

Efek Pemberian Ekstrak Etanol Daun Jarak Merah (*Jatropha gossypifolia* L.) terhadap Kadar Glukosa Darah Puasa, Kadar Insulin Serum dan HOMA-IR pada Model Tikus DM Tipe 2

Nugroho Wibisono, Achmad Basori, Suhartati

Corresponding author:

Nugroho Wibisono
Program Studi Farmasi
Fakultas Kedokteran
Universitas Islam Malang
email :
nugrohowibisono@unisma.ac.id

Achmad Basori
Departemen Farmakologi dan
Terapi Fakultas Kedokteran
Universitas Airlangga Surabaya
email: basorifkua@gmail.com

Suhartati
Departemen Biokimia Fakultas
Kedokteran Universitas Airlangga
Surabaya
email: tati_biokim@yahoo.co.id

Abstract. *Jatropha gossypifolia* L. is a medicinal plant from the Euphorbiaceae family. *Jatropha gossypifolia* L. leaves have some medicinal properties, but their effect on antidiabetics mechanisms is still unclear. *Jatropha gossypifolia* leaves have some active compounds such as alkaloid, flavonoid, phenol, saponins, tannins, steroid, terpenoid, and triterpenoid. The present study was designed to analyze effect of *Jatropha gossypifolia* leaves extract active compounds on fasting blood glucose levels, serum insulin levels and HOMA-IR. The design of this research is true experimental with post-test only control group design with independent variables including a high-fat diet, streptozotocin injections, *Jatropha gossypifolia* L. leaves extract in doses of 60, 120, dan 240 mg/kg and dependent variables including fasting blood glucose levels, serum insulin levels, and HOMA-IR. Based on this study, there were a significantly different between fasting blood glucose levels and HOMA-IR control groups than the extract groups. It can be concluded that *Jatropha gossypifolia* L. leaves extract has effect on fasting blood glucose levels, serum insulin levels and HOMA-IR on DM type 2 rat models.

DOI

Histori Artikel

Received: 13-10-2022

Reviewed: 28-10-2022

Accepted: 03-11-2022

Published: 18-11-2022

Kata Kunci

Jatropha gossypifolia; kadar glukosa darah puasa; kadar insulin serum; HOMA-IR; in vivo

Daun jarak merah (*Jatropha gossypifolia* L.) diduga berkhasiat sebagai antidiabetes, antihiperlipidemik, antiinflamasi, antianemia, antidiare, antikonvulsan, antiseptik, antipiretik, dan antitrombotik (Felix-Silva *et al.*, 2014). Masyarakat di Indonesia, khususnya di daerah Lombok, Nusa Tenggara Barat, sering memanfaatkan daun jarak merah

untuk mengobati sakit gigi, perdarahan gusi, sembelit, dan wasir. Berdasarkan data *etnomedicine*, di Guinea, rebusan daun jarak merah (*Jatropha gossypifolia* L.) digunakan sebagai obat antidiabetes (Diallo *et al.*, 2012). Daun jarak merah (*Jatropha gossypifolia* L.) mengandung senyawa aktif antara lain alkaloid 2,81%, flavonoid 8,6%,

fenol 0,26%, saponin 4,51%, tanin 5,14%, steroid, terpenoid dan triterpenoid (Felix-Silva *et al.*, 2014).



Gambar 1 Tanaman *Jatropha gossypifolia*

Pada studi ini, peneliti ingin mengetahui aktivitas antidiabetes ekstrak daun *Jatropha gossypifolia* terhadap kadar glukosa darah puasa, kadar insulin serum dan HOMA-IR pada model tikus DM tipe 2.

METODE

Metode penelitian ini telah mendapatkan surat keterangan kelaikan etik (*Ethical Clearance*) No. 577-KE yang dikeluarkan pada tanggal 26 Mei 2016 oleh Komisi Etik Penelitian (*Animal Care and Unit Committee*) Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga Surabaya.

Penelitian ini merupakan *true eksperimental*, dengan sampel tikus wistar jantan berjumlah 40 ekor. Sampel dibagi ke dalam 4 kelompok, yaitu 3 kelompok perlakuan (P₁, P₂, dan P₃) dan 1 kontrol diabetes. Keempat kelompok diinduksi DM dengan pakan tinggi lemak dan injeksi Streptozotocin (STZ). Kelompok K mendapatkan plasebo CMC Na, serta P₁, P₂, dan P₃ mendapatkan ekstrak daun jarak merah 60 mg/kgBB, 120 mg/kgBB, dan 240 mg/kgBB.

Induksi DM dilakukan dengan diet tinggi lemak selama 30 hari, injeksi STZ 25 mg/kgBB pada hari ke-29 dan terapi dilakukan setelah induksi DM tipe 2, selama 21 hari.

Penelitian ini dilaksanakan pada Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya untuk perawatan dan perlakuan hewan coba, sedangkan untuk pengujian kadar insulin serum dilakukan pada Laboratorium *Human Genetic* dan Laboratorium *Leprosy Institute of Tropical Disease* (ITD) Universitas Airlangga Surabaya. Pembuatan ekstrak daun jarak merah dilakukan di Laboratorium Farmakognosi dan Fitokimia Fakultas Farmasi Universitas Airlangga Surabaya. Waktu penelitian dimulai pada Juli 2016 setelah mendapatkan persetujuan etik dan berakhir pada Agustus 2016. Daun jarak merah yang digunakan berasal dari Lombok, Nusa Tenggara Barat.

Alat dan bahan yang digunakan pada penelitian ini antara Rat ELISA kit insulin serum, glucometer merk *easy touch*, stik glukosa merk *easy touch*, simplisia daun jarak merah, alat pengekstrak dan ELISA reader. Diet tinggi lemak, injeksi STZ, ketamin HCl secara intravena 0,2 mL di *ad* 0,5 mL dengan *water for injection* untuk semua tikus.

Data hasil pengamatan dianalisis dengan SPSS dengan tingkat signifikansi 0,05 ($p = 0,05$) dan taraf kepercayaan 95% ($\alpha = 0,05$). Langkah-langkah uji hipotesis komparatif adalah sebagai berikut: Uji Normalitas data, Uji homogenitas varian, Uji beda Kruskal-Wallis dan Mann-Whitney.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil pengukuran berat badan awal, berat badan akhir, kadar GDP awal, kadar GDP akhir, kadar insulin serum, dan nilai HOMA-IR dapat terlampir pada tabel 1.

Hasil analisis uji beda dengan menggunakan uji Kruskal Wallis (tabel 2) menunjukkan ada perbedaan bermakna antar kelompok ($p < 0,05$) pada berat badan awal, berat badan akhir, kadar GDP awal, kadar GDP akhir, HOMA-IR, serta tidak ada perbedaan bermakna antar kelompok ($p > 0,05$) pada kadar insulin serum.

Tabel 1 Hasil pengukuran BB awal, BB akhir, GDP awal, GDP akhir, kadar insulin serum, dan HOMA-IR model tikus DM tipe 2

Kelompok	n	BB	BB	GDP	GDP	Insulin	HOMA-
		Awal	Akhir	Awal	Akhir	serum	IR
K	10	84,50 ± 7,62	81,10 ± 10,46	145,00 ± 84,79	213,10 ± 86,33	7,95 ± 8,35	5,11 ± 5,75
		101,10 ± 7,74	132,10 ± 24,90	115,50 ± 42,06	99,40 ± 10,67	3,78 ± 0,52	1,11 ± 0,22
P1	10	103,00 ± 3,04	126,78 ± 23,15	189,67 ± 96,51	106,78 ± 4,87	5,72 ± 0,71	1,08 ± 0,22
P2	9	100,60 ± 25,74	124,90 ± 22,88	93,40 ± 22,88	87,40 ± 14,83	3,88 ± 0,52	0,99 ± 0,20
P3	10						

Data berat badan pada awal penelitian telah memenuhi kriteria inklusi. Berdasarkan hasil uji beda Kruskal-Wallis dan uji Mann-Whitney didapatkan bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna pada variabel berat badan awal antar kelompok. Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa berat badan awal tikus dinyatakan sama dan randomisasi kelompok yang dilakukan sudah tepat.

Pada akhir penelitian, data berat badan hewan coba pada kelompok K mengalami penurunan tertinggi dibandingkan kelompok lainnya. Pada kelompok P1, P2, dan P3 didapatkan kenaikan berat badan. Penurunan berat badan pada kelompok K dapat menjadi salah satu indikator hewan coba yang mengalami diabetes. Peningkatan berat badan pada kelompok P1, P2 dan P3 dapat menjadi salah satu indikator perbaikan kondisi hewan coba (Bachtiar, 2014).

Pemeriksaan kadar GDP awal dilakukan pada hari ke-33, setelah semua hewan coba baik kelompok kontrol positif maupun perlakuan (K – P3) telah diinduksi hiperglikemia dengan diet tinggi lemak dan injeksi streptozotocin, dan dipuasakan 10 jam sebelum, kemudian dilakukan pemeriksaan kadar GDP dengan glukometer. Darah diambil dengan memotong ujung ekor tikus. Hasil pemeriksaan kadar GDP awal ternyata kelompok P1 (115,50 ± 42,06 mg/dl) dan P3 (93,40 ± 22,88 mg/dl) belum mencapai kadar GDP hiperglikemia yaitu kadar GDP > 130 mg/dl (Saad *et al.*, 2015). Hewan coba pada kelompok P2 mempunyai kadar GDP awal yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok K, hal ini sesuai dengan penjelasan teori, bahwa pemberian diet tinggi lemak dan streptozotocin dosis kecil dapat menginduksi hiperglikemia melalui resistensi insulin dan disfungsi sel beta

pankreas. Namun pada kelompok P1 dan P3 memiliki kadar GDP awal lebih rendah daripada kelompok lain. Kondisi tersebut mungkin dikarenakan tidak ada pengawasan *intake* makanan setiap hari pada tikus dan ketidakberhasilan menjadi model DM tipe 2.

Pemeriksaan kadar GDP akhir dilakukan pada hari ke-53 pada semua kelompok (K, P1, P2, dan P3) setelah dipuasakan 10 jam sebelumnya, kemudian dilakukan pemeriksaan kadar glukosa darah dengan glukometer. Darah diambil dengan memotong ujung ekor tikus. Pada kelompok K mengalami peningkatan kadar GDP, sedangkan pada kelompok P1, P2 dan P3 mengalami penurunan GDP. Berdasarkan uji Mann-Whitney pada GDP akhir (tabel 3) terdapat perbedaan bermakna antara kelompok P1, P2, dan P3 dengan kelompok K. Hal ini menunjukkan bahwa adanya pengaruh pemberian ekstrak daun jarak merah terhadap kadar glukosa darah puasa. Efek penurunan GDP diduga merupakan hasil kerja dari senyawa yang terkandung pada ekstrak daun jarak merah, salah satunya adalah flavonoid. Efek flavonoid dapat menurunkan kadar glukosa darah dengan cara merangsang pelepasan insulin dan meningkatkan Ca^{2+} uptake sel β pulau langerhans (Tapas *et al.*, 2008)

Penurunan GDP akhir tertinggi pada kelompok P3 (dosis 240 mg/kg BB) dan penurunan terkecil didapatkan pada kelompok P2 (dosis 120 mg/kg BB). Hasil analisis tersebut menunjukkan bahwa dosis 240 mg/kg BB mungkin merupakan dosis optimal dalam menurunkan kadar glukosa darah puasa sehingga perubahan dosis berpengaruh terhadap angka penurunan glukosa darah. Penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Adetuyi *et. al.* (2015) yang menyatakan bahwa ekstrak etanol daun jarak merah *Jatropha gossypifolia L.* dosis 120 mg/kg dan 240 mg/kg dengan interval 12 jam dalam 7 hari mampu mengurangi kadar glukosa darah secara signifikan.

Pada penelitian ini dilakukan pemeriksaan kadar insulin serum, karena pada kondisi hiperglikemik dapat dipicu oleh berkurangnya sensitivitas reseptor insulin sehingga terjadi kenaikan kadar insulin serum (Koda-Kimble *et. al.*, 2009). Pemeriksaan kadar insulin serum dimaksudkan untuk mengetahui efek pemberian

ekstrak daun jarak merah terhadap kadar insulin serum yang dihasilkan oleh sel beta pankreas. Pada tabel 1 menunjukkan terjadi penurunan kadar insulin serum pada kelompok P1, P2, P3 dibandingkan dengan kelompok K.

Penurunan kadar insulin serum diduga merupakan hasil kerja dari senyawa-senyawa yang terkandung pada ekstrak daun jarak merah, salah satunya adalah flavonoid. Flavonoid dapat berperan dalam induksi depolarisasi membran sel sehingga meningkatkan sekresi insulin dengan menghambat aktivitas *ATP-sensitive potassium channels*, pengaturan aktivitas *peroxisome proliferators activated receptors* (PPAR α dan PPAR γ), dan mampu meregenerasi sel β dengan cara meningkatkan *cAMP* (*cyclic AMP*) intrasel kemudian mengaktifasi protein kinase A (PKA) dan *cAMP-regulated guanine nucleotide exchange factors* (EPAC) yang menyebabkan terjadinya proliferasi dan neogenesis dari sel β (Zhang, 2007; Pinent *et.al.*, 2008; Bhavna *et al.*, 2008). Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian Mahmoud *et al.* (2012) dimana dalam penelitian tersebut flavonoid hesperidin dan naringin diberikan selama 30 hari secara signifikan mampu meningkatkan kadar insulin serum pada tikus diabetes induksi diet tinggi lemak dan streptozotocin.

Resistensi insulin ditunjukkan dengan peningkatan nilai HOMA-IR (tabel 1). Pada penelitian ini dilakukan perhitungan nilai HOMA-IR untuk mengetahui efek pemberian ekstrak daun jarak merah terhadap nilai HOMA-IR. Pada penelitian ini, diketahui bahwa terdapat perbedaan signifikan pada kelompok P1 ($p=0,001$), P2 ($p=0,000$) dan P3 ($p=0,000$) dibandingkan dengan kelompok K (tabel 4). Kelompok P3 memiliki nilai HOMA-IR yang paling rendah. Penurunan nilai HOMA-IR diduga merupakan hasil kerja senyawa yang terkandung dalam ekstrak daun jarak merah, yaitu flavonoid. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian Mahmoud *et. al.* (2012) dimana dalam penelitian tersebut flavonoid hesperidin dan naringin yang diberikan pada tikus diabetes induksi diet tinggi lemak dan streptozotocin mampu menurunkan nilai HOMA-IR secara signifikan. Penelitian yang dilakukan oleh El-Baky (2011) juga menunjukkan bahwa flavonoid *quercetin* mampu menurunkan nilai HOMA-IR secara signifikan pada tikus diabetes.

Tabel 2 Hasil uji Kruskal Wallis

Variabel	n	p
Berat badan awal	39	0,000*
Berat badan akhir	39	0,000*
Kadar GDP awal	39	0,002*
Kadar GDP akhir	39	0,000*
Kadar insulin serum	39	0,939
HOMA-IR	39	0,000*

*Terdapat perbedaan bermakna antar kelompok ($p<0,05$)

Tabel 3 Hasil uji Mann-Whitney kadar GDP akhir

Kelompok	K	P1	P2	P3
K	-	0,000*	0,000*	0,000*
P1	0,000*	-	0,059	0,025*
P2	0,000*	0,059	-	0,004*
P3	0,000*	0,025*	0,004*	-

*terdapat perbedaan bermakna antar kelompok ($p<0,05$)

Tabel 4 Hasil uji Mann-Whitney HOMA-IR

Kelompok	K	P1	P2	P3
K	-	0,001*	0,000*	0,000*
P1	0,001*	-	0,870	0,325
P2	0,000*	0,870	-	0,462
P3	0,000*	0,325	0,462	-

*terdapat perbedaan bermakna antar kelompok ($p<0,05$)

KESIMPULAN

Pemberian ekstrak etanol daun jarak merah (*Jatropha gossypifolia L.*) telah menunjukkan efek antidiabetes yang signifikan jika dilihat dari kadar glukosa darah puasa, kadar insulin serum dan nilai HOMA-IR.

Hendaknya dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai efek pemberian daun jarak merah terhadap kadar glukosa darah puasa, kadar insulin serum dan HOMA-IR model tikus DM tipe 2 dengan waktu perlakuan lebih lama dan dosis yang berbeda. Penelitian terhadap ekstrak daun jarak merah terhadap marker lain pada model tikus DM tipe 2 juga sangat perlu dilakukan.

DAFTAR RUJUKAN

Adetuyi BO, Dairo JO and Didunyemi OM. 2015. `Anti-hyperglycemic potency of *Jatropha gossypifolia* in alloxan induced diabetes`. *Biochem Pharmacol* (Los Angel) 2015, 4:5 <http://dx.doi.org/10.4172/2167-0501.1000193>

- American Diabetes Association (ADA). 2014. `Standards of medical care in diabetes-2014`. http://care.diabetesjournals.org/content/34/Supplement_1/S11.full diakses tanggal 17 Januari 2015 jam 14.30
- Bhavna, S, Chandrajeet, B & Partha, R. 2008. `Hypoglycemic and hypolipidemic effect of flavonoid rich extract from *Eugenia jambolana* seed on streptozotocin induced diabetic rats`. *Pharmacogn Mag*, 2, 96-115
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia (Depkes RI), 2013. *Laporan Nasional Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2013*. Jakarta. http://www.litbang.depkes.go.id/bl_riskesdas2013 diakses tanggal 25 November 2014 jam 16.00.
- Diallo, Abdoulaye; Traore, Mohamed Sahar; Keita, Se'kou Moussa; Balde, Mamadou Aliou; Keita, Abdoulaye; Mohamed Camara, Sabine Van Miert, Luc Pieters, Aliou Mamadou Balde. 2012. `Management of diabetes in Guinean traditional medicine: an ethnobotanical investigation in the coastal lowlands`. *J Ethnopharmacol*
- Dipiro, J.T., Talbert R., Gary M., Wells B., Posey L. 2008. *Pharmacotherapy handbook sixth edition*. New York: The Mc. Graw Hill Company.
- Félix-Silva, Juliana, Raquel Brandt Giordani, Arnóbio Antonio da Silva-Jr, Silvana Maria Zucolotto, and Matheus de Freitas Fernandes-Pedrosa. 2014. `*Jatropha gossypifolia* L. (Euphorbiaceae): a review of traditional uses, phytochemistry, pharmacology, and toxicology of this medicinal plant`. Brazil: *Evid-Based Compl Alt*.
- Granados, Sergio, Norman Balcázar, Alis Guillén and Fernando Echeverri. 2015. `Evaluation of the hypoglycemic effects of flavonoids and extracts from *Jatropha gossypifolia* L.`. Colombia : *Molecules* 2015, 20, 6181-6193; doi:10.3390/molecules 20046181
- International Diabetes Foundation (IDF). 2014. *Diabetes atlas 2014 6th edition*. <http://www.idf.org/diabetesatlas> diakses tanggal 25 November 2014 jam 19.00
- Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI), 2011. *Konsensus pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 di Indonesia tahun 2011*. PERKENI, Jakarta.
- Zhang, W., 2007. *Mechanism of genestein in the regulation of pancreatic beta-cell proliferation*. Blacksburg, Virginia: Faculty of the Virginia Polytechnic Institute and State University.
- Bachtiar, Wahyu. 2014. `Efek ekstrak daun bina-hong (*Anredera cordifolia*) terhadap kadar serum insulin tikus putih DM2`. Skripsi. Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang.
- Mahmoud, Ayman M., Ashour, Mohamed B., Abdel-Moneim, Adel, Ahmed, Osama M. 2012. `Hesperidin and naringin attenuate hyperglycemia-mediated oxidative stress and proinflammatory cytokine production in high fat fed/streptozotocin-induced type 2 diabetic rats`. *J Diab Compli*. 26 (2012) 483–490.
- Tapas, AR, Sakarkar, DM and Kakde, RB. 2008. `Flavonoid as nutraceutical`. *Trop J Pharm Res*, vol. 7, no. 3, pp.1089-1099
- El-Baky, Atef E. Abdul. 2011. `Quercetin Protective Action On Oxidative Stress, Sorbitol, Insulin Resistance And β -Cells Function In Expermental Diabetic Rats`. IJPSR/Vol. II/ Issue II/April-June, 2011/11-18.
- Pinent, M, Castell, A, Baiges, I, Montagut, G, Arola, L and Ard`evolal, A. 2008. *Bioactivity of flavonoids on insulin-secreting cells*. Dept. of Biochemistry and Biotechnology, Univ. Tarragona, Spain