

**AKTIVITAS ANTIDIABETES FRAKSI n-HEKSAN EKSTRAK ETANOL DAUN
LENGLENGAN (*Leucas lavandulifolia* JE. Smith) PADA TIKUS DM TIPE-2 YANG
MENGALAMI RESISTENSI INSULIN****Yance Anas¹⁾, Risha Fillah Fithria¹⁾, Maulita Cut Nuria²⁾, Amprih Martha P.L¹⁾, Agung
Endro Nugroho³⁾, Puji Astuti⁴⁾**¹⁾Bagian Farmakologi dan Farmasi Klinik Fakultas Farmasi Universitas Wahid Hasyim Semarang²⁾Bagian Biologi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Wahid Hasyim Semarang³⁾Bagian Farmakologi dan Farmasi Klinik Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta⁴⁾Bagian Biologi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta

yance.apt@gmail.com

ABSTRACT

This study is an effort to discover new anti-diabetic compounds from natural products in the type-2 diabetes mellitus treatment. The purpose of this study was to determine the potential of n-hexane fraction (FHDL) from lenglengan leaf ethanol extract as an antidiabetic in insulin resistance type-2 diabetic Rat. Insulin resistance was induced by administration of long-acting insulin (Lantus[®]) 1.80 IU.Kg BW⁻¹.day⁻¹ for 14 days. Insulin resistance rats tested by using parameter fasting blood glucose (FBG), before and after treatment of long-acting insulin. Rat has to type-2 diabetes due to insulin resistance when FBG on day 18 exceeded 85 mg.dL⁻¹. Test results show the animal had insulin resistant. Rat with the insulin resistance is divided into five treatment groups consisting of one group of diabetic control (treats with CMC-Na 0.5%, 25 mL.Kg BW⁻¹.day⁻¹), three dose groups of FHDL (62.5; 125 and 250) mg.Kg BW⁻¹.day⁻¹ and a positive control group (treats with metformin 150 mg.Kg BW⁻¹.day⁻¹). FHDL and metformin 150 mg.Kg BW⁻¹.day⁻¹ were administered once daily for 14 days. FBG data, before and after treatments were compared. FBG assay is using a reagent kit. The results showed that FHDL (125 and 250) mg.Kg BW⁻¹.day⁻¹ and metformin 150 mg.Kg BW⁻¹.day⁻¹ are shown to have antidiabetic effects in insulin resistance type-2 diabetic rat. FHDL 250 mg.Kg⁻¹.day⁻¹ antidiabetic effect (25.87%) is equivalent to metformin 150 mg.Kg BW⁻¹.day⁻¹ (21.50) (p>0.05). The results of this research can proceed to find the novel antidiabetic compound from the lenglengan leaf ethanol extracts.

Key words : n-Hexane fraction, Lenglengan extract, Anti-diabetic effects, Insulin resistance, Type-2 diabetic rats.

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit yang menjadi penyebab kematian nomor empat di dunia (Akinci, *et.al.*, 2008). DM adalah kelompok penyakit gangguan metabolik yang ditandai dengan keadaan tingginya kadar glukosa darah (hiperglikemik) dan dapat mengakibatkan komplikasi yang berbeda-beda pada setiap orang. Beberapa komplikasi tersebut diantaranya adalah arteriosklerosis prematur dan gangguan pada pembuluh darah kecil yang dapat berkembang menjadi retinopati dan kebutaan. Komplikasi lainnya dapat berupa nefropati yang dapat mengakibatkan gagal ginjal. Selain itu, komplikasi yang

sering muncul adalah neuropati perifer yang merupakan faktor resiko ulcer dan amputasi (Poretsky, 2009).

Selama abad ke-21, angka kejadian diabetes mellitus (DM) di dunia mengalami peningkatan yang pesat (Nicholson dan Hall, 2011). Pada tahun 2008, Federasi Diabetes Internasional (IDF) menyatakan bahwa 246 juta orang dewasa di seluruh dunia telah mengalami DM dan angka ini diperkirakan akan terus meningkat hingga mencapai 380 juta orang pada tahun 2025 (Editorial, 2008). Sampai akhir tahun 2011, penderita DM mencapai 366 juta orang dengan angka kematian sebesar 4,6 juta jiwa. IDF juga memperkirakan bahwa jumlah penderita DM

akan terus meningkat sampai 552 juta orang dan sebanyak 439 juta diantaranya adalah penderita DM tipe-2 pada tahun 2030 (IDF, 2011). Peningkatan jumlah penderita DM ini berasal dari bertambahnya jumlah pasien DM tipe-2 yang baru terdiagnosa sebagai konsekuensi dari meningkatnya jumlah orang yang mengalami obesitas, populasi yang berusia lanjut dan kurang berolahraga (Matthews dan Matthews, 2011). Peningkatan jumlah pasien DM tipe-2 terjadi pada setiap negara, terutama pada negara yang 80% masyarakatnya hidup dengan tingkat penghasilan rendah sampai sedang (IDF, 2011), termasuk di Indonesia.

Patofisiologi DM tipe-2 ditandai dengan terjadinya resistensi insulin pada jaringan tubuh dan atau adanya gangguan/abnormalitas sekresi insulin dari sel β pulau langerhans pankreas (Thevenod, 2008). Dua patologi ini sering terjadi bersamaan pada pasien DM tipe-2 sehingga penyebab utama dari tingginya kadar glukosa darah pada pasien sulit ditentukan. Abnormalitas sekresi insulin dan resistensi insulin juga dapat disebabkan oleh beberapa gangguan lainnya seperti penyakit hepar, gangguan ginjal, hormon glukokortikoid, hormon pertumbuhan seperti tiroid sehingga DM tipe-2 bisa merupakan akibat dari penyakit lainnya (Poretsky, 2009).

Resistensi insulin adalah suatu keadaan dimana insulin yang disekresikan oleh sel β -pankreas tidak mampu menghasilkan efek biologis yang diharapkan pada berbagai jaringan tubuh manusia (Wang, *et.al.*, 2013), terutama dalam memerentari *uptake*-glukosa ke dalam otot skletal, jaringan adiposa, hepar dan ginjal (Rett, *et.al.*, 1999). Berbagai laporan penelitian menyimpulkan bahwa resistensi insulin mengawali perkembangan keadaan hiperglikemik pada orang-orang yang mengalami DM tipe-2 (Mudaliar, *et.al.*, 2001; Andul-Ghani dan DeFronzo, 2010; Choi dan Kim, 2010; Wang, *et.al.*, 2013).

Sampai saat ini, pengobatan DM tipe-2 masih dianggap kurang efektif oleh sebagian kalangan medis. Hal ini ditandai dengan masih tingginya angka kesakitan dan kematian, serta rendahnya kualitas hidup

pasien yang telah menjalani terapi dengan antidiabetes yang ada (Roglic dan Unwin, 2009). Oleh karena itu, kegiatan penelitian dalam penemuan obat baru untuk terapi DM tipe-2 akan terus dilakukan sampai didapatkan obat baru yang terbukti lebih efektif secara klinik dalam memelihara kadar glukosa darah pasien. Obat baru tersebut juga harus memiliki efek samping yang relatif ringan jika dibandingkan dengan obat yang telah ada saat ini. Di Indonesia dan berbagai negara berkembang lainnya, penemuan obat baru dimulai dari mengidentifikasi efek antidiabetes beberapa obat tradisional yang telah digunakan masyarakat secara empiris untuk mengobati DM tipe-2. Salah satu tanaman yang sedang dikembangkan adalah daun lenggeng (*Leucas lavandulifolia* JE. Smith).

Penelitian ini merupakan salah satu usaha dalam penemuan obat baru yang berasal dari bahan alam untuk pengobatan DM tipe-2. Lenggeng merupakan salah satu rumput liar yang dipercaya dan telah digunakan secara tradisional oleh masyarakat dalam pengobatan DM (Makhija, *et.al.*, 2011). Tujuan umum dari rangkaian penelitian ini adalah menemukan beberapa senyawa baru dari daun lenggeng (*Leucas lavandulaefolia* JE. Smith) yang dapat digunakan sebagai alternatif antidiabetes baru dalam pengobatan DM tipe-2.

Penelitian pendahuluan yang telah dilakukan menyimpulkan bahwa ekstrak etanol daun lenggeng mampu menurunkan kadar glukosa darah pada tikus galur Wistar yang dibebani glukosa berlebih. Ekstrak etanol daun lenggeng 250 mg/KgBB memiliki efek hipoglikemik sebesar 45% (Bhoja, 2009), sehingga ekstrak ini memiliki prospek yang baik untuk dikembangkan lebih lanjut. Dalam penelitian ini, ekstrak etanol daun lenggeng difraksinasi dengan menggunakan pelarut n-heksan untuk menghasilkan fraksi n-heksan daun lenggeng (FHDL) sehingga kandungan senyawa aktif yang terkandung di dalamnya akan lebih spesifik. Selanjutnya, aktivitas antidiabetes FHDL diuji dengan menggunakan model hewan percobaan DM tipe-2 yang mengalami resistensi insulin

karena pemberian insulin kerja panjang selama 14 hari (Anas, *et.al.*, 2012).

METODE

Bahan Penelitian. Daun lenggengan diperoleh dari daerah Kecamatan Pathuk, Gunung Kidul D.I. Yogyakarta. Cairan penyari yang digunakan untuk ekstraksi dan fraksinasi adalah etanol 70% dan n-heksan kualitas teknis yang diperoleh dari PT. Bratachem Tbk. Hewan uji yang digunakan adalah tikus jantan galur Wistar, umur 2-3 bulan dengan berat badan 200-250 gram (Laboratorium Farmakologi dan Toksikologi Fakultas Farmasi Universitas Wahid Hasyim). Tikus dipelihara dalam kondisi laboratorium dengan pemberian pakan standar BR2 dan minum akuades *ad.libitum* dengan pengaturan cahaya terang-gelap (12:12) jam. Bahan lain yang digunakan dalam uji aktivitas antidiabetes adalah CMC-Na 0,5%, akuades, metformin (*pharmaceutical grade* dari PT. Phapros Tbk. Semarang), Insulin kerja panjang Lantus® (Sanofi-Aventis U.S) yang dibeli dari Apotek Kimia Farma Semarang.

Alat Penelitian. Oven (Mamert), *moisture balance* (Oppus), ayakan ukuran 40 Mesh, blender, Seperangkat alat gelas, corong pisah, *rotary evaporator* (Heidolph), kertas saring Whatman no.1, timbangan hewan (Acyss), spuit injeksi dan jarum per oral, alat pengukur kadar glukosa darah dan strip merk *One-Touch Ultra*® (Adva Med).

Pembuatan Fraksi n-Heksan Ekstrak Etanol Daun Lenggengan. Daun lenggengan dipisahkan dari bagian lain (akar, batang dan ranting) dan selanjutnya dilakukan sortasi basah untuk memisahkan daun lenggengan yang masih segar dari bagian lain yang telah rusak. Daun lenggengan dicuci dengan air mengalir untuk menghilangkan kotoran yang melekat, kemudian dikeringkan dalam oven dengan pengaturan suhu < 55 °C sampai didapatkan simplisia kering daun lenggengan. Pemeriksaan kadar air dilakukan dengan alat *moisture balance* untuk memastikan kadar air kurang dari 10 %. Setelah kering, semua daun lenggengan diserbuk dengan menggunakan blender dan diayak dengan

ayakan ukuran 40 Mesh sampai didapatkan sebuk dengan tingkat kehalusan yang seragam.

Ekstrak etanol daun lenggengan dibuat dengan cara meserasi, menggunakan etanol 70 %. Sebanyak 2.250 gram serbuk daun lenggengan dimasukkan dalam bejana meserasi, direndam dengan 18,75 L etanol 70%, ditutup dan dibiarkan selama tiga hari terlindung dari cahaya, sambil sesekali diaduk. Setelah itu, sari dikerai dan ampas diperas sehingga didapatkan meserat I. Sisa ampas kemudian rendam kembali dengan 6,25 L etanol 70% selama dua hari. Ampas dikerai dan diperas sehingga diperoleh meserat II. Meserat I dan II dicampur dan didiamkan dalam waktu satu malam. Meserat dienap-tuangkan untuk memisahkan meserat dari sisa endapan serbuk simplisia. Ekstrak dipekatkan menggunakan *rotary evaporator* dengan pengaturan suhu 50 - 60 °C.

Fraksinasi ekstrak etanol daun lenggengan dilakukan dengan metode partisi cair-cair menggunakan pelarut n-heksan. Proses fraksinasi dilakukan sebanyak 3 kali untuk memaksimalkan kandungan senyawa aktif dalam yang tersari ke dalam fraksi. Sisa pelarut n-heksan diuapkan dengan menggunakan *rotary evaporator* hingga didapatkan fraksi n-heksan (FHDL). Selanjutnya, FHDL dimasukkan ke dalam wadah gelas, ditutupi dengan alumunim foil dan disimpan dalam desikator sampai pada saat akan digunakan.

Pembuatan Tikus DM Tipe-2 yang Mengalami Resistensi Insulin. Induksi resistensi insulin pada tikus galur Wistar dilakukan menurut protokol penelitian yang dilaporkan oleh Anas, *et.al.* (2012). Sebanyak 30 ekor tikus jantan galur Wistar dipilih secara acak dan dibagi ke dalam dua kelompok perlakuan. Sebanyak 5 ekor tikus digunakan sebagai tikus kontrol (perlakuan akuabides 12,5 mL/KgBB/hari (s.c)) dan 25 ekor tikus diberikan perlakuan insulin eksogen (Lantus®) 1,8 IU/KgBB/hari (s.c). Pemberian akuabides dan insulin eksogen dilakukan setiap hari selama selama 14 hari. Sebelum perlakuan, satu tetes darah dari ekor tikus diambil untuk pengukuran kadar glukosa darah puasa (GDP) sehingga

diperoleh data GDP sebelum perlakuan. Setelah perlakuan akuabides dan insulin eksogen selama 14 hari, tikus dibiarkan selama tiga hari tanpa perlakuan dan pada hari ke-18 kembali dilakukan pengukuran kadar GDP. Tikus dikatakan mengalami DM tipe-2 karena resistensi insulin apabila terjadi peningkatan kadar glukosa darah puasa setelah perlakuan insulin eksogen selama 14 hari dan nilai GDP melebihi 85 mg/dL.

Uji Aktivitas Antidiabetes FHDL pada Tikus Diabetes yang Mengalami Resistensi Insulin karena Pemberian Insulin Jangka Panjang. Uji aktivitas antidiabetes menggunakan *randomized two-group pretest and post test design*. Sebanyak 25 ekor tikus DM tipe-2 dibagi menjadi lima kelompok perlakuan yang terdiri dari satu kelompok kontrol diabetes (perlakuan CMC-Na 0,5% dosis 25 mL/KgBB/hari), tiga kelompok dosis FHDL 62,5 – 250 mgKgBB/hari dan satu kelompok kontrol positif metformin 150 mg/kgBB/hari. Sebelum pemberian sediaan uji dilakukan pengukuran kadar GDP (*pretest*) Sediaan uji FHDL diberikan setiap hari satu kali sehari selama 14 hari. Pada akhir pemberian sediaan uji, kembali dilakukan pengukuran kadar DGP (*posttest*). Data kadar GDP sebelum dan setelah perlakuan sediaan uji dibandingkan secara statistik menggunakan uji t berpasangan.

Penetapan Kadar Glukosa Darah. Penetapan kadar glukosa darah dilakukan dengan secara enzimatik dengan metode GOD-PAP, menggunakan alat pengukur kadar glukosa darah (*One Touch Ultra*[®]). Pembuluh darah vena pada ekor dilukai dengan scalpel dan darah dibiarkan mengalir keluar sebanyak 3 tetes. Tetesan darah keempat diletakkan di atas strip *One Touch Ultra*[®] dan selanjutnya dimasukkan pada alat pengukur kadar glukosa darah. Kadar gula darah akan terbaca pada layar dengan satuan mg/dL.

Analisa data. FHDL dan metformin dinyatakan memiliki efek antidiabetes apabila kadar GDP tikus DM tipe-2 setelah mendapatkan perlakuan dengan FHDL lebih rendah dari pada sebelum perlakuan ($p < 0,05$). Uji statistik yang digunakan adalah uji t berpasangan dengan menggunakan taraf

kepercayaan 95 %. Nilai signifikansi $< 0,05$ menunjukkan adanya perbedaan GDP yang signifikan. Jika terbukti memiliki efek antidiabetes, selanjutnya dilakukan perhitungan % efek antidiabetes FHDL dan metformin dengan menggunakan rumus di bawah:

$$\% \text{ efek antidiabetes} = \frac{P-Q}{P} \times 100\%$$

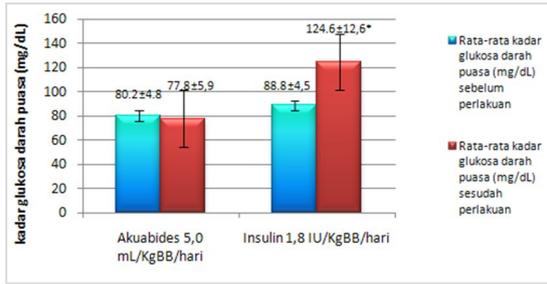
Keterangan :

P : kadar GDP sebelum pemberian FHDL dan metformin.

Q : kadar GDP sesudah pemberian FHDL dan metformin selama 14 hari.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pembuatan tikus DM tipe-2 yang mengalami resistensi insulin karena pemberian insulin eksogen jangka panjang. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian Insulin eksogen (Lantus® 1,80 IU/KgBB/hari) selama 14 hari mampu menginduksi secara signifikan terjadinya hiperglikemik yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah puasa (GDP) tikus ($p < 0,05$). Kadar GDP tikus jantan galur Wistar yang mendapatkan perlakuan insulin sebelum dan setelah perlakuan selama 14 hari berturut-turut adalah ($77,8 \pm 5,9$ dan $124,6 \pm 12,6$) mg/dL. Sebaliknya, kadar GDP tikus kontrol yang mendapat perlakuan akuabides 25 mL/KgBB/hari selama 14 hari tidak mengalami peningkatan yang signifikan ($p > 0,05$). Profil kadar GDP tikus yang mendapatkan perlakuan insulin selama 14 hari dan tikus kontrol dapat dilihat pada gambar 1.

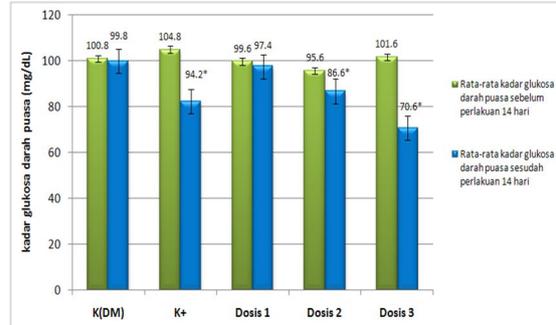


Gambar 1. Perbandingan rata-rata kadar GDP (mg/dL) tikus kelompok kontrol dan kelompok perlakuan insulin 1,80 IU/KgBB/hari sebelum dan sesudah perlakuan selama 14 hari. Data GDP merupakan nilai rata-rata ± SEM (n=5). *Hasil uji t berpasangan menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna dengan rata-rata kadar glukosa darah puasa sebelum perlakuan (p<0,05).

Penelitian ini menyimpulkan bahwa tikus yang mendapatkan perlakuan insulin selama 14 hari telah mengalami hiperglikemik karena resistensi insulin (DM tipe-2) dan memiliki kadar GDP 1,5 kali lebih tinggi daripada tikus normal (kontrol).

Uji Aktivitas Antidiabetes FHDL dan Metformin pada Tikus DM tipe-2 yang Mengalami Resistensi Insulin. Hasil penelitian membuktikan bahwa FHDL (125 dan 250) mg/KgBB/hari dan metformin 150 mg/KgBB/hari selama 14 hari dapat menurunkan kadar GDP tikus DM tipe-2 yang mengalami resistensi insulin (p<0,05). Kadar GDP tikus DM tipe-2 setelah mendapatkan perlakuan dengan FHDL (125 dan 250) mg/KgBB/hari selama 14 hari mengalami penurunan berturut-turut dari (96,6 ± 3,26 dan 101,6 ± 17,11) mg/dL menjadi (86,2 ± 4,61 dan 70,6 ± 2,97) mg/dL (gambar 2). Sementara itu, perlakuan metformin pada tikus DM tipe-2 mampu menurunkan kadar GDP dari (104,8 ± 2,67) mg/dL menjadi (82,2 ± 4,61) mg/dL (p<0,05). Efek antidiabetes FHDL (62,5 dan 125) mg/KgBB/hari dan metformin 150 mg/KgBB/hari selama 14 hari pada tikus DM tipe-2 yang mengalami resistensi insulin berturut-turut adalah sebesar 9,33%, 25, 87 % dan 21,50 % (Tabel I). Dalam penelitian ini, FHDL dosis rendah (62,5 mg/KgBB/hari) belum mampu menurunkan kadar GDP tikus DM tipe-2 yang mengalami

resistensi insulin (p>0,05). Oleh karena itu, penelitian ini menyimpulkan bahwa FHDL 125 dan 250 mg/KgBB/hari dan metformin 150 mg/KgBB/hari selama 14 hari memiliki efek antidiabetes pada tikus DM tipe-2 yang mengalami resistensi insulin.



Gambar 2. Perbandingan kadar GDP (mg/dL) tikus DM tipe-2 yang mengalami resistensi insulin sebelum dan sesudah CMC-Na, FHDL dan metformin s selama 14 hari. Kadar GDP merupakan nilai rata-rata ±SEM (n=5). *Hasil uji t berpasangan menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna dengan kadar GDP sebelum perlakuan (p<0,05).

Keterangan

- K(DM) : kelompok kontrol diabetes (CMC-Na 0,5%12,5 mL/KgBB/hari).
- K(+): kelompok kontrol positif (metformin 150 mg/KgBB/hari).
- Dosis 1 : kelompok FHDL 62,5mg/KgBB/hari.
- Dosis 2 : kelompok FHDL 125 mg/KgBB/hari.
- Dosis 3 : kelompok FHDL 250mg/KgBB/hari.

Tabel I. Persentase efek antidiabetes FHDL dan Metformin

Perlakuan	Rata-tata Kadar GDP ±SEM (mg/dL)		% Efek Antidiabetes
	Sebelum perlakuan	Sesudah perlakuan sediaan uji 14 hari	
CMC-Na	108,6 ± 7,93	99,8 ± 10,48	-
Metformin 150 mg/KgBB	104,8 ± 2,67	82,2 ± 4,61*	21,50 %
FHDL 62,5 mg/KgBB	99,6 ± 2,38	97,4 ± 3,14	-
FHDL 62,5 mg/KgBB	95,6 ± 3,26	86,6 ± 3,93*	9,33 %
FHDL 62,5 mg/KgBB	101,6 ± 17,11	70,6 ± 2,98*	25,87 %

Resistensi insulin adalah suatu kondisi dimana terjadi penurunan sensitivitas jaringan terhadap kerja insulin (Wang, *et.al.*, 2013). Secara klinik, resistensi insulin didefinisikan sebagai ketidakmampuan insulin (endogen dan eksogen) untuk menurunkan kadar glukosa darah pada pasien DM tipe-2. Pada beberapa pasien yang mengalami resistensi insulin, insulin yang disekresikan dari sel β -pankreas terlalu sedikit sebagai akibat rangsangan dari tingginya kadar glukosa darah pasien setelah makan. Hal ini akan mengakibatkan munculnya gejala diabetes yang nampak secara jelas. Sebaliknya, pada beberapa pasien lainnya masih mengalami hiperinsulinemia, seiring dengan terjadinya hiperglikemia pada uji toleransi glukosa (Garvey dan Hermayer, 1998). Resistensi insulin pada penderita DM tipe-2 seringkali didahului oleh terjadinya hiperinsulinemia dan gangguan pada reseptor insulin pada jaringan perifer. Kondisi resistensi insulin yang terlalu lama pada akhirnya akan menyebabkan terjadinya penurunan sekresi insulin (defisiensi insulin). Dalam beberapa tahun, sekresi insulin akan menurun secara bertahap, dan keadaan ini merupakan hasil dari akumulasi metabolit sementara glukosa pada sel islet pankreas, sehingga dalam jangka waktu yang lama akan memperkecil ukuran/massa sel β -pankreas (Mahler dan Adler, 1999). Jika tidak tertangani dengan baik, maka sel β -pankreas akan mengalami kerusakan secara progresif. Keadaan ini sering kali akan mengakibatkan defisiensi insulin, sehingga pada akhirnya, penderita DM tipe-2 akan memerlukan insulin eksogen (Maeley, 2006).

Dalam penelitian ini, resistensi insulin pada tikus jantan galur Wistar diinduksi dengan pemberian insulin kerja panjang (Lantus[®]) 1,80 IU/KgBB/hari selama 14 hari. Hasil penelitian menyimpulkan bahwa tikus yang mendapatkan perlakuan insulin selama 14 hari mengalami keadaan hiperglikemik karena memiliki kadar GDP 1,5 kali lebih tinggi daripada tikus normal (kontrol). Keadaan hiperglikemik ini diakibatkan karena tikus telah mengalami resistensi insulin yang merupakan salah satu penyebab DM tipe-2. Hasil penelitian sebelumnya

menyimpulkan bahwa tikus jantan galur Wistar yang mendapatkan perlakuan dengan insulin eksogen akan mengalami resistensi insulin. Resistensi insulin ditandai dengan lebih rendahnya efek hipoglikemik glibenklamid 10 mg/KgBB pada tikus jantan galur Wistar yang mendapatkan pra-perlakuan insulin eksogen 1,80 IU/KgBB/hari selama 14 hari dibandingkan tikus kontrol non-diabetes ($p < 0,05$). Efek hipoglikemik glibenklamid 10 mg/KgBB lebih rendah (18,31%) dibandingkan dengan tikus kontrol (62,20%) (Anas, *et.al.*, 2012).

Rendahnya rata-rata % efek hipoglikemik glibenklamid tersebut tidak disebabkan karena berkurangnya kadar insulin dalam tubuh tikus jantan galur Wistar, melainkan lebih disebabkan karena terjadinya resistensi insulin pada jaringan perifer, sehingga tikus mengalami hiperglikemia. Pada tikus yang mendapatkan pra-perlakuan insulin selama 14 hari tersebut, kadar insulin diperkirakan sangat tinggi karena adanya stimulasi sekresi insulin dari sel β -pankreas yang disebabkan oleh pemberian glibenklamid 10 mg/KgBB (Waspadji, 2007). Akan tetapi, kadar insulin yang tinggi tersebut tidak mampu memerentari perpindahan glukosa darah ke dalam sel sehingga kadar glukosa darah tikus masih tetap tinggi. Dalam keadaan resistensi insulin, kadar insulin tikus cukup tinggi di dalam darah, sedangkan reseptor insulin banyak yang mengalami gangguan atau mengalami resistensi terhadap aksi insulin. Sebelumnya, hasil pengujian secara invitro menyimpulkan bahwa pemberian insulin dapat menginduksi terjadinya *down-regulation* reseptor insulin pada sel lemak pasien DM tipe-2 dengan obesitas, sel fibroblast 3T3 mencit, hepatosit tikus dan hepatosit ayam (Knutson *et al.*, 1982).

Lenglenen merupakan tanaman liar yang dapat tumbuh dimana saja, terutama di tepi sawah dan tepi jalan yang kering, tanah berbatu dan berpasir. Selain sebagai herbal dalam pengobatan diabetes, masyarakat menggunakan tanaman ini sebagai obat pendingin, obat sakit kepala, obat kejang pada anak, batuk rejan, obat cacing atau sebagai tapal pada perut dan untuk melunakkan kapalan. Di India, herba yang tumbuh liar ini telah digunakan masyarakat

untuk mengobati batuk, demam, kehilangan nafsu makan, penyakit kulit, sakit kepala, luka karena gigitan ular dan sengatan kalajengking. Rebusan daun lenggengan juga telah digunakan sebagai penenang pada gangguan syaraf dan ekspektoran (Makhija, *et.al.*, 2011).

Berbagai penelitian *in vivo* telah membuktikan bahwa ekstrak herba lenggengan memiliki beberapa efek farmakologi, diantaranya adalah sebagai hepatoprotektif (Chandrashekar, *et.al.*, 2007), penyembuh luka (Saha, *et.al.*, 1997^a), antiinflamasi (Chandrashekar dan Satyanadayana, 2013), antipiretik, antitusif (Saha, *et.al.*, 1997^b), antidiare serta memiliki efek psikofarmakologis sebagai penenang dan relaksan otot (Makhija, *et.al.*, 2011), antiulcer (Gupta, *et.al.*, 2010) serta anthelmintik (Gupta, *et.al.*, 2012). Kandungan senyawa aktif yang telah berhasil diidentifikasi dari berbagai ekstrak herba lenggengan diantaranya adalah aecetin, chrysoeriol, limfoside, linifoliol, chrysoeriol-6'- (OAc) -4'- β -glukosida, lupeol dan tarakseron (Makhija, *et.al.*, 2011).

Beberapa penelitian terdahulu melaporkan bahwa lenggengan dapat digunakan sebagai herbal hipoglikemik. Ekstrak etanol daun lenggengan dosis 400 mg/KgBB secara signifikan menurunkan kadar glukosa darah sebesar 39,5% pada tikus diabetes yang diinduksi dengan streptozotisin (Saha, *et.al.*, 1997^c). Selain itu, ekstrak etanol dan lenggengan dosis 252 mg/KgBB dilaporkan memiliki efek hipoglikemik sebesar 45,89% pada tikus jantan galur Wistar yang dibebani glukosa (Bhoja, 2009). Ekstrak kloroform dari bunga lenggengan dosis (150 – 250 mg/KgBB) juga dilaporkan dapat menurunkan kadar glukosa darah dan HbA1c tikus diabetes yang diinduksi aloksan (Chandrashekar dan Prasanna, 2009).

Penelitian ini telah berhasil menetapkan efek antidiabetes fraksi n-Heksan ekstrak etanol daun lenggengan (FHDL) dengan menggunakan model tikus DM tipe-2 karena resistensi insulin. FHDL (125 dan 250) mg/KgBB/hari selama 14 memiliki efek antidiabetes pada tikus DM tipe-2 yang mengalami resistensi insulin dengan % efek

antidiabetes berturut-turut sebesar 9,33 % dan 25,87 %. Walaupun demikian, penelitian ini belum berhasil menetapkan potensi FHDL sebagai antidiabetes.

KESIMPULAN

Perlakuan Fraksi n-Heksan (FHDL) (62,5 – 250) mg/KgBB/hari dan Fraksi Kloroform Daun Lenggengan (FKDL) 250 mg/KgBB/hari selama 14 hari terbukti memiliki efek antidiabetes tipe 2 pada tikus diabetes yang mengalami resistensi insulin dengan % efek antidiabetes tipe-2 berturut-turut sebesar 9,33 % dan 25,87 %. Walaupun demikian, penelitian ini belum berhasil menetapkan potensi FHDL sebagai antidiabetes.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih kami sampaikan kepada DP2M Dikti Kementerian Pendidikan dan Kebudayaan Republik Indonesia melalui Hibah Penelitian Desentralisasi *Block Grant* Tahun 2013

DAFTAR PUSTAKA

- Abdul-Ghani, M. and DeFronzo, R. 2010, Pathogenesis of Insulin Resistance in Skeletal Muscle. *J Biomed and Biotech*, **2010**: 1-19.
- Akinchi, F., Yildirim, A., Gozu, H., Sargin H., Orbay, E. and Sargin M., 2008, Assessment of Health-Related quality of Life (HRQoL) of Patient with Type 2 Diabetes in Turkey, *Diabetes Res Clin Pract*, **79** : 117-23
- Anas, Y., Rositasari, R., Fitriana, MR., dan Suharjo, 2012, Pengembangan Model Hewan Percobaan Tikus Diabetes Mellitus Tipe-2 karena Resistensi Insulin yang diinduksi dengan *Human Insulin* Jangka Panjang, *JIFFK*, Vol. 9 No. 1 : 16-21
- Bhoja, Y.L., 2009, Efek Hipoglikemik Ekstrak Etanolik Daun Lenggengan (*Leucas lavandulaefolia* JE. Smith) terhadap Tikus Jantan Galur Wistar yang

- diberi Glukosa Berlebih, *Skripsi*, Fakultas Farmasi, Universitas Wahid Hasyim Semarang.
- Chandrashekar, K.S., Prasanna, K.S., and Joshi, A.B., 2007, Hepatoprotective Activity of the *Leucas lavandulaefolia* on D(+)-galactosamine-induced Hepatic Injury in Rats, *Fitoterapia*, **78**(6) : 440-442
- Chandrashekar, K.S and Prasanna, K.S., 2009, Hypoglycemic Effect of *Leucas lavandulaefolia* Willd in Alloxan-induced Diabetic Rats, *J Young Pharmacists*, **1**:326-9
- Chandrashekar, K.S. and Satyanadaya D., 2013, Evaluation of Antiinflammatory Activity of Petroleum Ether Extract from *Leucaslavandulaefolia* Rees in Albino Rats, *AJCPT*, **1**(7) : 562-566
- Choi, K. and Kim, Y., 2010, Molecular Mechanism of Insulin Resistance in Obesity and Type-2 Diabetes. *Korean J Intern Med*, **25**(2): 119-129.
- Editorial. 2008, The Global Challenge of Diabetes. *Lancet*, **371**: 1723
- Garvey, W.T. and Hermayer, K.L., 1998, Clinical Implications of the Insulin Resistance Syndrome, *Clin Cornerstone*, **1**(3) : 13-28
- Gupta, J.K., Agrawal, K.K., Verma, A. and Singh, K., 2012, Investigation of In-vitro Anthelmintic Activity of *L. lavandulifolia*, *L. cephalotes* and *L. aspera*, *J. of Pharmacy Res.* **5**(1) : 212
- Gupta, J.K., Upmanyu, K., Patnaik A.K., Papiya, M.M., 2010, Evaluation of Antiulcer Activity of *Leucas lavandulifolia* on Mucosal Lesion in Rat. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, **3**(2) : 110-120.
- IDF, 2011, Global Burden of Diabetes : Diabetic Atlas, fifth edition, Brussels. (<http://www.idf.org/diabetesatlas>. diakses pada tanggal 18 November 2013).
- Knutson, V.P., Ronnett, G.V. and Lane, M.D., 1982. Control of Insulin Receptor Level in 3T3 Cells: Effect of Insulin-induced Down-Regulation and Dexamethasone-induced Up-regulation on Rate of Receptor Inactivation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. **79**(9): 2822-2826.
- Mahler, R. and Adler, M., 1999. Type-2 Diabetes Mellitus: Update on Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* **84**(4): 1165-71.
- Makhija, L.K., Chandrashekar, K.S., Richard, L. and Jaykumar, G., 2011, Phytochemical and Pharmacological Profile of *Leucas lavandulaefolia* : a Review, *Res. J. Med. Plant.* **5**(5) : 500-507
- Matthews, D.R. and Matthews, P.C. Type-2 Diabetes as an 'Infectious' Disease: is This the Black Death of the 21st Century? *Diabet Med.* **2011**(28) : 2-9
- Mealey, B.L., 2006, Diabetes Pathophysiology, (<http://www.health.am/DB/DiabetesPathophysiology.asp> , diakses pada 18 September 2013).
- Mudaliar, S. and Edelman, S.V., 2001, Insulin Therapy in Type-2 Diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* **30**(4) : 935-982
- Nicholson, G. and Hall, G.M., 2011, Diabetes Mellitus: New Drugs for a New Epidemic. *Br. J. Anaesth.* **107**(1): 65-73
- Poretzky, L., 2009, *Principles of Diabetes Mellitus*, Second Edition, Springer, New York
- Rett, K., 1999, The Relation between Insulin Resistance and Cardiovascular Complications of the Insulin Resistance Syndrome. *Diabetes Obes Metab.* **1**(1) : 8-16
- Roglic G. and Unwin N., 2009, Mortality Attributable to Diabetes: Estimates for the Year 2010. *Diabetes Res Clin Pract.* **2009**(87) : 15-9
- Saha, K., Mukherjee, P.K., Das, J. and Saha, B.P., 1997^a, Wound Healing Activity of *Leucas lavandulaefolia* Rees. *J. Ethnopharmacol.* **56**(2) : 139-144

- Saha, K., Mukherjee, P.K., Murugesan, T., Saha, B.P. And Pal, M., 1997^b, Studies on In Vivo Antitussive Activity of *Leucas lavandulaefolia* Using a Cough Model Induced by Sulfur Dioxide Gas in Mice. *J. Ethnopharmacol.* **57**(2) : 89-92
- Saha, K., Mukherjee, P.K., Das, J., Mandal, S.C., Pal, M. and Saha, M.P., 1997^c, Hipoglychemic Activity of *Leucas lavandulaefolia* Res. in Streptozotocin-induced Diabetic Rats, *Phytother. Res.* **11** : 463-466
- Thevenod, F., 2008, Pathophysiology of Diabetes Melitus Type-2: Roles of Obesity, Insulin Resistance and β -cell Dysfunction. *Diabetes* **19**(1): 1-18.
- Wang, X., Yu, C., Zhang, B. and Wangy., 2013, The Injurious Effects of Hyperinsulinism on Blood Vessels. *Cell Biochem Biophys*, **19**. [Epub ahead of print]
- Waspadji, S., 2007, *Diabetes Mellitus: Mekanisme Dasar dan Pengelolaannya Yang Rasional*, Bab IV, Dalam Soegondo, S., Soewondo, P., dan Subekti, I., 2007, Penatalaksanaan Diabetes Mellitus Terpadu, Cetakan ke-6, 29-42, Pusat Diabetes dan Lipid RSUP Nasional Cipto Mangunkusumo-FKUI, Jakarta.