

Aktivitas *Achyranthes Aspera* Linn. dalam Menurunkan Kadar Kolesterol dan Glukosa Darah Hewan Uji Resistensi Insulin

(Activity of *Achyranthes Aspera* Linn. on Reduction of Cholesterol and Blood Glucose Levels in Insulin Resistance Animal Models)

DANIEK VIVIANDHARI*, MAHARADINGGA, FARAH ZAHRIA, PUTRI HARDIYANTI

Fakultas Farmasi dan Sains, Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. HAMKA, Jakarta

Diterima 28 Desember 2020, Disetujui 24 Maret 2022

Abstrak: Faktor penyebab terbanyak pada pasien diabetes melitus tipe 2 adalah resistensi insulin. Jarang diketahui sebagai tanaman obat yang berdasarkan penelitian sebelumnya terbukti menurunkan kadar kolesterol total, trigliserida, dan glukosa darah, namun belum diketahui dosis efektifnya pada tikus resistensi insulin. Sehingga perlu penelitian lanjutan untuk menentukan efek dan dosis. Tujuan riset ini yaitu menilai aktivitas ekstrak etanol 70% daun jarong dalam menurunkan kadar kolesterol total, trigliserida, glukosa darah, serta Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) tikus resistensi insulin. Sebanyak 28 ekor hewan uji (4 ekor tiap kelompok) dibagi dalam 7 macam perlakuan, terdiri dari kontrol normal (tidak diinduksi), kelompok negatif (suspensi Na CMC 0,5%), kelompok positif 1 (fenofibrat), kelompok positif 2 (metformin HCl), kelompok ekstrak dosis 250, 500, dan 750 mg/kgBB selama perlakuan 14 hari. Induksi resistensi insulin menggunakan streptozotocin. Kadar trigliserida, kolesterol total, glukosa darah, dan TTGO diukur menggunakan spektrofotometer klinikal. Analisis data dengan oneway ANOVA kemudian uji Tukey. Data menunjukkan ekstrak daun jarong dosis 750 mg/kgBB mampu menurunkan kadar kolesterol total, trigliserida, glukosa darah, dan TTGO dengan persentase penurunan berturut-turut 48,83%, 48,95%, dan 61,31%, serta pada TTGO nilai AUC terkecil yaitu 23.991 mg/dL per menit pada tikus resistensi insulin.

Kata kunci: *Achyranthes Aspera* Linn., kolesterol, glukosa darah, resistensi insulin.

Abstract: The most common causative factor in patients with type 2 diabetes is insulin resistance. *Achyranthes Aspera* Linn. is known as a medicinal plant which has been shown based on previous research to reduce total cholesterol, triglyceride, and blood glucose levels, but the effective dose is not yet known in insulin resistance rats. Further study is necessary to ensure the effect and also the dose. The purpose of the research was to determine the activity of the extract in reducing levels of total cholesterol, triglycerides, blood glucose, and OGTT in insulin resistance rats. 7 groups (each group consist of 4 animals) were divided, i.e. normal control (not induced), negative group (given with Na-CMC 0.5%), positive group 1 (fenofibrate), positive group 2 (metformin HCl), extract group dose 250, 500, and 750 mg / kg BW for 14 days of treatment. Induction of insulin resistance using streptozotocin. Total cholesterol, triglyceride, blood glucose, and OGTT levels were measured using a clinical spectrophotometer. Oneway ANOVA followed by the Tukey test were used to analyze the data. Data indicated that the third dose extract (750 mg/kg BW) could lower total cholesterol, triglycerides, blood glucose, and OGTT with the percentages of reduction of 48.83%, 48.95%, and 61.31%, respectively, and at OGTT the smallest AUC value was 23,991 mg/dL per minute.

Keywords: *Achyranthes Aspera* Linn., cholesterols, blood glucose, insulin resistance.

PENDAHULUAN

PREVALENSI penyakit jantung, hipertensi, dan diabetes melitus (DM) tipe 2 mengalami kenaikan signifikan sejak 2013 hingga 2018⁽¹⁾. Penyakit DM tipe 2, hipertensi, dan hiperlipidemia merupakan faktor risiko penyakit kardiovaskuler. Untuk pencegahan penyakit kardiovaskuler, perlu kesadaran tiap individu. Sebuah penelitian pada populasi Asia menunjukkan bahwa potensi ketidaksadaran risiko penyakit kardiovaskuler pada pasien DM tipe 2, hipertensi, dan hiperlipidemia adalah sebesar 30,7%, 43,1% and 40,9%. Rendahnya kesadaran pasien DM tipe 2 dan hiperlipidemia berkaitan dengan rendahnya kontrol penyakit sehingga menyebabkan risiko morbiditas dan mortalitas yang tinggi⁽²⁾.

Hiperlipidemia/ dislipidemia merupakan kondisi saat kolesterol total mengalami peningkatan lebih dari 200 mg/dl dan trigliserida melebihi 150 mg/dl dalam serum⁽³⁾. Faktor risiko penyebab terjadinya hiperlipidemia salah satunya adalah konsumsi makanan dengan pola diet tinggi lemak⁽⁴⁾. Dislipidemia dapat menyebabkan penyakit DM tipe 2, hal ini terjadi akibat dari peningkatan kadar lemak bebas dalam sirkulasi darah sehingga terjadi oksidasi lipid yang mengakibatkan penggunaan glukosa dalam otot terhambat sehingga glukosa dalam darah akan meningkat⁽⁵⁾. Sebaliknya, penyakit DM tipe 2 dapat berefek pada gangguan metabolisme lemak sehingga umumnya penderita DM tipe 2 juga mengalami dislipidemia, oleh karena itu kedua penyakit ini sangat berkaitan.

DM dikarakterisasi dengan adanya peningkatan kadar glukosa darah serta perubahan metabolisme lipid serta protein karena kurangnya produksi dan pengeluaran insulin, resistensi insulin, maupun akibat keduanya⁽⁶⁾. Pasien DM tidak cukup mampu memproduksi atau menggunakan insulin dengan baik dalam memproses makanan yang dikonsumsi, sehingga kadar glukosa darah yang tinggi menjadi masalah utama⁽⁷⁾. Resistensi insulin merupakan kondisi dimana jumlah insulin memadai namun kemampuannya untuk mengubah glukosa menjadi glikogen menjadi terbatas⁽⁸⁾.

Pemanfaatan bahan alam untuk mengatasi penyakit degeneratif seperti hiperlipidemia dan DM tipe 2 banyak dilakukan oleh masyarakat. Tanaman jarong (*Achyranthes aspera* Linn.) diketahui dapat dimanfaatkan untuk mengatasi hiperlipidemia dan diabetes. Tanaman obat merupakan bahan alami yang penting untuk pengembangan obat baru⁽⁹⁾. Penelitian pendahuluan tentang tanaman jarong mengemukakan bahwa daun jarong mengandung senyawa glikosida, triterpenoid, saponin, alkaloid, dan flavonoid serta

menunjukkan bahwa ekstrak daun jarong efektif menurunkan trigliserida dan kolesterol hewan uji yang diinduksi triton⁽¹⁰⁾. Penelitian lain menyebutkan bahwa biji tanaman jarong yang mengandung saponin secara signifikan menurunkan trigliserida, LDL, dan kolesterol total secara signifikan serta meningkatkan kadar HDL pada tikus model dislipidemia⁽¹¹⁾.

Riset yang dilakukan oleh Kamalakkannan dan Balakrishnan (2015) menunjukkan bahwa ekstrak air dosis 500 mg/kg daun *Achyranthes aspera* Linn mampu menurunkan glukosa darah dan level glukosilat hemoglobin secara signifikan pada tikus wistar albino yang diinduksi alloxan⁽¹²⁾. Pada penelitian potensi antidiabetes yang diinduksi STZ (Streptozotocin) ekstrak etanol 96% dosis 250 mg/kgBB daun *Achyranthes aspera* Linn. mampu menurunkan glukosa darah dengan persentase 22,6% selama 24 jam dan 26,7% penurunan glukosa darah selama 24 jam (dosis 500 mg/kgBB)⁽¹³⁾.

Kebaruan pada penelitian ini adalah hewan uji yang dikondisikan multipatologi (hiperkolesterol dan hiperglikemia) dan membuat model tikus resistensi insulin agar dapat mencerminkan kondisi nyata di lingkungan saat ini bahwa DM tipe 2 yang kebanyakan dialami oleh masyarakat Indonesia adalah akibat resistensi insulin. Permasalahan penelitian ini adalah belum diketahuinya dosis potensial dari daun jarong yang mampu menyebabkan penurunan kadar trigliserida, kolesterol total, TTGO (Tes Toleransi Glukosa Oral), dan glukosa darah tikus resistensi insulin.

Penelitian ini adalah riset lanjutan untuk dapat menentukan efek serta dosis daun *Achyranthes aspera* Linn. dalam menurunkan trigliserida, kolesterol total, TTGO, dan glukosa darah pada hewan uji dengan model resistensi insulin dengan pre-treatment pakan tinggi lemak dan STZ untuk menyebabkan hiperlipidemia dan diabetes melitus.

BAHAN DAN METODE

BAHAN. Bahan berupa daun jarong (*Achyranthes aspera* Linn.) (Balitro, Indonesia), etanol 70%, aquadest, aquadest panas, amoniak (Merck, Germany), larutan HCl 2N, H₂SO₄ pekat, buffer sitrat salin (asam sitrat, Na sitrat) (Nitra Kimia, Indonesia), gelatin (Merck, 10%, Germany), Na-CMC (PT. Brataco, 0,5%, Indonesia), pakan untuk diet tinggi lemak (pakan standar BR2 (Japfa Comfeed, Indonesia) (sebanyak 80%), lemak kambing (sebanyak 15%) dan kuning telur bebek (sebanyak 5%)), pereaksi dragendorf (Nitra Kimia, Indonesia), pereaksi Mayer, pereaksi Bouchardat, serbuk magnesium (Merck, Germany), ketamine (Combiphar, 50 mg/mL, Indonesia)

streptozotocin (Sangon Biotech, 99.09%, China), reagen kolesterol (Human Diagnostics Worldwide, Germany), reagen trigliserida, reagen glukosa (Human Diagnostics Worldwide, Germany), kapsul fenofibrat (Medikon, Fenofibrat 200 mg, Indonesia) dan tablet Metformin HCl 500 mg (Hexpharm Jaya, Indonesia).

METODE. Studi ini telah mendapat persetujuan etik (nomor: KET-671/UN2.F1/ETIK/PPM.00.02/2019) yang diterbitkan oleh (Fakultas Kedokteran (FK) Universitas Indonesia).

Penyiapan Hewan. Hewan yang diuji yaitu tikus galur Sprague Dawley, jenis kelamin jantan dan kisaran umur 3-4 bulan serta berat berkisar 150-200 gram sejumlah 28 ekor (7 kelompok), terdiri dari kelompok normal, kontrol negatif (diet tinggi lemak dan Na-CMC 0,5% serta diinduksi STZ 30 mg/kgBB), kontrol positif fenofibrat, kontrol positif metformin HCl, dan tiga kelompok perlakuan (dosis 250, 500, dan 750 mg/kgBB)..

Pembuatan Ekstrak Daun Jarong (Metode Maserasi). Proses maserasi diulang sekurang-kurangnya 2 kali menggunakan pelarut etanol 70% dengan jumlah yang sama. Lalu total hasil maserasi dijadikan satu selanjutnya diuapkan menggunakan *vacuum rotary evaporator* (Senco, R206D – China) pada tekanan rendah dan temperatur $\pm 50^{\circ}\text{C}$ lalu dilanjutkan dengan penguapan di *waterbath* (Lokal, H-WBE-8L *digital Thermostat Water Bath*), pada temperatur 50°C hingga didapatkan ekstrak kental. Ekstrak kemudian dihitung rendemennya.

Skrining Fitokimia dan Pemeriksaan Mutu Ekstrak. Pemeriksaan yang dilakukan adalah pemeriksaan organoleptik, penetapan kadar air, dan penapisan fitokimia (identifikasi alkaloid, flavonoid, saponin, tannin, triterpenoid atau steroid).

Pembuatan Pakan Induksi Diet Tinggi Lemak. Pakan merupakan campuran 80% pakan standar, 15% lemak dari hewan kambing, serta 5% bagian kuning dari telur bebek. Konsumsi makanan harian maksimum per hewan uji adalah 20 g. Pakan diberikan pada hewan uji selama 28 hari⁽¹⁴⁾.

Pembuatan Larutan Streptozotocin (STZ). STZ 300 mg dilarutkan dalam 30 ml *buffer* sitrat hingga pH 4,5. STZ diinduksikan secara intraperitoneal (i.p). Dosis STZ yaitu 30 mg/kg BB.

Pembuatan Larutan Suspensi Fenofibrat. Dosis fenofibrat untuk tikus yaitu 20,54 mg/kg yang dilarutkan menggunakan suspensi larutan Na-CMC 0,5% sejumlah 5 mL.

Pembuatan Larutan Suspensi Metformin HCl. Metformin HCl yang digunakan adalah dosis 51,37 mg/kg yang dilarutkan menggunakan Na CMC 0,5% hingga 5 mL.

Induksi Hiperkolesterol dan Induksi Resistensi Insulin. Segera setelah aklimatisasi, hewan uji diberikan pakan tinggi lemak kecuali pada kelompok normal selama 28 hari (hari ke-42) lalu dipuaskan kurang lebih selama 16 jam, kemudian diinjeksi secara intraperitoneal menggunakan STZ dosis 30 mg/kg (dosis rendah).

Pengujian Ekstrak. Tiga hari (hari ke- 46) setelah diinjeksi STZ, hewan uji diukur glukosa darah puasa, kolesterol total dan trigliserida. Lalu perlakuan 14 hari sesuai dengan kelompoknya secara oral. Pengambilan darah selanjutnya dilakukan pasca perlakuan (hari ke-61). Setelah 30 menit pengambilan darah, tikus diberikan larutan glukosa untuk pemeriksaan TTGO, kemudian dilakukan pengambilan darah berulang di menit ke 30, 60, 90 dan 120.

Pengukuran Kolesterol Total (KT), Trigliserida dan Glukosa Darah. Pengukuran dilakukan dengan cara mencampurkan serum sejumlah 10 μL , lalu ditambahkan reagen enzim (kit) kolesterol, trigliserida dan glukosa sejumlah 1000 μl , kemudian campuran dihomogenkan dengan menggunakan *vortex mixer* (Gemmy, VM 300 – Taiwan), lalu diinkubasi sepuluh menit menggunakan temperatur antara $20\text{-}25^{\circ}\text{C}$ (atau 5 menit dengan temperatur 37°C), lalu ditentukan kadarnya menggunakan spektrofotometer klinikal Varta-506 (ELITechGroup, Microlab 300 - The Netherlands).

Penentuan Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO). Sampel darah diambil dari sinus orbitalis. Data ini dianggap sebagai kadar glukosa darah permulaan (awal) (T0). Hewan uji lalu diberi bahan uji secara per oral. 30 menit selanjutnya tikus diberikan glukosa dalam bentuk larutan dengan dosis 2 g/kg (po). Pengukuran kadar glukosa darah berulang saat menit ke-30, 60, 90, serta 120⁽¹⁵⁾.

Analisis data. Hasil berupa data penurunan trigliserida, kolesterol total, glukosa darah, dan TTGO. Penurunan kadar dihitung dengan selisih kadar hari ke 14 setelah perlakuan dengan kadar awal sebelum perlakuan dibagi kadar awal sebelum perlakuan lalu dikalikan 100%, kemudian dirata-rata dalam setiap kelompok. Analisis dilanjutkan menggunakan uji OneWay ANOVA ($\alpha = 0.05$). Kemudian diteruskan uji Tukey jika terdapat perbedaan yang signifikan, agar dapat diketahui adanya kelompok yang berbeda bermakna diantara semua kelompok perlakuan. SPSS 24.0 digunakan untuk pengolahan data yang telah didapatkan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Ekstraksi Daun Jarong. Daun jarong segar yang digunakan sebanyak 4 kg. Setelah dikeringkan,

berat daun jarong menjadi 1,2 kg. Penyerbukan daun dengan ayakan no.40 menghasilkan serbuk seberat 844g. Hasil maserasi sebanyak 16,5 L. Hasil pemekatan diperoleh ekstrak kental 234,1093g dengan rendemen 27,73%.

Hasil Karakteristik Mutu. Hasil Organoleptis.

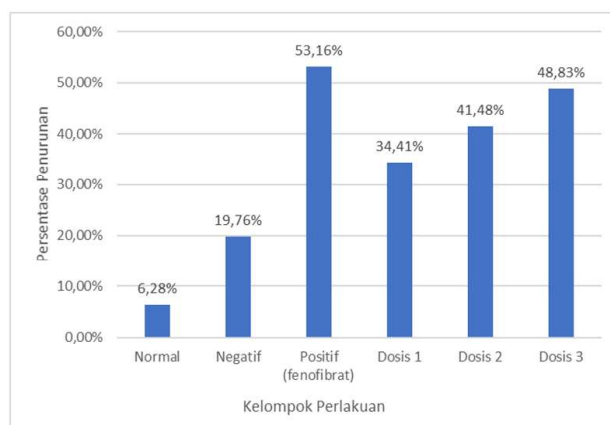
Ekstrak etanol daun jarong berbentuk kental, dengan bau khas, rasa pahit, dan warna coklat kehitaman.

Hasil Kadar Air. Hasil kadar air yang diperoleh sebesar 6,75% (memenuhi persyaratan mutu).

Hasil Uji Skrining Fitokimia. Hasil skrining fitokimia ekstrak etanol 70% daun jarong yang diperoleh menunjukkan hasil: (1) positif alkaloid (endapan dengan warna merah kecoklatan menggunakan reagen *Dragendorff* dan endapan berwarna coklat menggunakan reagen *Bouchardat*); (2) positif flavonoid (perubahan warna merah tua atau jingga setelah pemberian logam Mg dan HCl); (3) positif saponin (terbentuknya buih yang stabil setelah pemberian HCl 2N); (4) positif tanin (warna berubah menjadi hijau kehitaman dengan pereaksi $FeCl_3$) dan (5) positif terpenoid (warna merah muda setelah pemberian eter, AAA, dan H_2SO_4)^(16,17). Adanya kandungan alkaloid, flavonoid, saponin, tannin, dan terpenoid menguatkan bahwa daun jarong berpotensi memiliki efek antihiperlipidemia dan antidiabetes melitus

Hasil Uji Aktivitas Ekstrak Dalam Menurunkan Kadar Trigliserida, Kolesterol Total, TTGO dan Glukosa Darah. Penelitian ini menggunakan STZ dosis rendah. Pada dosis rendah, STZ bekerja dengan mengganggu aksi dan sekresi insulin pada reseptor insulin yang menyebabkan resistensi sehingga akan membuat kondisi DM tipe 2, sedangkan pada dosis tinggi akan membuat rusaknya sel- β pankreas sehingga kondisi yang dihasilkan adalah DM tipe 1⁽¹⁸⁾. Gambar 1 menunjukkan aktivitas ekstrak etanol 70% dan jarong dalam menurunkan kadar kolesterol total.

Gambar 1 menunjukkan peningkatan rata-rata penurunan kolesterol total (persen) dengan adanya peningkatan dosis sediaan uji. Penurunan kadar



Gambar 1. Rata-rata penurunan kolesterol total.

kolesterol total terbesar yaitu pada kontrol positif (fenofibrat) lalu diikuti oleh ekstrak dosis ketiga (ekstrak daun jarong dosis 750 mg/kgBB) dengan nilai berturut-turut sebesar 53,16% dan 48,83%. Ekstrak dosis 250 dan 500 mg/kgBB mampu menurunkan kolesterol total namun tidak sebaik pada dosis 750 mg/kgBB. Hal ini kemungkinan terkait dengan kandungan ekstrak pada dosis 750 mg/kgBB yang lebih banyak dibandingkan pada dosis lain. Penurunan kadar kolesterol juga terjadi pada kelompok negatif. Hal ini disebabkan karena hewan uji sudah tidak diberikan pakan tinggi lemak sehingga hewan uji tetap turun kadar kolesterol total darah walau tanpa diberikan sediaan uji.

Uji statistik (ANOVA) terhadap penurunan kolesterol total ditunjukkan dalam tabel 1. Hasil uji membuktikan $P=0,001$ ($P<0,05$), yang bermakna ada pengaruh perlakuan pada penurunan kolesterol total pada masing-masing kelompok. Artinya, ekstrak dosis 1, 2, dan 3 memiliki potensi menurunkan kadar kolesterol total. Pada uji Tukey terdapat perbedaan bermakna ($Sig.<0,05$) pada tiap kelompok. Dosis terbaik yang mampu menurunkan kadar kolesterol total adalah ekstrak dosis 3, dibandingkan dengan ekstrak dosis 1 dan 2, namun tidak sebaik kontrol positif (fenofibrat).

Tabel 1. Efek ekstrak terhadap kolesterol total.

No	Kelompok	Kolesterol total (mg/dL) (Rata-rata \pm SD)		
		Awal	Akhir	% Penurunan
1	Normal	130,5 \pm 3,109	122,5 \pm 16,176	6,28% \pm 0,105*
2	Negatif	277 \pm 8,165	222,25 \pm 5,737	19,76% \pm 0,006*
3	Positif (Fenofibrat)	285,5 \pm 5,446	133,75 \pm 5,737	53,16% \pm 0,014*
4	Dosis 1	234 \pm 7,438	153,5 \pm 5,686	34,41% \pm 0,006*
5	Dosis 2	261 \pm 10,295	152,75 \pm 6,849	41,48% \pm 0,010*
6	Dosis 3	271 \pm 13,391	138,75 \pm 8,995	48,83% \pm 0,008*

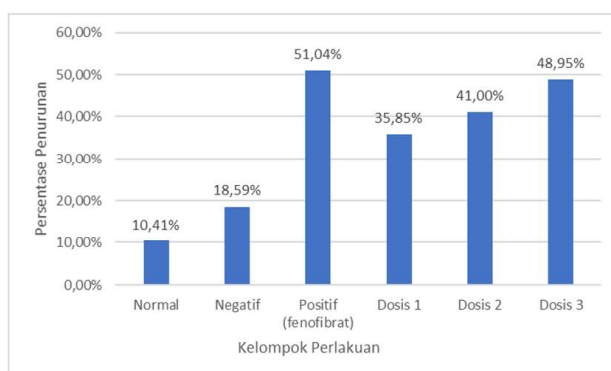
Keterangan : n=4, angka yang tercantum merupakan rata-rata \pm standar deviasi.

*terdapat perbedaan bermakna antar tiap-tiap kelompok perlakuan ($P<0,05$).

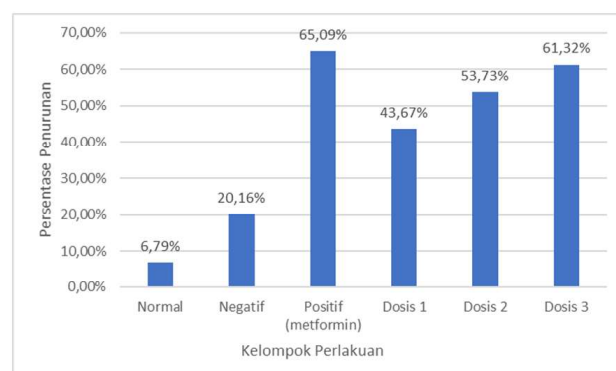
Penurunan kadar trigliserida ditunjukkan pada gambar 2. Peningkatan persentase penurunan kadar trigliserida terjadi seiring peningkatan dosis sediaan uji. Penurunan kadar trigliserida terbesar yaitu pada kelompok positif (fenofibrat) lalu diikuti oleh ekstrak dosis ketiga (ekstrak daun jarong dosis 750 mg/kgBB) dengan nilai berturut-turut sebesar 51,04% dan 48,94%. Ekstrak daun jarong dosis 1 dan 2 mampu menurunkan trigliserida meskipun tidak setara dengan dosis 3. Penurunan kadar trigliserida juga terjadi pada kelompok negatif karena hewan uji sudah tidak diberikan pakan tinggi lemak sehingga hewan uji tetap turun kadar trigliserida darah walau tanpa diberikan sediaan uji.

Uji statistik (ANOVA) pada penurunan kadar trigliserida darah ditunjukkan dalam tabel 2. Uji ANOVA terhadap penurunan kadar trigliserida didapatkan $P=0,001$, artinya ada pengaruh perlakuan pada penurunan kadar trigliserida dari masing-masing kelompok. Hal ini menunjukkan ekstrak dosis 1, 2, dan 3 memiliki potensi menurunkan kadar trigliserida.

Uji Tukey menunjukkan penurunan kadar trigliserida antara kelompok ekstrak dosis 3 (750 mg/kg) dan positif (fenofibrat) tidak terdapat perbedaan bermakna ($P=0,163$) ($P>0,05$). Dengan kata lain, daun jarong dosis 3 mempunyai aktivitas yang hampir sama bila dibandingkan dengan fenofibrat sebagai anti hipertrigliseridemia.



Gambar 2. Rata-rata penurunan trigliserida.



Gambar 3. Rata-rata penurunan glukosa darah puasa.

Penurunan glukosa darah ditunjukkan dalam gambar 3. Penurunan glukosa darah meningkat dengan adanya peningkatan dosis sediaan uji. Ekstrak etanol daun jarong 70% dosis 3 mampu menurunkan glukosa darah lebih baik dibanding dosis 1 dan 2, namun lebih rendah dibandingkan dengan kontrol positif (metformin).

Penurunan juga terjadi pada kelompok negatif karena hewan uji sudah tidak diberikan pakan tinggi lemak sehingga asam lemak bebas di dalam darah dapat menurun dan mengakibatkan sensitivitas insulin dapat meningkat kembali, sehingga insulin dapat memasukkan glukosa ke dalam jaringan, sehingga hewan uji tetap turun kadar glukosa darah walau tanpa diberikan sediaan uji.

Pada kelompok normal dalam penelitian ini terjadi penurunan, baik pada kadar kolesterol total (6,28%), trigliserida (10,41%), glukosa darah (6,78%), maupun AUC (19.095 mg/dL per menit). Kemungkinan penyebabnya adalah aktivitas fisik yang dilakukan oleh hewan uji selama perlakuan di dalam kandang. Banyaknya aktivitas fisik seperti berlarian dalam kandang dapat mengontrol kadar lipid dan glukosa darah. Aktivitas fisik menyebabkan lipid dan glukosa diubah menjadi energi, sehingga kadar lipid dan glukosa dalam darah akan berkurang⁽¹⁹⁾.

Tabel 2. Efek ekstrak terhadap trigliserida.

No	Kelompok	Trigliserida (mg/dL) (Rata-rata ± SD)		
		Awal	Akhir	% Penurunan
1	Normal	132,25 ± 4,349	118,25 ± 10,626	10,41% ± 0,101*
2	Negatif	275,5 ± 13,404	224,25 ± 10,935	18,59% ± 0,015*
3	Positif (Fenofibrat)	248,75 ± 12,365	121,75 ± 5,500	51,04% ± 0,006
4	Dosis 1	260 ± 5,944	166,75 ± 2,500	35,85% ± 0,007*
5	Dosis 2	245,75 ± 7,274	145 ± 6,055	41,00% ± 0,014*
6	Dosis 3	253,25 ± 18,391	129,25 ± 9,358	48,95% ± 0,014

Keterangan : n=4, angka yang tercantum merupakan rata-rata ± standar deviasi.

* terdapat perbedaan bermakna antar tiap-tiap kelompok perlakuan ($P < 0,05$).

Tabel 3. Efek ekstrak terhadap glukosa darah puasa.

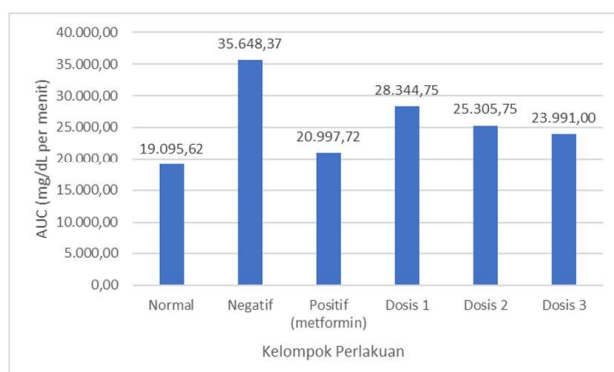
No	Kelompok	Glukosa darah puasa (mg/dL) (Rata-rata ± SD)		
		Awal	Akhir	% Penurunan
1	Normal	110,5 ± 6,8068	102,75 ± 6,2915	6,79% ± 0,0720*
2	Negatif	298,5 ± 10,2143	238,25 ± 6,1846	20,16% ± 0,0152*
3	Positif (metformin)	312,25 ± 3,3040	109 ± 2,4494	65,09% ± 0,0052*
4	Dosis 1	287,5 ± 10,7857	162 ± 8,7559	43,67% ± 0,0163*
5	Dosis 2	283,75 ± 11,4418	131,25 ± 5,7951	53,73% ± 0,0141*
6	Dosis 3	304 ± 15,9164	117,5 ± 5,8022	61,32% ± 0,0166*

Keterangan : n=4, angka yang tercantum merupakan rata-rata ± standar deviasi.

* terdapat perbedaan bermakna antar tiap-tiap kelompok perlakuan ($P < 0,05$).

Tabel 3 menunjukkan hasil uji ANOVA pada parameter penurunan glukosa darah. Hasil yang diperoleh yaitu $P=0,001$, artinya terdapat pengaruh perlakuan terhadap penurunan glukosa darah puasa pada tiap kelompok. Artinya, ekstrak dosis 250, 500, dan 750 mg/kg memiliki potensi sebagai penurun kadar glukosa darah. Uji Tukey menunjukkan ekstrak dosis 750 mg/kg memiliki potensi dalam menurunkan glukosa darah puasa yang lebih baik daripada dosis lainnya, namun tidak sebaik kontrol positif yaitu metformin HCl. Penurunan glukosa darah puasa dosis 750 mg/kg yaitu 61,31% sedangkan kontrol positif (metformin) sebesar 65,09%.

Pada TTGO, data yang diperoleh dihitung nilai luasan area di bawah kurva selanjutnya dilakukan uji statistik. Hasil secara lengkap ditunjukkan pada gambar 4. Nilai AUC terkecil kedua setelah kontrol normal yaitu pada kelompok positif (metformin) yaitu dengan nilai AUC 20.997,72 mg/dL per menit yang berarti pemberian kontrol positif metformin dapat menurunkan kadar glukosa darah. Kelompok negatif mempunyai nilai AUC terbesar yaitu 35.648,37 mg/dL per menit yang menandakan masih terjadi gangguan pengendalian glukosa darah. Dari ketiga ekstrak, ekstrak ke 3 dengan dosis 750 mg/kgBB mempunyai nilai AUC yang mendekati nilai AUC kelompok positif (metformin).

**Gambar 4. Histogram AUC glukosa darah.**

Data hasil uji statistik (ANOVA) AUC glukosa darah ditunjukkan pada tabel 4. Uji ANOVA satu arah pada rata-rata AUC glukosa darah diperoleh $P=0,001$, artinya terdapat pengaruh perlakuan terhadap penurunan glukosa darah pada tiap kelompok yang diberikan perlakuan. Hal ini membuktikan bahwasanya potensi penurunan glukosa darah dimiliki oleh ekstrak dosis 1, 2, dan 3.

Tabel 4. Rata-rata AUC glukosa darah.

Perlakuan	n	Rerata ± SD (mg/dL per menit)
Kelompok normal	4	19.095,62 ± 334,7865*
Kelompok negatif	4	35.648,37 ± 1087,3932*
Kelompok positif (metformin)	4	20.997,72 ± 400,5225*
Kelompok dosis 1	4	28.344,75 ± 494,7705*
Kelompok dosis 2	4	25.305,75 ± 617,9367*
Kelompok dosis 3	4	23.991,00 ± 971,9537*

Keterangan : angka yang tercantum merupakan rata-rata ± standar deviasi. * terdapat perbedaan bermakna antar tiap-tiap kelompok perlakuan ($P < 0,05$).

Uji Tukey menunjukkan adanya perbedaan bermakna ($\text{Sig.} < 0,05$) pada tiap perlakuan. Ekstrak dosis 3 (750 mg/kg) adalah dosis terbaik dalam hal TTGO jika dibandingkan dengan ekstrak dosis 1 dan 2, namun tidak sebaik kontrol positif (metformin). Nilai AUC dosis 3 yaitu 23.991 mg/dL sedangkan kelompok positif (metformin) sebesar 20.997,73 mg/dL.

Mekanisme daun jarong dalam menurunkan kadar trigliserida dan kolesterol total diduga dengan cara mengurangi penyerapan kolesterol eksogen dan meningkatkan konversi kolesterol endogen menjadi asam empedu (meningkatkan ekskresi asam empedu) dan menghambat biosintesis kolesterol^(10,20,21). Penelitian lain menjelaskan bahwa mekanisme daun jarong dalam menurunkan kadar trigliserida adalah melalui peningkatan aktivitas lipase yang menghidrolisis trigliserida dalam kondisi normal atau peningkatan ekskresi trigliserida melalui feses⁽¹¹⁾.

Efek penurunan glukosa darah dari daun jarong diduga dengan mekanisme kerja penghambatan absorpsi glukosa di usus dan peningkatan pengambilan glukosa di darah⁽²²⁾. Berdasarkan hasil penelitian pendahuluan, daun jarong bekerja dengan meningkatkan aktivitas enzim glukokinase di hati, sehingga dapat menstimulasi sekresi insulin yang menyebabkan penurunan kadar glukosa darah yang besar⁽¹²⁾.

Studi baru mengungkapkan bahwa teh herbal *Achyranthes aspera* Linn. yang terdiri dari bagian batang, daun, dan bunga tanaman jarong (mengandung alkaloid, tannin, fenolik, saponin, flavonoid, fitosterol, dan glikosida jantung) mampu menurunkan kadar glukosa darah serta trigliserida secara signifikan, namun tidak demikian halnya dalam menurunkan kadar kolesterol total (efek tidak bermakna) pada hewan uji yang diinduksi aloksan. Efek penurunan terbesar didapatkan dari dosis teh sebesar 3 g/100mL⁽²³⁾. Hasil penelitian tersebut cukup selaras dengan penelitian yang dilakukan bahwa daun jarong memiliki efek utama yaitu penurunan trigliserida dan glukosa darah.

SIMPULAN

Daun jarong (dalam bentuk ekstrak) memiliki aktivitas dalam menurunkan kadar trigliserida, kolesterol total, glukosa darah, serta TTGO pada hewan uji DM akibat resistensi insulin. Dosis efektif yang mempunyai persentase penurunan terbesar yaitu dosis 3 (750 mg/kgBB). Persentase penurunan kolesterol total, trigliserida, dan glukosa darah terbaik adalah dosis 750 mg/kgBB dengan persentase penurunan berturut-turut 48,83%, 48,95%, dan 61,31%, serta pada TTGO nilai AUC terkecil yaitu 23.991 mg/dL per menit.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti menyampaikan terima kasih untuk LEMLITBANG UHAMKA atas pendanaan penelitian ini (nomor kontrak penelitian: 694/F.03.07/2019).

DAFTAR PUSTAKA

1. Riskesdas. Hasil Utama Riskesdas Penyakit Tidak Menular 2018. Has Utama Riskesdas Penyakit Tidak Menular. 2018;8.
2. Man REK, Gan AHW, Fenwick EK, Gan ATL, Gupta P, Sabanayagam C, et al. Prevalence, determinants and association of unawareness of diabetes, hypertension and hypercholesterolemia with poor disease control in a multi-ethnic Asian population without cardiovascular disease. *Popul Health Metr.* 2019;17(1):1–10.
3. DiPiro JT, Wells BG, Schwinghammer TL, DiPiro C V. *Pharmacotherapy Handbook.* 9th ed. United States of America: McGraw-Hill Education Companies; 2015. 66, 72–74, 161–175 p.
4. Price S., Willson LM. *Patofisiologi: Konsep Klinis Proses Penyakit Kronis.* Jakarta: Buku Kedokteran EGC; 2005.
5. Purwandari H. Hubungan Obesitas Dengan Kadar Gula Darah pada Karyawan Di RS Tingkat IV Madiun. *Efektor.* 2014;1(25):65–72.
6. Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach.* 2017. 762–826 p.
7. Kemenkes RI. *Riset Kesehatan Dasar 2013.* Jakarta: Balitbang Kemenkes RI; 2013.
8. Wang X, Yu C, Zhang B, Wang Y. The Injurious Effects of Hyperinsulinism on Blood Vessels. *Cell Biochemistry and Biophysics.* 2014.
9. Yuan H, Ma Q, Ye L, Piao G. The traditional medicine and modern medicine from natural products. *Molecules.* 2016;21(5).
10. Sarvesh CN, Fernandes J. Evaluation of antihyperlipidemic activity of leaves of *Achyranthes aspera* Linn. Using hyperlipidemic rats. *Asian J Pharm Clin Res.* 2017;10(4):211–5.
11. Khan N, Akhtar MS, Khan BA, De Andrade Braga V, Reich A. Antiobesity, hypolipidemic, antioxidant and hepatoprotective effects of *Achyranthes aspera* seed saponins in high cholesterol fed albino rats. *Arch Med Sci.* 2015;11(6):1261–71.
12. Kamalakkannan K, Balakrishnan V. Studies on the effect of antidiabetic activity of *Achyranthes aspera* L. on alloxan induced wistar rats. *Int J Pharm Pharm Sci.* 2015;7(9):61–4.
13. Lakshmi V, Mahdi AA, Mishra V, Agarwal SK. Biopharmaceutics and Therapeutic Challenges Antidiabetic Potential of *Achyranthes Aspera* Leaves in Rats. 2018;1(1):1–3.
14. Tatto D, Dewi NP, Tibe F. Efek Antihiperkolesterol dan Antihiperglisemik Ekstrak Daun Ceremai (*Phyllanthus acidus* (L.) Skeels) pada Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Hiperkolesterol Diabetes. *Galen J Pharm.* 2017;3(2):157–64.
15. Purnomo Y. Potensi toleransi oral glukosa ekstrak biji kedelai (*Glycine max*), rimpang jahe (*Zingiber officinale*) dan kombinasinya pada tikus model diabetes. *eJKI.* 2018;7(1):45–50.
16. Hanani E. *Analisis Fitokimia.* Egc. Jakarta: Buku Kedokteran EGC; 2015.
17. Harborne JB. *Metode Fitokimia : Penuntun Cara Modern Menganalisa Tumbuhan.* Bandung: ITB; 1987.
18. Firdaus, Rimbawan, Marliyanti, S A, Roosita K. Model Tikus Diabetes yang Diinduksi Streptozotocin-Sukrosa untuk Pendekatan Penelitian Diabetes Gestasional. *J MKMI.* 2016;12(1):29–34.
19. Betteng R. Analisis Faktor Resiko Penyebab Terjadinya Diabetes Melitus Tipe 2 Pada Wanita Usia Produktif Dipuskesmas Wawonasa. *J e-Biomedik.* 2014;2(2).

20. Krishnakumari S, Priya K. Hypolipidemic Efficacy of *Achyranthes aspera* on Lipid Profile in Sesame oil fed Rats. *Anc Sci Life*. 2006;25(3–4):49–56.
21. Lakshmi V, Agarwal S, Mahdi A, Khanna A. Steroidal saponin from *Chlorophytum nimonii* (Grah) with lipid-lowering and antioxidant activity. *Chronicles Young Sci*. 2012;3(3):227.
22. Kumar A, Gnananath K, Gande S, Goud E, Rajesh P, Nagarjuna S. Anti-diabetic Activity of Ethanolic Extract of *Achyranthes aspera* Leaves in Streptozotocin induced diabetic rats. *J Pharm Res*. 2011;4(June):3124–5.
23. Njideka BE, Nwankwo AET, Ugochukwu NT. Use of *Achyranthes aspera* Linn tea as antidiabetic and hypolipidemic herbal tea. *Int J Heal Sci Res*. 2019;9(2):32–8.