

Efek Antihiperqlikemik Ekstrak Daun Ceremai (*Phyllanthus acidus*) pada Mencit (*Mus musculus*) Diabetes Mellitus Tipe II

Antihyperglycemic Effect of Ceremai Leaf Extract (Phyllanthus acidus) in Mice (Mus musculus) with Diabetes Mellitus Type II

Fourth Three Badriyatul Aminah*, Nur Qomariyah

Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Surabaya

*e-mail: fourththree04@gmail.com

Abstrak. Induksi *High Fat Diet* dan aloksan meningkatkan asam lemak bebas yang memicu terbentuknya *reactive oxygen species* dan resistensi insulin sehingga metabolisme kadar gula darah terganggu. Kandungan antioksidan ekstrak daun *Phyllanthus acidus* berpotensi dalam stabilisasi insulin. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak daun *P.acidus* terhadap penurunan gula darah puasa (GDP) dan tingkat kerusakan pankreas mencit diabetes mellitus (DM) tipe II. Penelitian eksperimental menggunakan 24 ekor mencit jantan strain DDY terbagi menjadi enam kelompok yang terdiri dari kelompok normal, kontrol negatif (HFD dan Aloksan), kontrol positif (Metformin), kelompok dosis I (215 mg/kg BB), dosis II (230 mg/kg BB), dan dosis III (245 mg/kg BB). Induksi HFD dilakukan selama 8 minggu dikombinasikan dengan dosis tunggal aloksan 100 mg/kg BB intraperitoneal serta 21 hari perlakuan ekstrak. Data GDP dan histopatologi pankreas diuji dengan *One Way ANOVA* dan dilanjutkan uji *Duncan*. Hasil penelitian menunjukkan ekstrak daun *P.acidus* berpengaruh signifikan terhadap penurunan GDP ($p=0,004$) serta tingkat kerusakan pankreas mencit ($p=0,008$). Berdasarkan hasil penelitian disimpulkan, ekstrak daun *P.acidus* memiliki efek antihiperqlikemik terhadap penurunan GDP mencit DM tipe II dalam batas normal sekaligus memicu proses regenerasi sel β pankreas dibandingkan dengan perlakuan lainnya dengan dosis III (245 mg/kg BB) sebagai dosis ekstrak optimal.

Kata kunci: Diabetes; gula darah puasa; *high fat diet*; pankreas; *Phyllanthus acidus*

Abstract. Induction of *High Fat Diet* and alloxan causes increasing free fatty acids that trigger the formation of *reactive oxygen species* and insulin resistance then the metabolism of blood sugar levels is disrupted. The antioxidant of *Phyllanthus acidus* leaf extract has the potential to stabilize insulin. This study aimed to determine the effect of *P. acidus* leaf extract on reducing fasting blood glucose (FBG) and pancreatic histopathology of type II diabetes mellitus (DM) mice. The experimental study used 24 DDY strain male mice, divided into six groups consisting of the control group, negative control (HFD and Alloxan), positive (Metformin), dose I (215 mg/kg BW), dose II (230 mg/kg BW), and dose III (245 mg/kg BW). HFD induction was conducted for 8 weeks combined with a single dose of alloxan and 21 days of extract. Data were analyzed with *One-way ANOVA*, continuing with *Duncan's test*. The results proved that this extract significantly affected decreasing FBG ($p=0.004$) and level of pancreatic damage ($p=0.008$). Based on results, it can be concluded that *P. acidus* leaf extract has an antihyperglycemic effect on reducing FBG of type II DM mice within normal also being able to trigger pancreatic β cell regeneration compared to other treatments with dose III (245 mg/kg BW) as the optimal extract dose.

Keywords: Diabetes; fasting blood glucose; *high fat diet*; pancreas; *Phyllanthus acidus*

PENDAHULUAN

Peningkatan kadar gula darah atau hiperglikemia dapat memicu kegagalan proses glikogenesis karena rusaknya sel β pankreas hingga tubuh kekurangan insulin (Adichandra dan Gunardi, 2014; Ningrum dan Wahyuni, 2021). Salah satu tipe diabetes adalah penyakit diabetes mellitus (DM) Tipe II atau kondisi hiperglikemi akibat dari insensitivitas sel terhadap hormon insulin (resistensi insulin) yang menyebabkan terganggunya homeostasis gula darah (Abdurrachim dan Annisa, 2018; Ratnaningtyas *et al.*, 2018). Kadar gula darah dikatakan tinggi jika berkisar antara 160-180 mg/dL sehingga glukosa dalam darah dibuang dalam urin dan ginjal akan semakin membuang air tambahan dalam tubuh sebagai pengganti glukosa yang hilang. Kondisi ini sering dikenal sebagai triaspoli (poliuri, polidipsi, dan polifagi) yang juga dapat menjadi ciri awal penderita diabetes (Aisyah, 2021).

Salah satu pemicu kondisi DM tipe 2 adalah pola hidup masyarakat yang tidak sehat terutama dalam prinsip keseimbangan pola makan. Standar makanan yang dianjurkan yakni dengan proporsi gizi

yang seimbang seperti 60-70% karbohidrat, 20-25% lemak, dan 10-15% protein (Fatimah, 2015). Kenaikan berat badan yang signifikan atau obesitas terjadi akibat kebiasaan masyarakat yang lebih condong mengonsumsi makanan berlemak dan tinggi fruktosa tanpa disertai dengan olahraga yang teratur (Anwar *et al.*, 2017). Selain itu, mengonsumsi lemak tinggi kolesterol/*High Fat Diet* (HFD) memicu peningkatan kandungan asam lemak bebas pada plasma sel, sehingga sensitivitas insulin terganggu (Tandi *et al.*, 2017). Jika produksi insulin berlebih pada penderita diabetes terjadi secara berkepanjangan. Akibatnya kemampuan sel β pankreas dapat menurun (disfungsi sel β) sebagai agen yang memproduksi insulin secara stabil untuk merespon peningkatan kadar glukosa setelah makan (Ridwan *et al.*, 2012). Disfungsi sel β pankreas menyebabkan abnormalitas produksi insulin sehingga glukosa darah tidak dapat diambil dan diubah menjadi energi dalam tubuh (Setadi *et al.*, 2020). Sel-sel pada pulau Langerhans juga dapat rusak akibat adanya senyawa kimia dengan dosis tinggi yang melebur ke dalam tubuh (Tandi *et al.*, 2017).

Pengobatan DM kebanyakan menggunakan terapi seperti antidiabetik oral berupa metformin. Mekanisme kerja metformin adalah dengan memicu sekresi hormon insulin melalui penghambatan perekatan reseptor sulfonilurea pada sel β pulau Langerhans sehingga kanal kalsium terbuka dan kalsium intra sel β mengalami peningkatan (Fahrurnisa, 2022). Namun, dampak penggunaan metformin dapat mengakibatkan hipoglikemia, *cholestatic jaundice*, agranulositosis, diskrasia darah, disfungsi hati, anemia aplastik, anemia hemolitik, dan reaksi alergi pada kulit. Sementara itu, pada penderita lansia dapat mengakibatkan terjadinya efek hipoglikemik secara berkepanjangan (Ghulaxe dan Verma, 2015). Berdasarkan hal tersebut, maka dibutuhkan adanya terapi alternatif yang dapat memperbaiki kerusakan sel β pankreas untuk memproduksi insulin tanpa menimbulkan efek samping melalui pemanfaatan bahan alam seperti ceremai (*Phyllanthus acidus*) yang mengandung senyawa fenolik, alkaloid, tanin, saponin khususnya senyawa antioksidan seperti flavonoid yang berperan dalam penetralan radikal bebas, sehingga kerusakan sel-sel tubuh terutama sel β pankreas dapat terhambat dan lebih stabil dalam memproduksi insulin (Sernita *et al.*, 2019). Penelitian yang telah dilakukan oleh Tatto *et al.* (2017) selama 14 hari pemberian ekstrak ceremai dengan dosis 200 mg/kgBB membuktikan terdapat efek setara dengan kontrol positif metformin dalam menurunkan kadar glukosa darah tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*).

Berdasarkan uraian tersebut, *novelty* dari penelitian ini yaitu dilakukan pemberian ekstrak daun ceremai (*P. acidus*) untuk mengetahui dosis optimal dalam menurunkan kadar gula darah sekaligus mengetahui histopatologi pankreas sebagai efek antihiperglikemik pada mencit (*Mus musculus*) diabetik kombinasi *High Fat Diet* dan aloksan.

BAHAN DAN METODE

Penelitian eksperimental ini menggunakan obyek mencit jantan (*Mus musculus*) strain *Deutsch Denken Yoken* (DDY) sebanyak 24 ekor berumur 10-12 minggu dengan kisaran berat 20-30 gram yang diperoleh dari Pusat Veteriner Farma Surabaya. Rancangan dalam penelitian ini menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL) yang terdiri atas 6 kelompok dengan pengulangan sebanyak 4 kali yang melibatkan kelompok normal tanpa induksi *High Fat Diet* (HFD) dan Aloksan, kelompok kontrol negatif (HFD+Aloksan), kontrol positif (HFD+Aloksan+Metformin), kelompok dosis I (HFD+Aloksan+ ekstrak dosis 215 mg/kg BB), dosis II (HFD+Aloksan+ ekstrak dosis 230 mg/kg BB), dan dosis III (HFD+Aloksan+ ekstrak dosis 245 mg/kg BB). Penelitian ini dilakukan selama 4 bulan di Laboratorium Hewan Coba dan Mikroteknik Jurusan Biologi FMIPA Unesa.

Aklisasi hewan coba menggunakan kandang mencit sejumlah 6 buah berukuran 46x30x12 cm dengan 4 ekor mencit pada setiap kandang, wadah pakan dan minum mencit. Pada proses ekstraksi dibutuhkan *rotary evaporator*, *blender*, ayakan, dan gelas ukur. Alat yang digunakan dalam proses pembuatan HFD yakni loyang, oven, dan neraca digital. Sementara itu, alat yang dipakai dalam induksi perlakuan aloksan maupun ekstrak, pengukuran gula darah puasa (GDP), dan histopatologi yakni spuit 1 ml, alat sonde, glucometer *Easy Touch*®, *check strip* (Easy Touch GCU), lateks, *dissecting set*, pot urin, kaca objek, kaca penutup, dan mikroskop. Kemudian bahan yang dibutuhkan dalam penelitian ini yaitu daun ceremai, etanol 96%, akuades, larutan Na-CMC 1%, pakan pur *comfeed*, kuning telur bebek, minyak padat nabati, aloksan monohidrat, sodium sitrat buffer 0,1 M, metformin, kloroform, larutan NBF 10%, Alkohol 70%; 80%; 96%; 100%, *xylol*, parafin, *Mayer's albumin*, pewarna *hematoxylin-eosin*, etanol asam, akuades, dan entelan.

Pembuatan ekstrak daun ceremai (*Phyllanthus acidus*) mengacu pada penelitian Tatto *et al.* (2017) yakni dilakukan dengan proses maserasi 500 gram simplisia daun *P. acidus* sebanyak 3 kali perendaman dengan perbandingan 3:2:2 menggunakan pelarut etanol 96% masing-masing direndam selama 1x24 jam. Kemudian saringan filtrat yang terakhir ditampung lalu diuapkan melalui *rotary evaporator* untuk menghasilkan ekstrak lekat. Setelah itu ekstrak dilarutkan dengan Na-CMC 1% sesuai dengan konsentrasi dosis yang diberikan.

Hewan coba mencit diaklimasi selama 7 hari dalam kandang dengan diberikan pakan *comfeed* dan air minum secara *ad libitum*. Kemudian mencit diinduksi dengan pakan HFD sebanyak 20 gram per ekor mencit dalam sehari. Proses pembuatan pakan HFD dilakukan dengan mengacu dalam Totto *et al.* (2017) yang terdiri atas campuran 80% pakan standar halus, 15% lemak kambing, dan 5% kuning telur bebek dengan modifikasi komposisi lemak kambing menjadi minyak padat nabati. Campuran komposisi tersebut dikeringkan dengan oven dengan suhu berkisar antara 60°-70°C selama 3 hari. Pakan HFD diinduksikan pada kelompok mencit selain kontrol normal selama 8 minggu hingga terjadi hiperkolestrol. Erni dan Faridah (2014) menyatakan bahwa kadar kolesterol mencit tinggi atau mencit dikatakan hiperkolesterol apabila bernilai >130 mg/dL. Setelah mencit mengalami hiperkolestrol, mencit diberikan injeksi Aloksan monohidrat dosis rendah 100 mg/kg BB secara intraperitoneal untuk menginduksi kerusakan β pankreas (Hartono dan Simanjutak, 2022). Setelah mengalami keadaan hiperglikemik, mencit diberikan ekstrak *P.acidus* sesuai dengan perlakuan di setiap kelompok selama 21 hari.

Pengukuran GDP dilakukan sebanyak 5 kali yakni setelah pre-aloksan, post-aloksan (24-72 jam setelah induksi Aloksan monohidrat), GDP H+7 (dihitung setelah 7 hari pemberian ekstrak), GDP H+14 (dihitung setelah 14 hari pemberian ekstrak), dan GDP H+21 (dihitung setelah 21 hari pemberian ekstrak). Pengambilan GDP dilakukan setelah mencit dalam kondisi dipuaskan selama 8-12 jam (tetap diberi air). Sampel darah mencit diambil dengan cara melukai vena pada ujung ekor, lalu diukur menggunakan glukometer (*Easy Touch*®). Mencit dengan GDP di atas 126 mg/dL dapat dinyatakan dalam kondisi hiperglikemik atau diabetes (Firdaus *et al.*, 2016).

Pembuatan preparat histopatologi pankreas dilakukan setelah 21 hari pemberian ekstrak yang diawali dengan proses anestesi secara inhalasi menggunakan kloroform dengan dosis 10 ml per 10 hewan coba hingga pingsan. Selanjutnya dilakukan proses pembedahan untuk diambil organ pankreas (Usman, 2018). Pembuatan preparat organ pankreas yang dilakukan dengan metode parafin menggunakan pewarna *Hematoxylin Eosin* (HE) yang mengacu dalam Khaleyla *et al.*, (2021). Pengamatan kerusakan pankreas melalui pengukuran diameter pulau Langerhans dengan menggunakan *software* aplikasi *ImageJ 1.53* (Rahmania, 2020). Setelah itu, pengukuran rerata diameter pulau Langerhans dengan perhitungan berdasarkan penelitian Fadhilah (2021) dengan sketsa yang tersaji pada Gambar 1, menggunakan rumus sebagai berikut.

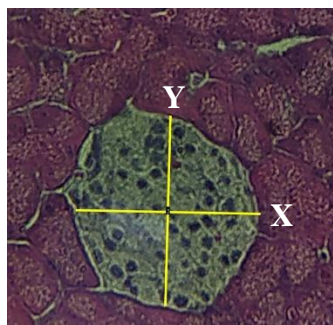
$$\bar{X} = \frac{\text{Diameter } x + \text{Diameter } y}{2} \quad (1)$$

Keterangan:

\bar{X} : Rerata Diameter Pulau Langerhans

Diameter x : Diameter pada sumbu x

Diameter y : Diameter pada sumbu y



Gambar 1. Skema pengukuran diameter pulau Langerhans. Keterangan: Y= diameter sumbu Y, X= diameter sumbu X.

Data GDP dan diameter pulau Langerhans dianalisis dengan program SPSS menggunakan uji *Kolmogorov-Smirnov* (normalitas $p > 0,05$), uji *Levene* (homogenitas $p > 0,05$), uji *One Way ANOVA* ($p < 0,05$), dan dilanjutkan uji *Duncan* pada hasil data yang signifikan.

HASIL

Hasil pengukuran rerata GDP mencit dari semua kelompok perlakuan disajikan dalam Tabel 1. Rerata tertinggi terdapat pada kelompok kontrol negatif dengan kadar senilai $110,5 \pm 6,19$ mg/dL, sedangkan pada kelompok dosis III (245 mg/kgBB) memiliki kadar terendah senilai $89,75 \pm 14,31$ mg/dL yang sebanding dengan hasil rerata kadar pada kelompok normal yaitu $83,5 \pm 5,07$ mg/dL.

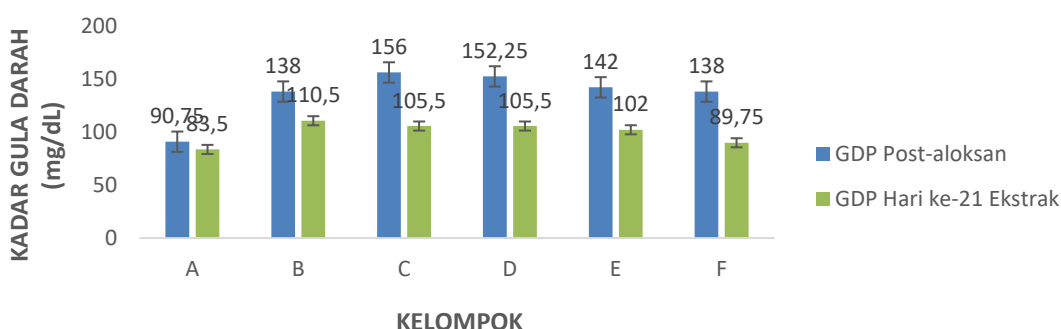
Tabel 1. Rerata GDP mencit setelah induksi HFD, hari ke-0, serta setelah pemberian ekstrak daun ceremai pada hari ke-7, 14, dan 21

| Kelompok | Rerata Kadar Gula Darah (mg/dL) ± SD | | | | |
|----------|--------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| | Pre-aloksan | Post-aloksan | Pemberian Ekstrak Hari ke- | | |
| | | | 7 | 14 | 21 |
| A | 62,75 ± 4,92 ^a | 90,75 ± 21,19 ^a | 82,25 ± 14,66 ^a | 93,25 ± 12,61 ^a | 83,5 ± 5,07 ^a |
| B | 61,25 ± 8,66 ^a | 138 ± 14,45 ^b | 149,5 ± 25,00 ^b | 126,5 ± 8,85 ^b | 110,5 ± 6,19 ^c |
| C | 78 ± 14,85 ^a | 156 ± 25,47 ^b | 144,25 ± 20,85 ^b | 117 ± 18,28 ^b | 105,5 ± 9,88 ^c |
| D | 104,25 ± 30,73 ^a | 152,25 ± 24,60 ^b | 149,75 ± 10,90 ^b | 124,75 ± 7,32 ^b | 105,5 ± 4,20 ^c |
| E | 61,5 ± 10,66 ^a | 142 ± 6,88 ^b | 132,5 ± 4,43 ^b | 124,75 ± 7,37 ^b | 102 ± 11,52 ^{bc} |
| F | 91,25 ± 25,73 ^a | 138 ± 39,41 ^b | 131 ± 27,31 ^b | 110,75 ± 15,46 ^{ab} | 89,75 ± 14,31 ^{ab} |

Keterangan: A = Kelompok Normal, B = Kelompok Negatif, C = Kelompok Positif, D = Kelompok Dosis I (215 mg/kg BB), E = Kelompok Dosis II (230 mg/kg BB), F = Kelompok Dosis III (245 mg/kg BB). Notasi yang berbeda menunjukkan adanya perbedaan nyata antar kelompok pada hari yang sama.

Hasil analisis statistik uji *Kolmogorov-Smirnov*, *Levene's test*, dan uji *ANOVA* GDP mencit pada hari ke-21 setelah pemberian ekstrak membuktikan bahwa data telah berdistribusi normal, homogen, dan signifikan dengan nilai *p value* 0,004 ($p < 0,05$). Hal ini menandakan bahwa pemberian ekstrak daun Ceremai (*Phyllanthus acidus*) dapat menurunkan kadar gula darah mencit. Hasil uji *Duncan* membuktikan jika kelompok kontrol normal tidak beda nyata dengan kelompok dosis III (245 mg/kg BB) ditunjukkan dengan notasi huruf a, namun berbeda dengan kelompok lainnya.

Pada Gambar 2. disajikan terkait data penurunan GDP pada masing-masing kelompok. Penurunan GDP post-aloksan dan hari ke-21 ekstrak memiliki nilai terbesar yaitu $48,25 \pm 39,20$ mg/dL pada kelompok dosis III (245 mg/kg BB) dan terkecil yaitu $7,5 \pm 21,33$ mg/dL pada kelompok kontrol normal.



Gambar 2. Grafik penurunan gula darah puasa mencit post-aloksan dan hari ke-21 ekstrak. Keterangan: A = Kelompok Normal, B = Kelompok Negatif, C = Kelompok Positif, D = Kelompok Dosis I (215mg/kg BB), E = Kelompok Dosis II (230 mg/kg BB), F = Kelompok Dosis III (245 mg/kg BB).

Rerata diameter pulau Langerhans mencit disajikan pada Tabel 2. Rerata terbesar terdapat pada kelompok kontrol positif (metformin) dengan nilai sebanyak $71,26 \pm 4,92$ μm dan kelompok dosis III (245 mg/kg BB) senilai $66,92 \pm 20,73$ μm , sedangkan diameter terkecil yaitu sebanyak $31,22 \pm 17,21$ μm terdapat pada kelompok kontrol negatif.

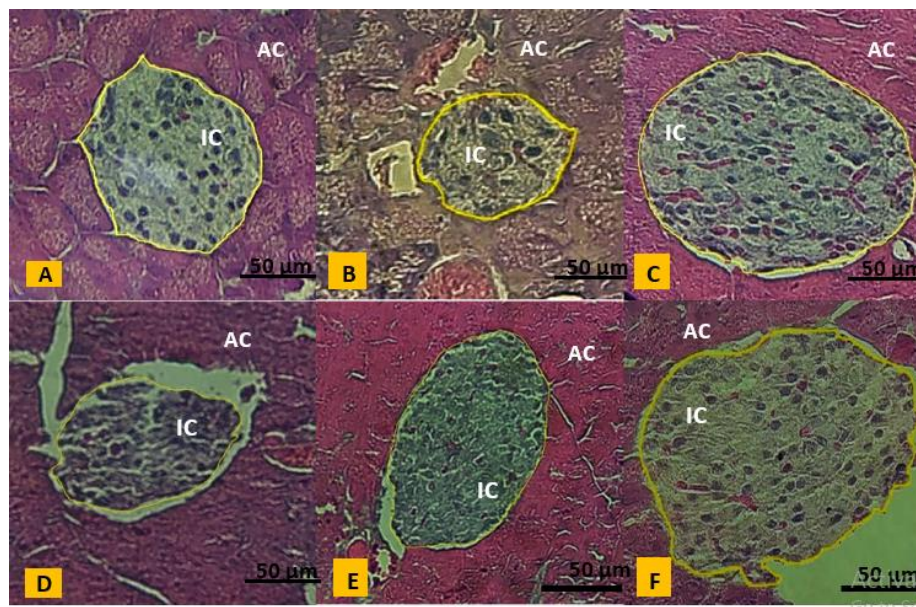
Tabel 2. Rata-rata luas pulau Langerhans mencit pada setiap perlakuan kelompok

| Kelompok | Rerata Diameter Pulau Langerhans (μm) ± SD |
|----------|---|
| A | 116,26 ± 31,87 ^{bc} |
| B | 62,44 ± 34,41 ^a |
| C | 142,52 ± 9,85 ^c |
| D | 68,38 ± 38,10 ^{ab} |
| E | 124,80 ± 26,50 ^c |
| F | 135,76 ± 44,89 ^c |

Keterangan: A = Kelompok Normal, B = Kelompok Negatif, C = Kelompok Positif, D = Kelompok Dosis I (215 mg/kg BB), E = Kelompok Dosis II (230 mg/kg BB), F = Kelompok Dosis III (245 mg/kg BB). Notasi a, b, c yang berbeda menunjukkan adanya perbedaan nyata antar kelompok.

Hasil analisis statistik uji *Kolmogorov-Smirnov*, *Levene's test*, dan uji *ANOVA* diameter pulau Langerhans mencit menunjukkan bahwa data telah berdistribusi normal, homogen, dan signifikan dengan nilai *p value* 0,008 ($p < 0,05$). Hal ini bermakna bahwa terdapat pengaruh pemberian ekstrak daun Ceremai (*P. acidus*) terhadap tingkat kerusakan pankreas mencit. Hasil uji *Duncan* membuktikan bahwa kelompok kontrol normal tidak beda nyata dengan kelompok positif (metformin), kelompok dosis I (215 mg/kg BB), dosis II (230 mg/kg BB), dan dosis III (245 mg/kg BB) yang ditunjukkan oleh notasi huruf b dan c, namun berbeda nyata dengan kelompok kontrol negatif (HFD dan Aloksan) dengan notasi huruf a. Kelompok kontrol positif (metformin) tidak berbeda nyata dengan kelompok dosis II (230 mg/kg BB) dan dosis III (245 mg/kg BB) yang ditunjukkan oleh notasi huruf c.

Gambaran histopatologi kerusakan pulau Langerhans disajikan pada Gambar 3. Berdasarkan hasil pengamatan mikroskopis histopatologi pankreas mencit menunjukkan bahwa pankreas tersusun atas sel-sel asinar yang mengelilingi sel islet. Sementara itu, pulau Langerhans sendiri terkandung dalam jaringan sel islet. Pada kelompok normal terlihat sel asinar maupun sel islet memiliki susunan jaringan yang lebih rapat dan integritas sistem duktus tidak mengalami kebocoran atau pelebaran saluran jika dibandingkan dengan kelompok lainnya terutama pada kelompok kontrol negatif.



Gambar 3. Profil pulau Langerhans mencit setelah 21 hari pemberian ekstrak daun Ceremai (Perbesaran 400x). Keterangan: A = Kelompok Normal, B = Kelompok Negatif, C = Kelompok Positif, D = Kelompok Dosis I (215 mg/kg BB), E = Kelompok Dosis II (230 mg/kg BB), F = Kelompok Dosis III (245 mg/kg BB). IC = Islet Cell, AC = Acinar Cell.

PEMBAHASAN

Salah satu penyebab diabetes mellitus (DM) tipe II adalah gaya hidup tidak sehat masyarakat dalam mengatur prinsip pola makan. Ketidakseimbangan pola makan dapat menimbulkan kenaikan berat badan yang signifikan atau obesitas. Obesitas seringkali terjadi karena tingginya konsumsi lemak tanpa dibarengi dengan aktivitas fisik yang cukup (Anwar *et al.*, 2017). Selain itu, pemberian pakan lemak tinggi kolesterol/*High Fat Diet* (HFD) dapat menjadi penyebab peningkatan asam lemak bebas di plasma sel ditambah dengan adanya pemberian induksi aloksan yang bersifat toksisitas bagi sel sehingga *reactive oxygen species* (ROS) yang dapat menjadi racun bagi sel β pankreas akan semakin terbentuk dan dapat menyebabkan terjadinya resistensi insulin sehingga akan terjadi gangguan metabolisme gula dalam darah (Nurhadiyansah *et al.*, 2019). Senyawa aloksan adalah salah satu senyawa kimia yang dapat menginduksi kondisi diabetes eksperimental (hiperglikemik) pada penelitian dengan cepat. Hipotesis mekanisme toksik aloksan sebagai diabetogenik mengindikasikan proses inisiasi radikal bebas pada sel β pankreas yang mengganggu konsentrasi kalsium sitosol sehingga terjadi perombakan drastis sel β dan menyebabkan kerusakan sel. Induksi aloksan sebagai agen diabetogenik dilakukan karena senyawa ini dapat menurunkan kadar glikogen hepatic dengan efek sitotoksitas yang dapat memicu kerusakan pankreas sehingga terjadi penurunan kadar insulin (Ratnaningtyas *et al.*, 2018).

Pada Tabel 1, rerata kadar gula darah puasa (GDP) mencit kelompok kontrol positif metformin setelah pemberian ekstrak daun ceremai pada hari ke-21, menunjukkan nilai $105,5 \pm 6,19$ mg/dL. Penurunan nilai GDP pada kelompok kontrol positif disebabkan oleh adanya pemberian obat metformin.

Mekanisme kerja metformin adalah dengan memicu sekresi insulin melalui penghambatan penempelan reseptor sulfonilurea pada sel β pulau Langerhans yang menyebabkan terbukanya kanal kalsium serta mengakibatkan kalsium intra sel β meningkat (Fahrumnisa, 2022). Peningkatan sekresi sel β pankreas menyebabkan turunnya kadar gula darah dalam tubuh.

Sementara itu, rerata GDP menciit setelah 21 hari pemberian ekstrak daun ceremai berada dalam batas normal yakni senilai $89,75 \pm 14,31$ mg/dL pada kelompok dosis III (245 mg/kgBB) sebanding dengan GDP pada kelompok kontrol normal yakni sebanyak $83,5 \pm 5,07$ mg/dL. Pada kondisi normal kadar GDP berkisar antara 80-120 mg/dL (Akrom *et al.*, 2014). Penurunan GDP post-aloksan dan hari ke-21 ekstrak tersaji pada Gambar 2 dengan nilai terbesar yaitu $48,25 \pm 39,20$ mg/dL pada kelompok dosis III (245 mg/kg BB) dan terkecil yaitu $7,5 \pm 21,33$ mg/dL pada kelompok kontrol normal. Penurunan GDP setelah 21 hari perlakuan menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun ceremai dosis III (245 mg/kgBB) merupakan dosis optimal yang dapat membantu memperbaiki peningkatan produksi insulin pada sel β pankreas sehingga gula darah mengalami penurunan. Kandungan flavonoid yang terdapat pada ekstrak daun ceremai berperan dalam menangkal radikal bebas yang didapat sebagai hasil dari pemberian senyawa aloksan monohidrat serta dapat mengurangi jumlah ROS yang terbentuk akibat adanya peningkatan kandungan asam lemak bebas di dalam plasma sel sebagai hasil dari pemberian induksi pakan tinggi lemak/HFD.

Gambar 3 menunjukkan gambaran histopatologi pulau Langerhans dengan pewarna *Hematoxylin-Eosin*. Kelompok kontrol negatif (HFD dan Aloksan) dan dosis I (215 mg/kg BB) memiliki ukuran diameter pulau Langerhans lebih kecil daripada kelompok lainnya. Hal ini disebabkan oleh adanya paparan zat diabetogenik seperti aloksan mengakibatkan terjadinya kerusakan permeabilitas membran sel sehingga sel β pankreas yang berperan dalam menghasilkan hormon insulin menjadi terganggu. Selain itu, batas antara pulau Langerhans dengan sel asinar juga terlihat tidak jelas bahkan menghilang. Aloksan sebagai senyawa diabetogenik yang merupakan turunan urea dan mampu mengakibatkan nekrosis pada sel β pankreas. Adanya stress oksidatif menandakan rentannya sel β pankreas dalam menunjukkan aktivitas pengekspresian enzim seperti katalase, glutathione peroxidase, dan lain sebagainya yang berperan penting dalam proteksi sel (Etuk, 2010). Pemberian HFD juga berpengaruh pada penurunan ekspresi sel β pankreas yang dapat mengakibatkan disfungsi serta apoptosis sel akibat adanya stress oksidatif yang berkorelasi dengan kondisi inflamasi dan berdampak pada kerusakan sel asinar sehingga menstimulasi terjadinya autodigesti atau autolisis terhadap pankreas dan berakhir pada degenerasi bahkan nekrosis sel β pankreas (Dusaulcy *et al.*, 2019).

Rerata diameter pulau Langerhans pada kelompok perlakuan ekstrak daun ceremai dosis III (245 mg/kg BB) yang tersaji pada Tabel 2. memiliki ukuran senilai $66,92 \pm 20,73$ μ m tidak berbeda signifikan dengan kelompok kontrol positif (metformin) serta kelompok normal. Gambaran histopatologi nampak terjadi perluasan atau pembesaran pada ukuran diameter pulau Langerhans. Ukuran pulau Langerhans dapat dijadikan sebagai indikator tingkat kerusakan pankreas karena hal ini memiliki keterkaitan dengan proses pemulihan sel β pankreas sehingga memicu terjadinya peningkatan respon terhadap kadar gula darah (Ravi *et al.*, 2019).

Kondisi pulau Langerhans menciit diabetik yang beregenerasi atau mengalami perbaikan nampak sel-sel di dalamnya tersusun rapat serta batas antara pulau Langerhans dengan sel asinar dapat terlihat jelas (Nubatonis *et al.*, 2015). Mekanisme pemulihan atau proses regenerasi dapat terjadi bersamaan dengan apoptosis pada sel β pankreas. Kondisi sel β fungsional dapat dipertahankan ketika terjadi penurunan kebutuhan insulin akibat kadar gula dalam darah telah menurun (Sarita dan Kuswanti, 2022).

Sel β pankreas memiliki sifat rentan terhadap stres oksidatif yang menyebabkan sel sensitif terhadap adanya ROS, sehingga sel lebih rawan mengalami disfungsi maupun kerusakan. Hal ini diakibatkan oleh adanya kapasitas antioksidan yang rendah pada sel β pankreas. Kerusakan sel akibat radikal bebas dapat diatasi dengan kandungan antioksidan yang terbukti berperan sebagai agen yang dapat menurunkan oksidator sebelum sel mengalami kerusakan (Lei dan Vatamaniuk, 2011). Oleh karena itu, hal ini sesuai dengan dengan pernyataan Sernita *et al.* (2019) bahwa senyawa fenolik, alkaloid, terutama senyawa antioksidan seperti flavonoid yang terkandung dalam ekstrak daun ceremai mampu menetralkan radikal bebas sehingga dapat menghambat kerusakan sel-sel tubuh terutama pada sel β pankreas agar dapat lebih stabil dalam memproduksi insulin. Kandungan senyawa flavonoid pada ekstrak daun Ceremai dapat berperan dalam memperbaiki kondisi diameter pulau Langerhans. Mekanisme kandungan senyawa flavonoid yaitu dengan meningkatkan enzim katalase yang akan memecah senyawa hidrogen peroksida menjadi oksigen dan air agar tidak membahayakan pertumbuhan dan perkembangan sel dalam tubuh (Madihah *et al.*, 2016). Adanya peningkatan dosis ekstrak juga berpengaruh terhadap peningkatan jumlah senyawa aktif yang terkandung pada ekstrak (Nubatonis *et al.*, 2015). Hal ini sesuai dengan hasil yang menunjukkan diameter pulau Langerhans dengan ukuran terbesar adalah dari kelompok perlakuan ekstrak dosis III (245 mg/kg BB).

SIMPULAN

Pemberian ekstrak daun ceremai (*P. acidus*) berpengaruh dalam menurunkan kadar gula darah

puasa dan kerusakan pankreas mencit diabetes mellitus tipe II. Dosis III (245 mg/kg BB) merupakan dosis optimal ekstrak daun ceremai yang dapat menurunkan kadar gula darah hingga dalam batas normal sekaligus dapat memicu proses regenerasi sel β pankreas pada pulau Langerhans mencit.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdurrachim R dan Annisa RD, 2018. Fiber Intake and Physical Exercise Contributed to Blood Glucose Level in Outpatients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Jurnal Gizi Dan Dietetik Indonesia (Indonesian Journal of Nutrition and Dietetics)*; 5(2): 66.
- Adichandra B dan Gunardi G, 2014. Pengaruh Pemberian Kayu Manis (*Cinnamomum burmannii*) Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Wistar Jantan Yang Diberi Beban Glukosa. Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.
- Aisyah K, 2021. Identifikasi Badan Keton Pada Urine Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2 Systematic Review. Medan: Poltekkes Kemenkes Medan.
- Akrom HP, Harjanti PD, dan Armansyah T, 2014. Efek Hipoglikemik Ekstrak Etanol Umbi KetelaRambat (*Ipomoea batatas* P) (euekr) Pada Mencit Swiss Yang Diinduksi Aloksan. *Pharmacia*; 4(1): 65-76.
- Anwar K, Fadlillaturrahmah F, dan Sari DP, 2017, Analisis Kandungan Flavonoid Total Ekstrak Etanol Daun Binjai (*Mangifera caesia* jack .) dan Pengaruhnya Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Yang Diinduksi Fruktosa-Lemak Tinggi. *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina*; 2(1): 20-30.
- Dusaulcy R, Handgraaf S, Visentin F, Howald C, Dermitzakis ET, Philippe J, dan Gosmain Y, 2019. High-Fat Diet Impacts More Changes in Beta-Cell Compared to Alpha-Cell Transcriptome. *PLoS ONE*; 14(3).
- Erni AM dan Faridah A, 2014. Pengaruh Pemberian Minyak Mandar yang Ditambahkan Bubuk Daun Sukun (*Arthocarpus altilis*) terhadap Kadar Kolesterol Mencit (*Mus musculus*). *Jurnal Bionature*; 15(2).
- Etuk EU, 2010. Animals Models for Studying Diabetes Melitus. *Agric Biol J N Am*; 1(2): 130-134.
- Fahrumnisa AR, 2022. Penatalaksanaan Holistik Pada Laki Laki Usia 58 Tahun Dengan Diabetes Melitus Tipe 2 Melalui Pendekatan Kedokteran Keluarga. *Jurnal Penelitian Perawat Profesional*; 4(1): 61-70.
- Fatimah RN, 2015. Diabetes Melitus Tipe 2. *Jurnal Majority*; 4(5): 93-101.
- Firdaus F, Rimbawan R, Marliyati SA, dan Roosita K, 2016. Model Tikus Diabetes Yang Diinduksi Streptozotocin-Sukrosa Untuk Pendekatan Penelitian Diabetes Melitus Gestasional Streptozotocin, Sucrose-Induce Diabetic Male Rats Model for Research Approach of Gestational Diabetes Mellitus. *PERENNIAL*; 12(1): 29-34.
- Ghulaxe C dan Verma R, 2015. A Review on Transdermal Drug Delivery Systems. *The Pharma Innovation Journal*; 4(1): 37-43.
- Hartono RI dan Simanjutak K, 2022. Efektivitas Pemberian Suplemen Omega-3 terhadap Kadar Kolesterol Total Pada Tikus Galur Wistas (*Rattus norvegicus*) Yang Diinduksi Aloksan. *Jurnal Kedokteran Syiah Kuala*; 2(3).
- Hasibuan R, Siregar SU, Nazliah R, Julyanti E, Simamora SS, dan Hasibuan LR, 2021. Pengaruh Ekstrak Daun Haramonting (*Rhodomlytus tomentosus*) Sebagai Antidiabetes Terhadap Berat Badan dan Kondisi Histologi Pankreas Mencit (*Mus musculus* L.). *Jurnal Education and Development*; 9(2).
- Khaleyla F, Ducha N, dan Bashri A, 2021. Metode Parafin untuk Sediaan Irisan Jaringan Hewan. Surabaya: Universitas Negeri Surabaya.
- Lei X dan Vatamaniuk M, 2011. Two Tales of Antioxidant Enzymes on β Cells and Diabetes. *Antioxidants & Redox Signaling*; 14(3): 489-503.
- Madiah M, Alfina F, dan Gani YY, 2016. Kadar Glukosa Darah dan Gambaran Histologis Pankreas Mencit (*Mus musculus* L.) yang Diinduksi Aloksan Setelah Perlakuan Ekstrak Rimpang Temu Mangga (*Curcuma mangga* Val.). *Jurnal Biologi Udayana*; 20(2): 64-48.
- Ningrum NFS dan Wahyuni AS, 2021. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol 50 % Daun Matoa (*Pometia pinnata* J . R . Forst & G . Forst) Terhadap Kadar Glikogen Hati Tikus. In *Prosiding University Research Colloquium*; 147-154.
- Nubatonis DC, Ndaong NA, dan Selan YN, 2015. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees) Terhadap Histopatologi Pankreas Mencit (*Mus musculus*) Diabetes Melitus (DM) Tipe I. *Jurnal Kajian Veteriner*; 3(1): 31-40.
- Nurhadiyansah N, Dewi MK, dan Kharisma Y, 2019. Zingiber officinale Roscae Water Fraction Effect to Blood Glucose in Mice with High Lipid Die. *Prosiding Pendidikan Dokter*; 5(1): 640-650.
- Rahmania FL, 2020. Perbandingan Tingkat Kerusakan dan Diameter Pulau Langerhans Pankreas Tikus Diabetes Melitus Dengan Pemberian Ekstrak Daun Binahong dan Sambiloto. Jakarta: Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah Jakarta.
- Ratnaningtyas NI, Hernayanti H, Andarwanti S, Ekowati N, Purwanti ES, dan Sukmawati D, 2018. Effects of Ganoderma lucidum Extract on Diabetic Rats. *Biosaintifika: Journal of Biology & Biology Education*; 10(708): 642-647.
- Ravi P, Purkait S, Agrawal U, Patra S, Patnaik M, Singh S, dan Mishra P, 2019. Regional Variation of Human Pancreatic Islets Dimension and Its Impact on Beta Cells in Indian Population. *Islets*; 11(6): 141-151.
- Ridwan A, Astrian RT, dan Barlian A, 2012. Measurement of Antidiabetic Effect of Polyphenols(Polyphenon 60) Based on Blood Glucose Level and Pancreas. *Jurnal Matematika dan Sains*; 17(2): 78-82.
- Sarita AR dan Kuswanti N, 2022. Pengaruh Pemberian Bubuk Cacing Tanah (*Eudrilus eugeniae*) terhadap Kadar Glukosa Darah dan Profil Pulau Langerhans Mencit (*Mus musculus*) Diabetes. *LenteraBio*; 11(3): 525-535.
- Sernita S, Irnawati I, dan Syamsinar S, 2019. Uji Daya Hambat Ekstrak Etanol, Fraksi n- heksana dan Etanol Daun Ceremai (*Pyllanthus acidus* L.) Skeels) Terhadap *Salmonella thypi*. *BioWallacea: Jurnal Penelitian Biologi (Journal of Biological Research)*; 6(1).
- Setadi E, Peniati E, dan Susanti RS, 2020. Pengaruh Ekstrak Kulit Lidah Buaya Terhadap Kadar Gula Darah Dan

- Gambaran Histopatologi Pankreas Tikus Yang Diinduksi Aloksan. *Life Science*; 9(2): 171–185.
- Tandi J, Rizky M, Mariani R, dan Alan F, 2017. Uji Efek Ekstrak Etanol Daun Sukun (*Artocarpus altilis* (Parkinson Ex F.A.Zorn) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah, Kolesterol Total Dan Gambaran Histopatologi Pankreas Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Hiperkolesterolemia-Diabetes. *Jurnal Sains Dan Kesehatan*; 1(8): 384–396.
- Tatto D, Dewi NP, dan Tibe F, 2017. Efek Antihiperkolesterol dan Antihiperlipidemia Daun Ceremai (*Phyllanthus acidus* (L.) Skeels) pada Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Hiperkolesterol Diabetes. *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy) (e-Journal)*; 3(2): 157–164.
- Usman NA, 2018. Pengaruh Ekstrak Kulit Jeruk Lemon (*Citrus limon*) terhadap Peningkatan Kadar HDL dalam Darah Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Minyak Goreng Deep Frying. Malang: Universitas Muhammadiyah Malang.

Article History:

Received: 30 Mei 2023

Revised: 18 Juli 2023

Available online: 20 Juli 2023

Published: 30 September 2023

Authors:

Fourth Three Badriyatul Aminah, Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Surabaya, Jalan Ketintang Gedung C3 Lt.2 Surabaya 60231, Indonesia, e-mail: fourththree04@gmail.com
Nur Qomariyah, Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Surabaya, Jalan Ketintang Gedung C3 Lt.2 Surabaya 60231, Indonesia, e-mail: nurqomariyah@unesa.ac.id

How to cite this article:

Aminah FTB dan Qomariyah N, 2023. Efek Antihiperlipidemia Ekstrak Daun Ceremai (*Phyllanthus acidus*) Pada Mencit (*Mus musculus*) Diabetes Mellitus Tipe II. *LenteraBio*; Vol(No): 363-370.