatif, kontrol positif, EGCG dosis 7, 14, dan 21 mg/kgBB serta kelompok Glibenklamid 3 mg/kgBB. Pengukuran kadar GDP dilakukan pada hari ke-0, 7, 14, dan 21 menggunakan Glukometer. Pembuatan preparat histopatologi hepar menggunakan pewarnaan Hematoksin-Eosin (HE). Data kadar GDP dianalisis menggunakan uji ANOVA, dilanjutkan uji Duncan. Data skor preparat hepar dianalisis dengan Kruskal-Wallis, dilanjutkan uji Mann-Whitney. Hasil penelitian menunjukkan terdapat penurunan kadar GDP dan perbaikan kerusakan sel hepar pada setiap penambahan dosis EGCG. Hasil uji ANOVA menunjukkan terdapat efek pemberian EGCG terhadap kadar GDP secara sangat signifikan ( $P < 0,000$ ). Dosis 21 mg/kgBB menghasilkan hasil terbaik dalam penurunan kadar GDP dibandingkan dengan kelompok lainnya. Hasil uji Kruskal-Wallis menunjukkan pemberian EGCG berpengaruh terhadap penurunan skor kerusakan sel hepar dengan sangat signifikan ( $P < 0,001$ ). Dosis EGCG 21 mg/kgBB adalah dosis terbaik dibandingkan dengan perlakuan yang lain. Berdasarkan data yang diperoleh dapat disimpulkan bahwa senyawa EGCG dalam berbagai dosis berpengaruh terhadap penurunan kadar GDP dan perbaikan sel hepar mencit diabetes diinduksi aloksan.

**Kata Kunci:** EGCG; Aloksan; gula darah puasa; histopatologi hepar

**Abstract.** This study aimed to determine the effect of *epigallocatechin 3-gallate* (EGCG) compound in reducing the fasting blood glucose (FBG) levels and repairing liver histopathology of alloxan-induced male mice. The research was conducted using 24 mice grouped into 6 groups; negative control, positive control, EGCG group with doses of 7, 14, and 21 mg/kgBW and group of Glibenclamide with dose of 3 mg/kgBW. The measurement of FBG level was performed in day 0, 7, 14, and 21 using Glucometer. Preparations of histopathology liver section was done using Haematoxylin-Eosin staining. FBG was analyzed using ANOVA test followed by Duncan test. Data of liver histology score was analyzed using Kruskal-Wallis test followed by Mann-Whitney test. Result showed that there was a decrease in the level of FBG and liver damage score along with increase of dose of EGCG. ANOVA test result indicated that there was an effect of EGCG level administrated on FBG significantly ( $P < 0.000$ ). EGCG dose of 21 mg/kgBW produced the best result in decrease FBG level compared to other groups. Kruskal-Wallis test result indicated that EGCG administration affected to decrease the liver damage score significantly ( $P < 0.001$ ). EGCG dose of 21 mg/kgBW was the best compared to other treatments. Based on data collected, it can be concluded that the various doses of EGCG compound decreased the level of FBG and repaired liver cells of alloxan-induced diabetic mice.

**Key words:** EGCG; Alloxan; fasting blood glucose; liver histopathology

## PENDAHULUAN

Diabetes Melitus (DM) merupakan penyakit kelainan metabolik yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah di atas nilai normal (PERKENI, 2011). Seseorang yang mengidap DM memiliki ciri kadar glukosa darah sewaktu-waktu di atas 200 mg/dL serta kadar glukosa darah puasa di atas atau sama dengan 126 mg/dL (Skovso, 2014). Penyakit DM dapat terjadi karena

turunnya aktivitas insulin dalam meregulasi gula yang ada di tubuh. Hal ini umumnya disebabkan oleh adanya penurunan produksi insulin atau penurunan kemampuan jaringan tubuh dalam menanggapi insulin (Tjandrawinata, 2016). Akibatnya darah menjadi penuh glukosa, alirannya menjadi lambat dan memungkinkan terjadinya penyumbatan yang mengganggu berbagai fungsi organ tubuh vital (Suastika *et al.*, 2011).

Hepar merupakan salah satu organ yang berperan sebagai penyimpan molekul glukosa dalam bentuk glikogen sehingga hepar juga bertugas dalam pengaturan kadar glukosa darah. Tubuh penderita DM mengalami aktivasi glukoneogenesis di hepar yang dapat meningkatkan produksi glukosa sehingga memperparah kondisi DM serta menghasilkan ROS (*Reactive Oxygen Species*) yang dapat menyebabkan kematian sel (Sundaram *et al.*, 2013). Penurunan sensitivitas insulin pada glukosa merupakan penyebab utama NAFLD (*Non-alcoholic Fatty Liver Diseases*) pada hepar karena pada kondisi tersebut terjadi gangguan metabolisme glukosa dan lemak sehingga dalam keadaan kronik dapat mengakibatkan fibrosis, infiltrasi, nekroinflamasi, hingga penyakit hepar akut (Wainwright, 2015). Hasil penelitian sebelumnya mengenai pengaruh DM terhadap histopatologi hepar dengan hewan coba mencit memperoleh hasil bahwa pada hari ke-21 dalam kondisi hiperglikemia pasca induksi aloksan, ditemukan lesi pada organ hepar berupa degenerasi hingga nekrosis hepatosit yang nilainya lebih tinggi dibanding kelompok kontrol (Holidah *et al.*, 2017).

Ada berbagai bahan alam yang telah diteliti khasiatnya untuk mengobati DM salah satunya adalah teh hijau (Pitriya *et al.*, 2017). Teh hijau merupakan salah satu jenis teh yang sudah terkenal luas di masyarakat memiliki banyak khasiat. Salah satu kandungan senyawa bioaktif dalam teh hijau adalah EGCG. EGCG merupakan senyawa aktif dalam teh hijau yang jumlahnya paling banyak dan berpotensi sebagai anti-DM (Peristiowati, 2016). EGCG pada teh hijau memiliki efek antioksidan 100 kali lebih kuat dibanding vitamin C dan 25 kali lebih kuat dari vitamin E dalam melawan radikal bebas (Shabri dan Rohdiana, 2016). Pemberian EGCG dapat melemahkan peningkatan *malondialdehid* (MDA) dan mengurangi aktivitas *superoxide dismutase* (SOD) dalam hepar (Priaminda, 2018), sehingga dapat menurunkan aktifitas radikal bebas di hepar. Oleh karena itu, pengobatan kronis pada tikus DM dengan EGCG dapat mencegah perubahan abnormal pada glukosa darah dan profil lipid dan atenuat peroksidasi lemak hepar (Eng *et al.*, 2017). Menurut FDA (*US Food and Drug Administration*) (2013), EGCG yang merupakan salah satu jenis katekin yang ada di dalam ekstrak teh hijau termasuk kategori GRAS (*Generally Recognize as Safe*) yang artinya dikenal aman untuk digunakan dalam jangka waktu yang lama.

Penelitian sebelumnya pada hewan coba tikus menunjukkan bahwa induksi EGCG dengan dosis 8 mg/kgBB dapat menurunkan tingkat resistensi insulin (Mawarti *et al.*, 2012). Selain itu, pemberian EGCG dosis 10, 20 dan 40 mg/kgBB pada hewan coba mencit juga dapat menurunkan resistensi insulin pada hepar dengan meningkatkan sekresi *insulin degrading enzyme* (IDE) sehingga dapat membantu menurunkan kadar glukosa darah (Gan *et al.*, 2015). Pemberian EGCG juga mampu memberikan efek *cardioprotective* dari pengamatan secara histologis pada jantung hewan coba tikus (Othman *et al.*, 2017).

Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian mengenai efek pemberian EGCG sebagai upaya menurunkan kadar gula darah puasa dan memperbaiki kerusakan sel hepar mencit DM yang diinduksi aloksan.

## BAHAN DAN METODE

Alat yang digunakan pada penelitian ini antara lain kandang mencit ukuran 46x 30x12 cm dan 38x31x13 cm, timbangan digital, spuit berkanula, *disposable syringe*, botol minum ukuran 60 ml, wadah pakan dari plastik, kit *digital blood glucose-meter easy touch*, timbangan digital, alat bedah, *rotary mikrotom*, *object glass*, *cover glass*, dan mikroskop cahaya dengan perbesaran 400x.

Bahan yang dibutuhkan adalah mencit galur Balb/c, EGCG, aloksan, pakan konsentrat BR 1 dengan kandungan protein 21-23%, air, serutan kayu, larutan *Neutral Buffer Formalin* (NBF) 10%, alkohol 70%, alkohol 80%, alkohol 96%, alkohol absolut, xilol, parafin, aquades dan pewarna histologi hematoxilin eosin.

Penelitian ini menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan 6 perlakuan dan empat ulangan. Perlakuan terdiri atas A: kelompok mencit tanpa induksi aloksan dan tanpa pemberian EGCG; B: kelompok mencit dengan induksi aloksan 140 mg/kgBB, tanpa pemberian EGCG; C: kelompok mencit dengan induksi aloksan 140 mg/kgBB dan pemberian EGCG dengan dosis 7 mg/kg BB; D: kelompok mencit dengan induksi aloksan 140 mg/kgBB dan pemberian EGCG dengan

dosis 14 mg/kg BB; E= kelompok mencit dengan induksi aloksan 140 mg/kgBB dan pemberian EGCG dengan dosis 21 mg/kg BB; F= kelompok mencit dengan induksi aloksan 140 mg/kgBB dan pemberian Glibenklamid 3 mg/kgBB (Febriyanti, 2011).

Penelitian ini terdiri atas beberapa tahapan yang harus dilakukan, dimulai dengan aklimasi mencit, pengukuran kadar gula darah awal (sebelum induksi aloksan), induksi aloksan, pengecekan kadar gula darah 3 hari setelah induksi aloksan, tahap perlakuan pemberian EGCG selama 21 hari, pengambilan data kadar glukosa (7 hari sekali selama masa perlakuan 21 hari), pengambilan organ hepar pada hari ke 21 selanjutnya dibuat preparat histologi hepar yang diwarnai dengan HE.

Tahapan aklimasi mencit dilakukan selama 7 hari. Selanjutnya dilakukan pemeriksaan glukosa darah awal mencit. Aloksan diberikan secara intraperitoneal dengan dosis tunggal 140 mg/kgBB dalam buffer sodium sitrat (pH 4,5). Setelah 6 jam pascainduksi, mencit diberi minum sukrosa 10% untuk mencegah hipoglikemia. Pengukuran kadar glukosa darah puasa dilakukan kembali pada hari ke-3 pascainduksi aloksan untuk memastikan bahwa mencit mengalami hiperglikemia (Lenzen, 2008). Pada hari ke-3 pascainduksi aloksan, mulai dilakukan pemberian EGCG pada mencit kelompok C, D dan E. Sebagai pembanding, digunakan obat Glibenklamid dengan dosis 3 mg/kgBB (kelompok F). Pemberian sediaan EGCG dan Glibenklamid secara oral ini dilakukan selama 21 hari. Pengukuran kadar glukosa darah dilakukan pada hari ke 0, 7, 14 dan 21.

Pada hari ke 21, dilakukan pembedahan untuk mengambil organ hepar. Selanjutnya dilakukan pembuatan preparat hepar dengan metode parafin dan pewarnaan Hematoksin Eosin (HE). Pengamatan preparat dilakukan menggunakan mikroskop cahaya pada pembesaran 400 kali sebanyak 5 lapang pandang dan dilakukan *scoring* keadaan hepar tersebut. Hasil dari kelima lapang pandang ini selanjutnya dirata-rata. *Scoring* keadaan hepar dilakukan berdasarkan skor penilaian derajat kerusakan hepatosit Mordue (2001) (Tabel 1).

**Tabel 1.** Skor penilaian derajat kerusakan histologi hepatosit (Mordue, 2001)

Kriteria	Skor
Pada 1 lapang pandang tidak ditemukan sel degenerasi dan nekrosis	0
Pada 1 lapang pandang ditemukan 1-20% sel degenerasi dan nekrosis	1
Pada 1 lapang pandang ditemukan 21-50% sel degenerasi dan nekrosis	2
Pada 1 lapang pandang ditemukan 51-75% sel degenerasi dan nekrosis (kerusakan ringan)	3
Pada 1 lapang pandang ditemukan >75% degenerasi dan nekrosis (kerusakan berat)	4

Data kadar gula darah yang diperoleh dianalisis normalitasnya. Apabila hasilnya normal, uji statistik dilanjutkan dengan uji ANOVA satu arah untuk mengetahui pengaruh EGCG terhadap kadar gula darah mencit DM. Apabila hasilnya signifikan, uji dilanjutkan dengan uji Duncan. Data kerusakan sel hepar akibat induksi aloksan dianalisis dengan menggunakan uji non parametrik Kruskal-Wallis, dilanjutkan dengan uji Mann-Whitney (Muflikhatur, 2014). Semua data diolah dengan menggunakan *software* SPSS 20.

## HASIL

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, diperoleh data pengukuran kadar glukosa darah puasa mencit selama 21 hari penelitian pada berbagai perlakuan. Selama 21 hari perlakuan kadar glukosa darah mengalami perubahan dari awal perlakuan (hari ke-0) sampai dengan hari ke 21 yang cenderung menurun (Tabel 2). Berdasarkan uji Anova, nilai kadar glukosa darah puasa mencit masing-masing perlakuan berbeda nyata ( $P=0,000$ ) atau dapat dikatakan bahwa terdapat pengaruh dari pemberian EGCG terhadap kadar glukosa darah puasa mencit diabetes yang diinduksi aloksan secara signifikan.

Pada kelompok A dan B terjadi kenaikan kadar GDP pada akhir perlakuan dibandingkan dengan awal perlakuan, namun pada kelompok A peningkatan yang terjadi nilainya sangat kecil, hanya 1 mg/dL. Sementara itu, pada perlakuan C, D, E dan F terjadi penurunan kadar glukosa dibandingkan pada saat awal pemberian EGCG. Semakin tinggi dosis EGCG maka penurunan kadar GDP juga semakin besar (Gambar 1).

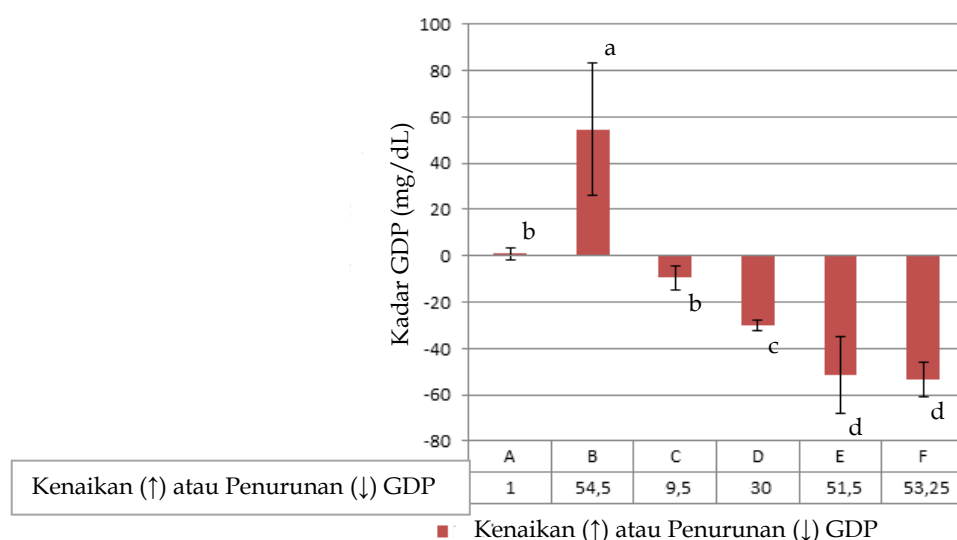
Selain kadar glukosa darah, pengaruh EGCG juga terlihat dari hasil pengamatan hepar mencit. Berdasarkan hasil penilaian histologi hepar terjadi penurunan skor kerusakan hepar pada kelompok C, D, dan E dengan pemberian EGCG dibandingkan kelompok diabetes (B). Nilai skor kelompok EGCG semakin mendekati skor kelompok normal (Tabel 3).

Berdasarkan hasil uji Kruskal-Wallis diperoleh nilai signifikansi  $p = 0,001$  artinya terdapat perbedaan kerusakan hepar pada masing-masing kelompok. Hasil uji Mann Whitney menunjukkan bahwa kelompok yang tidak berbeda nyata (notasi yang sama) adalah kelompok E dan A, serta kelompok C, D, dan F. Skor yang paling rendah diantara semua kelompok mencit yang diabetes adalah skor kelompok EGCG dosis 21 mg/kgBB, hal ini berarti dosis yang paling baik untuk perbaikan histopatologi hepar adalah dosis 21 mg/kgBB karena memiliki skor derajat kerusakan hepar yang paling rendah ( $0,90 \pm 0,58$ ) dibanding kelompok perlakuan lain yang diberi EGCG maupun Glibenklamid, serta tidak berbeda nyata dengan hasil skor kelompok kontrol negatif.

**Tabel 2.** Hasil pengukuran kadar glukosa darah puasa (GDP) mencit dari berbagai perlakuan pada hari ke 0, 7, 14 dan 21.

Kelompok Perlakuan	Rata-rata Kadar Glukosa Darah Puasa (mg/dL)			
	Hari ke-0	Hari ke-7	Hari ke-14	Hari ke-21
A	106,5 $\pm$ 10,0 <sup>a</sup>	105,0 $\pm$ 15,8 <sup>a</sup>	111,2 $\pm$ 12,6 <sup>a</sup>	107,5 $\pm$ 10,2 <sup>a</sup>
B	137,7 $\pm$ 10,3 <sup>b</sup>	152,7 $\pm$ 11,5 <sup>b</sup>	158,7 $\pm$ 16,7 <sup>c</sup>	192,2 $\pm$ 23,4 <sup>c</sup>
C	141,0 $\pm$ 12,2 <sup>b</sup>	140,7 $\pm$ 13,8 <sup>b</sup>	136,5 $\pm$ 11,2 <sup>b</sup>	131,5 $\pm$ 12,3 <sup>b</sup>
D	151,5 $\pm$ 14,6 <sup>b</sup>	141,5 $\pm$ 12,3 <sup>b</sup>	132,0 $\pm$ 10,6 <sup>b</sup>	121,5 $\pm$ 14,5 <sup>b</sup>
E	154,2 $\pm$ 12,1 <sup>b</sup>	135,2 $\pm$ 8,2 <sup>b</sup>	122,0 $\pm$ 9,0 <sup>a</sup>	102,7 $\pm$ 5,7 <sup>a</sup>
F	152,2 $\pm$ 7,3 <sup>b</sup>	142,0 $\pm$ 5,7 <sup>b</sup>	125,2 $\pm$ 5,7 <sup>a</sup>	99,0 $\pm$ 2,9 <sup>a</sup>

Keterangan: Notasi huruf yang berbeda (a, b, c) menunjukkan ada pengaruh yang signifikan ( $P < 0,05$ ). A=normal/kontrol negatif; B=diabetes/kontrol positif; C=EGCG 7 mg/kgBB; D=EGCG 14 mg/kgBB; E=EGCG 21 mg/kgBB; F=Glibenklamid 3 mg/kgBB.



**Gambar 1.** Perubahan kadar glukosa darah puasa (GDP) mencit yang diinduksi alokan dengan pemberian EGCG. Keterangan: Notasi huruf yang berbeda (a,b,c,d) menunjukkan ada pengaruh yang signifikan ( $P < 0,05$ ). A=normal/kontrol negatif; B=diabetes/kontrol positif; C=EGCG 7 mg/kgBB; D=EGCG 14 mg/kgBB; E=EGCG 21 mg/kgBB; F=Glibenklamid 3 mg/kgBB.

**Tabel 3.** Hasil penilaian derajat kerusakan hepar mencit diabetes diinduksi alokan dengan pemberian senyawa EGCG

Kelompok Perlakuan	Rata-rata Skor Derajat Kerusakan Hepar
A	0,30 $\pm$ 0,13 <sup>b</sup>
B	3,65 $\pm$ 0,09 <sup>a</sup>
C	2,70 $\pm$ 0,35 <sup>c</sup>
D	1,90 $\pm$ 0,58 <sup>c</sup>
E	0,90 $\pm$ 0,17 <sup>b</sup>
F	1,85 $\pm$ 0,53 <sup>c</sup>

Keterangan: Notasi huruf yang berbeda (a,b,c) menunjukkan ada pengaruh yang signifikan. A=normal/kontrol negatif; B=diabetes/kontrol positif; C=EGCG 7 mg/kgBB; D=EGCG 14 mg/kgBB; E=EGCG 21 mg/kgBB; F=Glibenklamid 3 mg/kgBB.

## PEMBAHASAN

Kelompok mencit normal memiliki rata-rata glukosa darah puasa di kisaran 105-112,2 mg/dL selama perlakuan selama 21 hari. Hasil ini menunjukkan bahwa kadar glukosa darah kelompok A selalu pada kisaran kadar glukosa darah puasa normal (<126 mg/dL), sedangkan kelompok B sebagai kontrol positif (kelompok diabetes tanpa diberi pengobatan) kadar glukosa darahnya cenderung selalu mengalami kenaikan setiap minggunya hingga pada minggu ke 3 (hari ke-21) mencapai 192,2 mg/dL. Kadar glukosa darah kelompok EGCG dan Glibenklamid cenderung mengalami penurunan setiap minggunya hingga pada minggu ke 3 (hari ke-21) telah sampai pada kisaran glukosa darah normal (<126 mg/dL), kecuali kelompok EGCG dosis 7 mg/kgBB. Hal ini sesuai dengan keterangan Skovso (2014) yang mengatakan kriteria kadar glukosa darah bagi mencit diabetes adalah di atas 126 mg/dL. Artinya pemberian EGCG terbukti dapat menurunkan kadar gula darah pada mencit diabetes.

Penurunan kadar glukosa darah yang terjadi pada kelompok EGCG dan Glibenklamid menunjukkan bahwa keduanya merupakan senyawa yang terbukti mampu mengontrol penyakit diabetes dan menurunkan kadar glukosa darah pada mencit yang diabetes. Penurunan kadar glukosa darah terbesar terjadi pada kelompok F yang diberi perlakuan glibenklamid dengan dosis 3 mg/kgBB yang mencapai nilai kadar glukosa sebesar  $99,0 \pm 2,9$  mg/dL pada hari ke 21 dari semula  $152,2 \pm 7,3$  mg/dL pada hari ke-0. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian Liem dan Yuliet (2015) di mana pemberian glibenklamid dapat menurunkan kadar glukosa darah hingga mencapai 99,25 mg/dL dalam waktu 18 hari. Pada kelompok EGCG dosis 7 mg/kgBB, penurunan kadar glukosa yang terjadi belum mencapai nilai kadar glukosa darah normal setelah perlakuan selama 21 hari, artinya EGCG dengan dosis 7 mg/kgBB masih kurang efektif untuk menurunkan kadar glukosa darah. Kelompok D berhasil menurunkan glukosa darah ke nilai normal setelah perlakuan selama 21 hari dengan hasil akhir kadar glukosa sebesar  $121,5 \pm 14,5$  mg/dL; sedangkan kelompok EGCG 21 mg/kgBB berhasil menurunkan kadar glukosa darah ke nilai normal bahkan sebelum hari ke 21 atau tepatnya pada pengecekan glukosa darah hari ke-14 kadar glukosa darah kelompok EGCG 21 mg/kgBB sudah berada di angka  $122,0 \pm 0,9$  mg/dL. Hal ini menunjukkan bahwa semakin tinggi dosis EGCG yang diberikan maka semakin cepat kadar glukosa darah dapat turun.

Pemberian EGCG yang merupakan antioksidan eksogen akan membantu dalam penetralisiran ROS dengan menghambat reaksi berantai perubahan  $O_2^-$  (superoksida) menjadi  $H_2O_2$  (hidrogen superoksida) dengan cara memberikan atom H dari kelompok aromatik hidroksil (-OH) kemudian membawanya keluar dari dalam tubuh melalui sistem ekskresi (Barbosa, 2007; Evans *et al.*, 2003; Sabu *et al.*, 2002). Selain itu, EGCG juga dapat mencegah pembentukan ROS dengan mengaktivasi pengikatan ion logam seperti besi yang menjadi komponen dalam siklus pembentukan ROS (Heroniaty, 2012). Peran EGCG dalam menangani masalah terkait ROS ini akan sekaligus memutus rantai kerusakan sel beta akibat ROS sehingga sel beta dapat diregenerasi dan menghasilkan insulin lebih banyak lagi.

Berdasarkan pengamatan histopatologi hepar pada masing-masing kelompok perlakuan didapatkan hasil skor derajat kerusakan hepar terendah dimiliki kelompok mencit normal, sedangkan kelompok dengan skor tertinggi adalah kelompok diabetes. Hal ini menunjukkan bahwa pada kondisi hiperglikemi yang terjadi secara terus menerus dapat memicu terjadinya kerusakan hepar. Hal ini sesuai dengan penelitian Holidah *et al.* (2017) bahwa pada hari ke 21 dalam kondisi hiperglikemi pascainduksi aloksan, ditemukan lesio pada organ hepar mencit berupa degenerasi hingga nekrosis yang nilainya lebih tinggi dibanding kelompok kontrol.

Kerusakan yang terjadi pada kelompok mencit normal merupakan kerusakan dalam tingkat yang ringan karena skornya 0,30. Kerusakan ini dapat terjadi akibat proses apoptosis sel walaupun kategori kerusakannya masih ringan. Apoptosis adalah kematian sel yang terprogram yang dipicu oleh fragmentasi DNA. Secara fisiologis mekanisme apoptosis merupakan respon tubuh untuk menyingkirkan sel yang rusak, berlebihan maupun sel yang sudah tua. Pada kelompok diabetes terjadi kerusakan hepar yang termasuk kategori berat karena memiliki skor 3,65 yang artinya hampir mendekati skor tertinggi kerusakan hepar yaitu skor 4. Hal ini terjadi karena adanya kondisi hiperglikemi yang terjadi terus menerus dan terbentuknya ROS dalam jumlah yang tinggi sehingga mengganggu permeabilitas membran sel hepatosit yang menyebabkan rawan terjadinya kebocoran sel dan berujung kematian sel. Menurut Ressang (1984) hiperglikemi dan resistensi insulin dapat menyebabkan sel hepar mengalami hipoksia karena adanya defisiensi faktor-faktor penting untuk kelangsungan hidup sel seperti zat makanan dan oksigen yang dapat menyebabkan kematian sel hepar. Kasno (2003) mengatakan nekrosis atau kematian sel ditandai dengan inti sel yang mati terlihat

lebih kecil, kromatin dan serabut retikuler menjadi berlipat-lipat. Inti menjadi lebih padat dan kemudian sel menjadi eosinofilik (kariolisis). Sebelum mengalami nekrosis, sel terlebih dahulu mengalami tahapan kerusakan degenerasi sel.

Pada kelompok EGCG skor derajat kerusakan hepar mengalami penurunan sesuai penambahan dosis pemberian EGCG. Kelompok EGCG dosis 7 mg/kgBB memiliki skor kerusakan hepar sebesar  $2,70 \pm 0,35$ , kelompok EGCG dosis 14 mg/kgBB memiliki skor kerusakan  $1,90 \pm 0,58$ , sedangkan kelompok EGCG dosis 21 mg/kgBB memiliki skor kerusakan hepar  $0,90 \pm 0,17$ . Hal ini menunjukkan bahwa semakin tinggi dosis EGCG, maka semakin baik EGCG memperbaiki sel hepatosit pada hepar. Kelompok Glibenklamid memiliki skor kerusakan hepar  $1,85 \pm 0,53$ , hampir sama dengan kelompok EGCG 14 mg/kgBB, namun masih lebih tinggi jika dibanding kelompok EGCG 21 mg/kgBB. Artinya dibandingkan dengan glibenklamid, EGCG dengan dosis 21 mg/kgBB dapat memperbaiki kerusakan hepar dengan lebih baik. Pemberian EGCG dapat menurunkan ROS dengan cara meningkatkan produksi Glutathione dan SOD sehingga mampu mencegah kerusakan sel hepar dan menurunkan jumlah sel yang mengalami nekrosis. Selain itu, EGCG juga mampu menghambat terjadinya glukoneogenesis melalui penghambatan sintesis fosfoenolpiruvat karboksikinase di hati (Chemler *et al.*, 2007). Fosfoenolpiruvat karboksikinase merupakan enzim yang berperan sebagai katalis tahapan glukoneogenesis. Hasil penelitian menunjukkan bahwa beberapa menit setelah injeksi insulin juga terjadi penurunan transkripsi enzim fosfoenolpiruvat karboksikinase (Chakravarty & Hanson, 2007). Hal ini menyebabkan EGCG dianggap memiliki sifat yang menyerupai insulin (*insulin-like property*).

Secara keseluruhan, hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa semakin tinggi dosis pemberian EGCG maka semakin efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah serta memperbaiki sel hepar. Pemberian EGCG ini dapat dijadikan sebagai terapi pendamping dalam pengobatan diabetes di samping konsumsi obat dari dokter.

## SIMPULAN

Simpulan yang dapat diambil dari penelitian ini adalah senyawa *Epigallocatechin-gallate* (EGCG) berpengaruh terhadap penurunan kadar GDP dan dapat memperbaiki sel hepatosit mencit diabetes yang diinduksi aloksan. Hal ini menunjukkan bahwa EGCG memiliki efek antidiabetes dan hepatoprotektif dengan dosis yang paling baik adalah 21 mg/kgBB.

## DAFTAR PUSTAKA

- Barbosa DS, 2007. Green Tea Polyphenolic Compounds and Human Health. *Journal für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit*. Vol. 2: 407-413.
- Chakravarty K and Hanson RW, 2007. Insulin Regulation of Phosphoenolpyruvate carboxykinase-c Gene Transcription: the role of sterol regulatory element-binding protein 1c. *Nutrition Reviews*. Vol. 65(1):47-56.
- Chemler JA, Lock LT and Koffas MA, 2007. Standardized Biosynthesis of Flavan-3-ols with Effects on Pancreatic b-cell Insulin Secretion. *Applied Microbiology and Biotechnology*. Vol. 77(4):797-807.
- Eng QY, Thanikachalam PV and Ramamurthy S, 2017. Molecular Understanding of Epigallocatechin gallate (EGCG) in Cardiovascular and Metabolic Diseases. *Journal of Ethnopharmacology*. Vol. 210: 296-310.
- FDA, 2013. *FDA Drug Safety communication* (Online). Diakses melalui <http://fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm245011.htm> pada 3 Juni 2019.
- Febriyanti R, 2011. Pengaruh Pemberian Ekstrak Buah Merah (*Pandanus conoideus*) terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Diabetik. *Jurnal Peternakan*. Vol. 8(1): 21-26.
- Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, and Grodsky GM, 2003. Are Oxidative Stress Activated Signaling Pathways Mediators of Insulin Resistance and Cell Dysfunction. *Diabetes* Vol. 52(1): 1-8.
- Gan L, Meng ZJ, Xiong RB, Guo JQ, Lu XC, Zheng ZW, Deng YP, Luo BD, Zou F, and Li H, 2015. Green Tea Polyphenol Epigallocatechin-3-Gallate Ameliorates Insulin Resistance in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Mice. *Acta Pharmacologica Sinica*. Vol. 36(5): 597-605.
- Heroniaty, 2012. Sintesis Dimer Katekin dari Ekstra Teh Hijau dengan Menggunakan Katalis Enzim Peroksidase Dari Kulit Bawang Bombay (*Allium cepa*). *Skripsi*. Depok: Universitas Indonesia.
- Holidah D, Christianty FM, and Ilma WZ, 2017. Green Tea Extract Effect on Blood Glucose Level and Liver Histopathology in Diabetic Mice. *UNEJ e-proceeding* 35-38.
- Kasno PA, 2003. *Patologi Hati dan Saluran Empedu Ekstra Heparik*. Semarang: Balai Penerbit Universitas Diponegoro.
- Lenzen S, 2008. The Mechanisms of Alloxan and Streptozotocin-induced Diabetes. *Diabetologia*. Vol. 51(2): 216-226.

- Liem T dan Yuliet AK, 2015. Uji Aktivitas Antidiabetes Kombinasi Glibenklamid dan Ekstrak Daun Salam (*Syzygium polyanthum* Wight.) terhadap Mencit (*Musamuscus*) yang Diinduksi Aloksan. *Galenika Journal of Pharmacy*. Vol. 1(1) : 42-47.
- Mawarti H, Ratnawati R, dan Lyrawat D, 2012. Epigallocatechin Gallate Menghambat Resistensi Insulin pada Tikus dengan Diet Tinggi Lemak. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*. Vol. 27(1): 43-50.
- Mordue DG, Monroy F, Regina ML, Dinarello CA and Sibley LD, 2001. Acute Toxoplasmosis Leads to Lethal Overproduction of Th, cytokines. *Journal of Immunology*. Vol. 167 (8): 4574-4584.
- Muflikhatul S dan Murwani H, 2014. Perbedaan Pengaruh antara Ekstrak dan Rebusan Daun Salam (*Eugenia polyantha*) dalam Pencegahan Peningkatan Kadar Kolesterol Total pada Tikus Sprague-Dawley. *Journal of Nutrition Collage*. Vol. 3(1): 142-149.
- Othman AI, El-Sawi MR, El-Missiry MA and Abukhalil MH, 2017. Epigallocatechin-3-gallate Protects against Diabetic Cardiomyopathy through Modulating the Cardiometabolic Risk Factors, Oxidative Stress, Inflammation, Cell Death and Fibrosis in Streptozotocin-nicotinamide-induced Diabetic Rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. Vol. 94: 362-373.
- Peristiwati Y, 2016. *Monograf Catechins Green tea GMB-4 sebagai Antidiabetik*. Sidoarjo: Indomedia Pustaka.
- PERKENI. 2011. *Konsensus Pengendalian dan Pencegahan Diabetes Mellitus Tipe 2 di Indonesia*. Jakarta: PB PERKENI.
- Pitriya IA, Nurdin dan Sabang SM, 2017. Efek Ekstrak Buah Kelor (*Moringa oleifera*) Terhadap Penurunan Kadar Gula Darah Mencit (*Musamuscus*). *Jurnal Akademika Kimia*. Vol. 6(1): 35-42.
- Priaminda MDF, 2018. Pengaruh Pemberian Teh Hijau (*Camellia sinensis*) Terhadap Kadar Malondialdehid (MDA), Superoksida Dismutase (SOD) Dan Saturasi O<sub>2</sub> Tikus Putih Strain Wistar (*Rattus norvegicus*) yang Dipicu Stress Psikologis. *Tesis*. Surabaya: Universitas Airlangga.
- Ressang AA, 1984. *Patologi Khusus Veteriner*. Denpasar: IFAD Project.
- Sabu MC, Smitha K and Ramadasan K, 2002. Anti-diabetic activity of green tea polyphenols and their role in reducing oxidative stress in experimental diabetes. *Journal of Ethnopharmacology*. Vol. 83(1):109-116.
- Shabri dan Rohdiana D, 2016. Optimasi dan karakterisasi ekstrak polifenol teh hijau dari berbagai pelarut. *Jurnal Penelitian Teh dan Kina*. Vol. 19(1): 57-66.
- Skovso S, 2014. Modeling Type 2 Diabetes in Rats using High-fat Diet and Streptozotocin. *Journal of Diabetes Investigation*. Vol. 4(5): 349-358.
- Suastika K, Dwipayana P, Saraswati MR, Kuswardhani T, Astika N, Putrawan IB, Matsumoto K, Kajiwaru N, and Taniguchi H, 2011. Relationship Between Age and Metabolic Disorders in the Population of Bali. *Journal of Clinical Gerontology and Geriatrics*. Vol. 2(2): 47-52.
- Sundaram R, Naresha R, Shanthi P and Sachdanandama P, 2013. Modulatory Effect of Green Tea Extract on Hepatic Key Enzymes of Glucose Metabolism in Streptozotocin and High-fat Diet-induced Diabetic Rats. *Phytomedicine*. Vol. 20(7): 577-584.
- Tjandrawinata RR, 2016. *Medicinus*. *Journal of Pharmaceutical Development and Medical Application*. Vol. 29(1):10-15.
- Wainwright P, 2015. Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes: An overview of the problem. *Journal of Diabetes Nursing*. Vol. 19 (5): 195-199.

**Published:** 31 Januari 2020

#### **Authors:**

Lailatus Sa'diyah, Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Surabaya, Jalan Ketintang Gedung C3 Lt. 2 Surabaya 60231, Indonesia, e-mail: lailatussadiyah1@mhs.unesa.ac.id  
 Dyah Hariani, Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Surabaya, Jalan Ketintang Gedung C3 Lt. 2 Surabaya 60231, Indonesia, e-mail: dyahhariani@unesa.ac.id

#### **How to cite this article:**

Sa'diyah L, Hariani D, 2020. Efek Pemberian Epigallocatechin 3-gallate (EGCG) terhadap Kadar Glukosa Darah dan Histopatologi Hepar Mencit Diabetes yang Diinduksi Aloksan. *LenteraBio*; 9(1): 67-73