



**Potensi Ekstrak Daun Insulin (*Tithonia diversifolia* (Hemsl.) A. Gray) Terhadap Profil Kadar Glukosa Darah, Kadar Malondialdehid dan Histologi *Islet* Langerhans Pankreas Tikus Putih (*Rattus norvegicus* L.) Hiperglikemik**

Anisa Rachma Sari<sup>1\*</sup>, Tyas Rini Saraswati<sup>2</sup>, Enny Yusuf Wachidah Yuniwati<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Jurusan Teknologi Hasil Pertanian, Fakultas Teknologi Pertanian, Universitas Semarang, Indonesia

<sup>2</sup> Departemen Biologi, Fakultas Sains dan Matematika, Universitas Diponegoro, Indonesia

\*Email : anisarachmasari8@gmail.com

---

**Info Artikel**

---

*Keywords:*

*Tithonia diversifolia,*  
*blood glucose,*  
*malondialdehid, pancreas.*

---

---

**Abstrak**

---

Diabetes mellitus merupakan salah satu penyakit degeneratif yang beresiko tinggi. Penyakit ini dapat disebabkan oleh peningkatan radikal bebas di dalam tubuh. Radikal bebas di tubuh dapat dideteksi dengan pengujian kadar malondialdehid. Peningkatan radikal bebas dapat menyebabkan kerusakan *islet* Langerhans pankreas sehingga kemampuan insulin berkurang. Berkurangnya kemampuan insulin menyebabkan kondisi hiperglikemik, yang merupakan gejala awal penyakit DM. Pemanfaatan tanaman obat banyak digunakan oleh masyarakat sebagai pengobatan alternatif penyakit ini. Tanaman daun insulin (*Tithonia diversifolia*) secara empiris digunakan masyarakat sebagai obat antihiperglikemik. Tujuan penelitian ini untuk menguji kemampuan ekstrak daun insulin dan glibenklamid untuk mengurangi tingkat radikal bebas di dalam kondisi hiperglikemik dan mendeskripsikan kemampuannya untuk memperbaiki *islet* Langerhans yang rusak akibat zat toksik sehingga kadar glukosa darah tikus hiperglikemik dapat kembali normal. Tikus hiperglikemik diperoleh dengan menginjeksi aloksan monohidrat dengan dosis 150 mg/BB tikus ke *Rattus norvegicus* jantan secara intraperitoneal. Penelitian ini menggunakan rancangan acak lengkap (RAL), dengan empat perlakuan dengan masing-masing terdapat lima ulangan, yaitu kelompok P1 sebagai tikus kontrol, kelompok P2 sebagai tikus hiperglikemik yang diberi glibenklamid dosis 10 mg/BB tikus/hari, kelompok P3 sebagai tikus hiperglikemik yang diberi ekstrak daun insulin dosis 150 mg/BB tikus/ hari dan kelompok P4 sebagai tikus hiperglikemik yang diberi ekstrak daun insulin dosis 300 mg/BB tikus/hari. Hasil penelitian menunjukkan pemberian ekstrak daun insulin dosis 300 mg/BB

---

tikus/hari mampu untuk menjadikan kadar glukosa darah berbeda nyata, namun untuk kadar malondialdehid tidak berbeda nyata dibandingkan tikus kontrol. Selain itu, pemberian ekstrak daun insulin dosis 300 mg/BB tikus/hari pada tikus hiperglikemik juga mampu untuk memperbaiki kondisi *islet* Langerhans pankreas menuju kondisi seperti tikus kontrol. Perbaikan kondisi *islet* Langerhans pankreas ditunjukkan dengan inti sel yang terwarnai biru tua dengan bentuk teratur terlihat lebih banyak.

*Kata kunci* : *Tithonia diversifolia*, glukosa darah, malondialdehid, pankreas.

### **Abstract**

---

Diabetes mellitus is a degenerative disease with high risk. This disease can be caused by an increase in free radicals in the body. Free radicals in the body can be detected by testing malondialdehyde levels. The increase in free radicals can cause damage to the pancreatic islet Langerhans so that insulin ability is reduced. The reduced ability of insulin causes hyperglycemic conditions, which are the first symptoms of DM. The use of medicinal plants is widely used by the community as an alternative treatment for this disease. The insulin leaf plant (*Tithonia diversifolia*) is empirically used by the public as an antihyperglycemic drug. The aim of this study was to examine the ability of insulin and glibenclamide leaf extracts to reduce the level of free radicals in hyperglycemic conditions and to describe their ability to repair Langerhans islets damaged by toxic substances so that the blood glucose levels of hyperglycemic rats could return to normal. Hyperglycemic rats were obtained by injecting alloxan monohydrate at a dose of 150 mg/ BW of rats into male *Rattus norvegicus* intraperitoneally. This study used a completely randomized design (CRD), with four treatments with five replications each, namely group P1 as control mice, group P2 as hyperglycemic rats given 10 mg/ BW dose of glibenclamide/day, group P3 as hyperglycemic rats who were given insulin leaf extract at a dose of 150 mg/ BW rats /day and group P4 as hyperglycemic rats who were given insulin leaf extract at a dose of 300 mg/ BW rats /day. The results showed that the administration of insulin leaf extract at a dose of 300 mg/ BW for rats/day was able to make blood glucose levels significantly different, but the malondialdehyde levels were not significantly different than control rats. In addition, administration of insulin leaf extract at a dose of 300 mg/ BW rats/day to hyperglycemic rats was also able to improve the condition of the Langerhans pancreatic islet towards conditions like control rats. The improvement in the condition of Langerhans pancreatic islet is indicated by the cell nucleus that is colored dark blue with more regular shapes.

**Keywords** : *Tithonia diversifolia*, blood glucose, malondialdehid, pancreas.

## Pendahuluan

*Diabetes mellitus (DM)* merupakan suatu penyakit pada kelainan sistem endokrin, yang banyak dialami orang di seluruh dunia. Orang yang mengalami diabetes, diawali dengan suatu kondisi meningkatnya kadar gula di dalam darah yang tinggi (kondisi hiperglikemik). Hiperglikemik memacu terciptanya kondisi stress oksidatif yang ditandai dengan peningkatan produksi radikal bebas di dalam tubuh seperti: superoksida, radikal hidroksil dan hidroperoksil melalui proses rantai transport elektron di mitokondria. Malondialdehid (MDA) merupakan salah satu produk yang dihasilkan selama proses peroksidasi lipid. Peroksidasi lipid merupakan reaksi fosfolipid berantai pada fosfolipid rantai tak jenuh ganda, sehingga menyebabkan kerusakan fungsi membran (Ayala *et al.*, 2014). Penentuan MDA dari plasma darah atau jaringan merupakan salah satu metode yang banyak digunakan untuk menunjukkan tingkat radikal bebas di dalam tubuh (Singh *et al.*, 2014). Kondisi stress oksidatif dapat mengakibatkan gangguan pada metabolisme karbohidrat, lipid atau protein. Gangguan metabolisme ini dapat disebabkan oleh adanya kegagalan dalam sekresi insulin atau kerja insulin yang tidak efektif. Adanya gangguan sekresi pada insulin dan atau kerja insulin mengakibatkan penurunan kemampuan tubuh dalam pengaturan homeostatis glukosa darah, sehingga menyebabkan kadar glukosa darah tinggi (hiperglikemik) (Sari *et al.*, 2018).

Paparan zat toksik ke dalam tubuh dapat meningkatkan produksi radikal bebas dan menurunkan antioksidan tubuh (Thongsom *et al.*, 2013; Nasri *et al.*, 2015). Salah satu jenis zat toksik yang menyebabkan gangguan sekresi insulin adalah aloksan. Aloksan hanya spesifik merusak sel beta *islet* Langerhans pankreas sebagai sel penghasil insulin (Medjoub *et al.*, 2013). Secara histologi, kerusakan *islet* Langerhans ditandai dengan nekrosis, degenerasi sitoplasma dan pecahnya membran plasma (Veeranjaneyulu dan Subrahmanyam, 2016).

Pengobatan penyakit diabetes biasanya menggunakan salah satu obat dari golongan sulphonylureas yaitu glibenklamid. Glibenklamid merupakan obat yang berfungsi untuk merangsang sekresi insulin dari sel  $\beta$  pankreas (Rai *et al.*, 2012). Penelitian tentang pengobatan alternatif yang berasal dari tanaman herbal terus digali. Daun Insulin (*Tithonia diversifolia*) secara empiris telah digunakan oleh masyarakat sebagai obat DM. Secara umum senyawa kimia yang terdapat di daun insulin berperan sebagai antioksidan sehingga mampu untuk mengikat radikal bebas yang berlebihan di dalam tubuh. Sasmita dkk. (2017) menjelaskan bahwa daun insulin memiliki dua komponen utama yang memiliki peran sebagai antidiabetes yaitu flavonoid dan seskuiterpen lakton. Hasil analisis senyawa kimia yang terdapat pada ekstrak daun insulin menggunakan akuades berupa komponen fenolik seperti flavonoid dan diterpenoid, alkaloid, tanin, saponin, fenol serta seskuiterpen lakton (Passoni *et al.*, 2013 ; Olayinka *et al.*, 2015 ; Ajao dan Moteetee, 2017). Mengacu pada hasil penelitian Sari *et al.* (2018) menyatakan bahwa pemberian ekstrak daun insulin dengan dosis 150 mg/BB tikus/hari memiliki kemampuan untuk menurunkan kadar glukosa darah sama seperti obat DM jenis glibenklamid. Berdasarkan temuan tersebut, penulis ingin menguji kemampuan ekstrak daun insulin dan glibenklamid untuk mengurangi tingkat radikal bebas di dalam kondisi hiperglikemik dan mendeskripsikan kemampuannya

untuk memperbaiki *islet* Langerhans yang rusak akibat zat toksik sehingga kadar glukosa darah tikus hiperglikemik dapat kembali normal.

## Metode

### Ekstraksi Tanaman

Daun insulin pada bagian pucuk berusia sekitar 3-4 bulan diperoleh dari Semarang. Daun dicuci, dikeringkan menggunakan oven pada suhu 60°C selama 1-2 hari selanjutnya dihaluskan menggunakan blender. Bubuk daun insulin sebanyak 100 g dimaserasi menggunakan akuades sebanyak 1.000 mL selama 24 jam pada suhu ruang, kemudian dilakukan penyaringan. Filtrat dari proses maserasi dievaporasi menggunakan rotari evaporator pada suhu 80-90°C, dan dihasilkan pasta. Ekstrak daun insulin dengan dosis 150 mg dibuat dengan cara melarutkan 150 mg pasta ekstrak daun insulin ke dalam 3 mL akuades, sedangkan pembuatan ekstrak daun insulin dengan dosis 300 mg dengan cara melarutkan 300 mg pasta ekstrak daun insulin ke dalam 3 mL akuades (Sari *et al.*, 2018).

### Hewan Uji Coba

Hewan uji coba pada penelitian ini menggunakan 20 tikus putih jantan strain *R. norvegicus* yang berusia 3 bulan dengan bobot badan 200 g. Tikus diperoleh dari Laboratorium Biologi Universitas Semarang (UNNES). Sebelum digunakan untuk penelitian, tikus diaklimatisasi selama 7 hari pada suhu ruang dengan kelembapan yang terkontrol (60-80%) dan mendapatkan siklus gelap terang selama 12 jam. Pakan dengan komposisi 3,05% lipid kasar, 19,44% serat kasar dan 19,99% protein kasar dalam sampel kering serta minum diberikan secara *ad libitum*.

### Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan rancangan acak lengkap (RAL). Dua puluh ekor tikus putih (*R. norvegicus*) jantan dibagi ke dalam empat kelompok perlakuan, masing-masing kelompok perlakuan terdiri dari lima ulangan. Jenis dari perlakuan yang diberikan sebagai berikut :

P0 : tikus nonhiperglikemik karena tidak diinjeksi aloksan sebagai tikus kontrol

P1 : tikus hiperglikemik yang diberi glibenklamid dosis 10 mg/BB tikus/hari

P2 : tikus hiperglikemik yang diberi ekstrak daun insulin dosis 150 mg/BB tikus/hari

P3 : tikus hiperglikemik yang diberi ekstrak daun insulin dosis 300 mg/BB tikus/hari

Perlakuan dilakukan selama 28 hari secara oral. Tikus hiperglikemik diperoleh dengan menginjeksi aloksan monohidrat dengan dosis 150 mg/BB tikus secara intraperitoneal (Yuniwanti *dkk.*, 2018). Tikus dengan kadar glukosa darah > 140 mg/dL merupakan kondisi hiperglikemik dan dipilih untuk penelitian lebih lanjut (Waspadji, 2007).

### Variabel Penelitian

Pengukuran kadar glukosa darah dilakukan sebelum dan setelah pemberian perlakuan pada masing-masing kelompok menggunakan glukometer merek “Easy Touch GCU” melalui intravena ekor. Pengukuran glukosa darah sebelum pemberian perlakuan pada masing-masing kelompok dilakukan pada waktu hari keempat setelah injeksi aloksan, sedangkan pengukuran glukosa darah setelah pemberian perlakuan pada masing-masing kelompok dilakukan pada hari ke-28 setelah pemberian perlakuan

pada masing-masing kelompok. Pengukuran kadar MDA menggunakan serum darah yang diperoleh pada hari ke-28 setelah pemberian perlakuan pada masing-masing perlakuan menggunakan metode zat reaktif asam thiobarbituric. Pembuatan histologi pankreas dilakukan setelah proses pembedahan pada akhir perlakuan dengan menggunakan metode pewarnaan hematoksin-eosin.

### Analisis Data

Data kadar glukosa darah, dan kadar MDA dianalisis secara statistik menggunakan Anova dan jika terdapat perbedaan dilanjutkan dengan uji Duncan dengan tingkat kepercayaan 95%, sedangkan data histologi *islet* Langerhans pankreas dijelaskan melalui deskripsi.

### Hasil dan Pembahasan

Tabel 1. Analisis rerata kadar glukosa darah setelah injeksi aloksan, kadar glukosa darah sesudah perlakuan, dan kadar MDA berbagai perlakuan

Perlakuan	Parameter (rerata ± standar error)		
	Kadar glukosa darah setelah injeksi aloksan hari ke-0 (mg/dL)	Kadar glukosa darah sesudah perlakuan hari ke-28 (mg/dL)	Kadar malondialdehid (MDA) hari ke-28 (nmol/mL)
P0	91,50 <sup>a</sup> ±3,93	107,00 <sup>c</sup> ±3,46	14,90 <sup>ab</sup> ±0,38
P1	141,00 <sup>b</sup> ±4,71	103,50 <sup>bc</sup> ±2,53	15,48 <sup>b</sup> ±0,36
P2	144,00 <sup>b</sup> ±4,74	96,00 <sup>ab</sup> ±3,94	14,67 <sup>ab</sup> ±0,66
P3	142,75 <sup>b</sup> ±3,40	89,75 <sup>a</sup> ±2,62	13,92 <sup>a</sup> ±0,32

Keterangan : P0 = tikus nonhiperglikemik (kontrol), P1 = tikus hiperglikemik yang diberi glibenklamid dosis 10 mg/BB tikus/hari, P2 = tikus hiperglikemik yang diberi ekstrak daun insulin dosis 150 mg/BB tikus/hari, P3 = tikus hiperglikemik yang diberi ekstrak daun insulin dosis 300 mg/BB tikus/hari. Huruf dengan superskrip yang sama pada kolom yang sama menunjukkan hasil yang tidak berbeda nyata ( $P > 0,05$ ).

Kadar glukosa darah pada tikus setelah injeksi aloksan mempunyai nilai glukosa darah yang berbeda nyata antara tikus tanpa injeksi aloksan (P0) dengan tikus yang diinjeksi aloksan (P1, P2 dan P3). Peningkatan kadar glukosa darah setelah injeksi aloksan dapat terjadi karena sifat kimia aloksan yang hidrofilik dan reaktif sehingga menyebabkan aloksan dapat melintasi lapisan fosfolipid bilayer pada membran sel beta pankreas ke dalam sitosol melalui proses difusi terfasilitasi oleh transporter glukosa GLUT 2 (Lenzen, 2005). Peningkatan kadar glukosa darah pada tikus > 140 mg/dL merupakan kondisi hiperglikemik, yaitu kadar glukosa darah di atas normal (Waspadji, 2007), sedangkan tikus yang mempunyai kadar glukosa darah normal berkisar antara 85-132 mg/dL (Pritchett dan Corning, 2004).

Hasil analisis statistik pada kadar glukosa darah sesudah perlakuan (Tabel 1.) menunjukkan hasil yang berbeda nyata ( $P < 0.05$ ). Hasil analisis uji lanjut menggunakan uji Duncan menunjukkan terdapat perbedaan nyata antara tikus kontrol dengan tikus hiperglikemik yang diberi ekstrak daun insulin (baik dosis 150 maupun 300 mg/BB tikus/hari), namun tidak berbeda nyata dengan tikus hiperglikemik yang diberi glibenklamid. Senyawa flavonoid dan fenol yang terdapat di daun insulin diduga mampu menghambat reaksi berantai dari ROS melalui pelepasan gugus hidrogen (OH), selanjutnya atom hidrogen ( $H^+$ ) berperan untuk mengikat ROS yang ada. Hal ini sesuai dengan pendapat Wang dan Wang (2017) menyatakan bahwa senyawa fenolik mampu menghambat reaksi berantai dari radikal hidrogen peroksida ( $H_2O_2$ ) pada sel beta Langerhans pankreas, sedangkan flavonoid mampu mengikat radikal peroksi dan superoksida melalui kemampuannya untuk mendonorkan atom hidrogen (Umesh *et al.*, 2018).

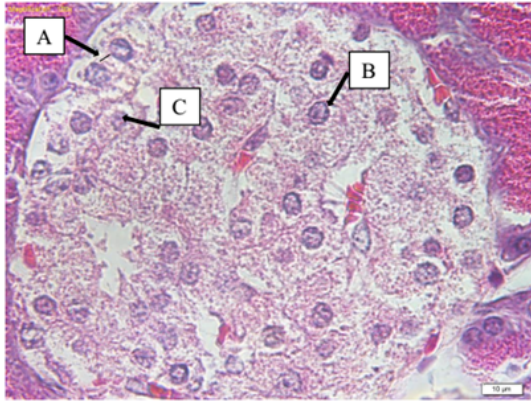
Tikus hiperglikemik yang diberi glibenklamid memiliki kadar glukosa darah sebesar 103,50 mg/dL menunjukkan hasil yang tidak berbeda nyata dengan tikus kontrol. Sen *et al.* (2016) menyatakan bahwa glibenklamid memacu penghambatan *ATP-sensitive potassium channels* (kATP), yang selanjutnya akan memacu terbukanya saluran  $Ca^{2+}$  dan meningkatkan  $Ca^{2+}$  intraseluler. Peningkatan  $Ca^{2+}$  intraseluler menyebabkan rangsangan pengeluaran insulin, insulin yang tersekresi selanjutnya membantu glukosa dapat terabsorpsi ke dalam sel sehingga kadar glukosa darah menurun.

Hasil analisis statistik pada kadar MDA (Tabel 1.) menunjukkan hasil yang berbeda nyata ( $P < 0,05$ ). Hasil analisis uji lanjut menggunakan uji Duncan menunjukkan terdapat perbedaan nyata antara tikus hiperglikemik yang diberi glibenklamid dengan tikus hiperglikemik yang diberi ekstrak daun insulin dosis 300 mg/BB tikus/hari, namun tidak berbeda nyata dengan tikus kontrol maupun dengan tikus hiperglikemik yang diberi ekstrak daun insulin dosis 150 mg/BB tikus/hari. Tikus hiperglikemik yang diberi glibenklamid memiliki kadar MDA 15,48 nmol/mL menunjukkan hasil yang berbeda nyata dengan kadar MDA 13,92 nmol/mL pada tikus hiperglikemik yang diberi ekstrak daun insulin dosis 300 mg/BB tikus/hari. Hal ini menunjukkan bahwa kemampuan glibenklamid untuk membuat kadar MDA normal tidak sebaik apabila menggunakan ekstrak daun insulin. Hal ini diduga karena glibenklamid tidak mengandung antioksidan sehingga tidak dapat mencegah terjadinya peroksidasi lipid akibat radikal bebas. Sesuai dengan pendapat Obi *et al.* (2016) menyatakan bahwa glibenklamid merupakan obat yang mampu menurunkan kadar glukosa darah, namun tidak mampu untuk menurunkan tingkat peroksidasi lipid karena tidak mengandung antioksidan.

Pemberian ekstrak daun insulin ke tikus hiperglikemik baik dosis 150 mg/BB tikus/hari maupun dosis 300 mg/BB tikus/hari mampu membuat kadar MDA tidak berbeda nyata dengan tikus kontrol. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak daun insulin mengandung flavonoid yang berperan sebagai antioksidan sehingga menurunkan radikal bebas yang berupa MDA. Umesh *et al.* (2018) menyatakan bahwa struktur 3', 4'-catechol pada flavonoid meningkatkan penghambatan peroksidasi lipid melalui pengikatan *reactive oxygen species* khususnya radikal hidroksil.

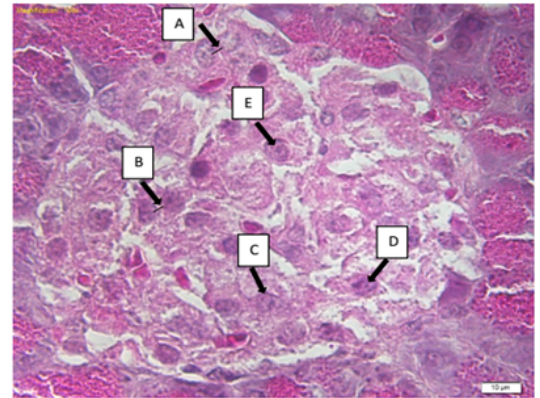


Histologi *islet* Langerhans pankreas dari tikus kontrol (P0), tikus hiperglikemik yang diberi glibenklamid (P1), tikus hiperglikemik yang diberi ekstrak daun insulin dosis 150 mg/BB tikus/hari (P2), serta tikus hiperglikemik yang diberi ekstrak daun insulin dosis 300 mg/BB tikus/hari (P3) melalui pewarnaan hematoksilin dan eosin secara berturut-turut ditunjukkan melalui Gambar 1, 2, 3, dan 4 dibawah ini.



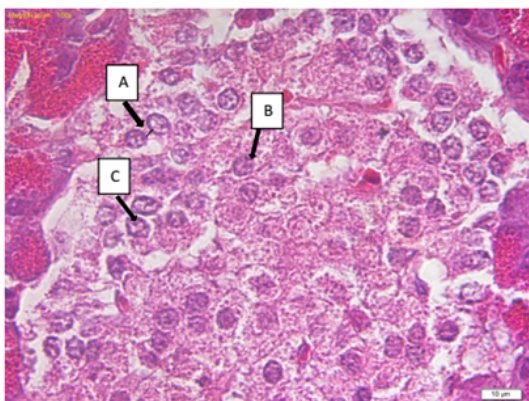
Gambar 1. Histologi *islet* Langerhans pankreas tikus kontrol (P0). Perbesaran 1000x. Pewarnaan Hematoksilin dan Eosin.

Keterangan: A = batas antarsel terlihat jelas, B = sel terlihat berbentuk bulat, C = inti sel terlihat berbentuk bulat



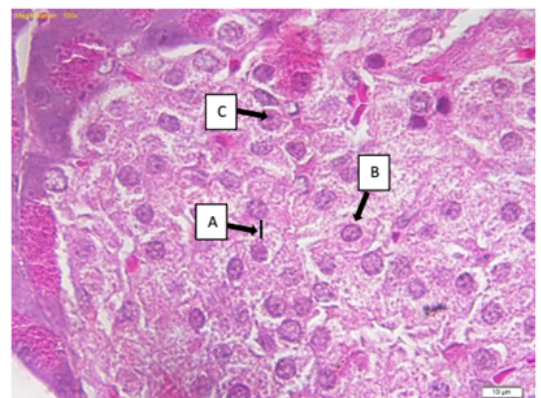
Gambar 2. Histologi *islet* Langerhans pankreas tikus hiperglikemik yang diberi glibenklamid dosis 10 mg/BB tikus/hari (P1). Perbesaran 1000x. Pewarnaan Hematoksilin dan Eosin.

Keterangan: A = batas antarsel tidak terlihat jelas, B = batas antarsel terlihat samar-samar, C = bentuk sel terlihat tidak beraturan, D = sel berbentuk bulat namun terlihat samar-samar, E = inti sel tidak terlihat jelas



Gambar 3. Histologi *islet* Langerhans pankreas tikus hiperglikemik yang diberi ekstrak daun insulin dosis 150 mg/BB tikus/hari (P2). Perbesaran 1000x. Pewarnaan Hematoksilin dan Eosin.

Keterangan: A = batas antarsel terlihat jelas, B = sel terlihat berbentuk bulat, C = inti sel terlihat berbentuk bulat



Gambar 4. Histologi *islet* Langerhans pankreas tikus hiperglikemik dan diberi ekstrak daun insulin dosis 300 mg/BB tikus/hari (P3). Perbesaran 1000x. Pewarnaan Hematoksilin dan Eosin.

Keterangan: A = batas antarsel terlihat jelas, B = sel terlihat berbentuk bulat, C = inti sel terlihat berbentuk bulat

Histologi *islet* Langerhans pankreas pada tikus kontrol (Gambar 1.) menunjukkan bahwa *islet* berbentuk teratur dengan batas antarsel yang terlihat jelas, sel berbentuk bulat serta inti sel juga berbentuk bulat. Hasil pengamatan tersebut sesuai dengan Qadori (2011) menyatakan bahwa jaringan pankreas pada tikus normal menunjukkan *islet* berbentuk teratur dengan batas antarsel yang terlihat jelas serta memiliki sel dan inti sel berbentuk oval atau bulat. Sel-sel pada *islet* tikus kontrol

normal terdistribusi merata di seluruh bagian *islet* Langerhans pankreas. Hasil pengamatan *islet* Langerhans tikus kontrol menggunakan pewarnaan hematoksilin dan eosin terlihat adanya bagian yang terwarnai biru tua adalah inti sel, dan bagian yang terwarnai merah adalah sitoplasma. Young *et al.* (2010) menyatakan bahwa inti sel yang terwarnai dengan jelas menunjukkan sel yang tidak mengalami nekrosis. Berdasarkan Gambar 1. terlihat banyak inti sel yang terwarnai, hal ini menunjukkan pada *islet* Langerhans tikus kontrol tidak mengalami nekrosis.

Gambar 2. menunjukkan *islet* Langerhans pankreas pada tikus hiperglikemik yang diberi glibenklamid berbentuk tidak teratur, batas antarsel tidak terlihat jelas namun ada yang terlihat samar-samar, sel ada yang tidak beraturan bentuknya namun ada yang berbentuk bulat tapi terlihat samar-samar serta inti sel tidak terlihat jelas. Margaret *et al.* (2013) menyatakan bahwa tikus diabetes yang diberi glibenklamid menunjukkan bentuk *islet* menjadi tidak beraturan karena bentuk sel tidak beraturan, batas antarsel tidak dapat dibedakan serta inti sel tidak terlihat. Glibenklamid merupakan obat yang berperan untuk meningkatkan sekresi insulin, namun tidak berfungsi untuk memperbaiki *islet* Langerhans pankreas (Michael dan Uzoma, 2013).

Histologi *islet* Langerhans pankreas pada tikus hiperglikemik yang diberi ekstrak daun insulin baik dosis 150 mg/BB tikus/hari (Gambar 3.) ataupun dosis 300 mg/BB tikus/hari (Gambar 2.) menunjukkan *islet* teratur, batas antarsel mulai terlihat jelas, sel dan inti sel terlihat berbentuk bulat, serta inti sel yang terwarnai biru tua meningkat dibandingkan perlakuan tikus hiperglikemik yang diberi glibenklamid. Selain jumlah inti sel yang meningkat, juga terlihat adanya sel yang sedang mengalami pembelahan sel yang ditandai dengan terdapat dua inti dalam satu sel. Kondisi ini menunjukkan bahwa ekstrak daun insulin mampu memperbaiki kondisi *islet* Langerhans pankreas. Sheweita *et al.* (2016) menyatakan bahwa pemberian ekstrak daun insulin pada tikus diabetes menunjukkan adanya regenerasi *islet* Langerhans pankreas yang ditandai dengan jumlah inti sel yang terwarnai biru tua dengan pewarnaan hematoksilin lebih banyak, adanya regenerasi pada sel *islet* mengakibatkan bentuk inti sel menjadi terlihat jelas dan batas antarsel juga terlihat.

Pemberian ekstrak daun insulin dosis 300 mg/BB tikus/hari memiliki kemampuan yang lebih besar untuk memperbaiki kondisi *islet* Langerhans pankreas pada tikus hiperglikemik. Hal ini dibuktikan dengan inti sel yang terwarnai biru tua dengan bentuk teratur terlihat lebih banyak pada Gambar 4. lebih banyak dibandingkan Gambar 3. Kemampuan ekstrak daun insulin untuk memperbaiki kondisi *islet* diduga karena adanya senyawa flavonoid yang berperan sebagai antioksidan, antioksidan inilah yang menghambat kerusakan *islet* karena dapat mengikat radikal bebas yang dihasilkan aloksan. Eliakim-Ikechukwu dan Obri (2009) menyatakan bahwa flavonoid mampu menghentikan penghancuran sel beta dengan mengikat ROS yang dihasilkan oleh aloksan dan menginduksi sel beta untuk melakukan proliferasi supaya menggantikan sel yang rusak akibat nekrosis.

## **Kesimpulan**

Pemberian ekstrak daun insulin dosis 300 mg/BB tikus/hari mampu untuk menjadikan kadar glukosa darah berbeda nyata, namun untuk kadar malondialdehid tidak berbeda



nyata dibandingkan tikus kontrol. Selain itu, pemberian ekstrak daun insulin dosis 300 mg/BB tikus/hari pada tikus hiperglikemik juga mampu untuk memperbaiki kondisi *islet* Langerhans pankreas menuju kondisi seperti tikus kontrol.

### Daftar Pustaka

- Ajao, A. A. and A. N. Moteetee. 2017. *Tithonia diversifolia* (Hemsl) A. Gray. (Asteraceae : Heliantheae), an Invasive Plant of Significant Ethnopharmacological Importance : A Review. *South Africa Journal of Botany*. 113 : 396-403
- Ayala, A., Munoz, M. F. and S. Arguelles. 2014. Lipid Peroxidation : Production, Metabolism and Signaling Mechanisms of Malondialdehyde and 4-Hydroxy-2-Nonenal. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 10 : 1-32.
- Eliakim-Ikechukwu, C. F. and A. I. Obri. 2009. Histological Changes in the Pancreas Following Administration of Ethanolic Extract of *Alchornea cordifolia* Leaf in Alloxan-Induced Diabetic Wistar Rats. *Nigerian Journal of Physiological Sciences*. 24 (2) : 153-155.
- Lenzen, S. 2005. Alloxan and Streptozotocin Diabetes. *Biomedical Chemical Pharmacology*. 20 : 119-138.
- Margaret, A. O., Stephen, A., Meshack, I. O., Sunday, A. and O. Abidemi. 2013. Histological Studies of Pancreatic B-Cells of Streptozotocin-Induced Diabetic Wistar Rats Treated With Methanolic Extract of *Sphenocentrum jollyanum*. *Journal of Pharmaceutical and Scientific Innovation*. 2 (2) : 8-12.
- Medjoub, H., Selles, C. and B. Tabti. 2013. Medicinal Plants : A Methodology For Studying Their Anti-Diabetic Activity. *International Journal of Medicine and Pharmaceutical Sciences*. 3 (4) : 169-178.
- Michael, O. M. and A. I. Uzoma. 2013. Histological Changes and Antidiabetic Activities of *Ipomoea trichantha* tuber Extract in Beta-Cells of Alloxan Induced Diabetic Rats. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 3 (8) : 628-633.
- Nasri, H., Shirzad, H., Baradaran, A. and M. Rafieian. 2015. Antioxidant Plants and Diabetes Mellitus. *Journal of Research in Medical Sciences*. 491-502.
- Obi, B. C., Okoye, T. C., Okpashi, V. E., Igwe, C. N. and Alumanah, E. O. 2016. Comparative Study of the Antioxidant Effects of Metformin, Glibenclamide, and Repaglinide in Alloxan-Induced Diabetic Rats. *Journal of Diabetes Research*. 1-5.
- Olayinka, B. U., Raiyemo, D. A and E. E. Obukohwo. 2015. Phytochemical and Proximate Composition of *Tithonia diversifolia* (Hemsl.) A. Gray. *Annals. Food Science and Technology*. 16 (1) : 195-200.
- Passoni, F. D., Oliveira, R. B., Paula, D. A., Neto, L. B., and F. B. Da Costa. 2013. Repeated-dose Toxicology Studies of *Tithonia diversifolia* (Hemsl.) A. Gray and Identification of the Toxic Compounds. *Journal of Ethnopharmacology*. 147 : 389-394.
- Pritchett, K. R. and B. F. Corning. 2004. *Biology and Medicine of The Rat*. Harvard University, USA.
- Qadori, Y. T. 2011. Histological Studies on Pancreatic Tissue in Diabetic Rats by Using Wild Cherry. *The Iraqi Postgraduate Medical Journal*. 10 (3) : 421-426.

- Rai, A., Eapen, C. and V. G. Prasanth. 2012. Interaction of Herb and Glibenclamide : A Review. *International Scholarly Research Network*. 1-5.
- Sari, A. R., Saraswati, T. R. and E. Yusuf W. Y. 2018. Antihyperglycemic Activity of Aqueous Extract of Insulin Leaves (*Tithonia diversifolia*) on Hyperglycemic Rats (*Rattus norvegicus*). *Biosaintifika*. 10 (3) : 636-641.
- Sasmita, F. W., Susetyarini, E. dan Y. Pantiwati. 2017. Efek Ekstrak Daun Kembang Bulan (*Tithonia diversifolia*) Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Alloxan. *Biosfera*. 34 (1) : 22-31.
- Sen, S. R., Kumar, D., Easwari, TS., and S. Gohri. 2016. Therapeutic Aspects of Sulfonylureas : a Brief Review. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 8 (12) : 121-130.
- Sheweita, S. A., Mashaly, S., Newairy, A. A., Abdou, H. M., and S. M. Eweda. 2016. Changes in Oxidative Stress and Antioxidant Enzyme Activities In Streptozotocin-Induced Diabetes Mellitus In Rats : Role of *Tithonia diversifolia* Extracts. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 1-8.
- Singh, Z. Karthigestu, I. P., Singh, P. and R. Kaur. 2014. Use of Malondialdehyde as a Biomarker for Assessing Oxidative Stress in Different Disease Pathologies : a Review. *Iranian Journal Public Health*. 43 (3) : 7-16.
- Thongsom, M., Chunglok, W., Kuanchuea, R. and J. Tangpong. 2013. Antioxidant and Hypoglycemic Effects of *Tithonia diversifolia* Aqueous Leaves Extract in Alloxan-Induced Diabetic Mice. *Advances in Environmental Biology*. 7 (9) : 2116-2125.
- Umesh, C. V., Jamsheer, A. M. and M. A. Prasad. 2018. The Role of Flavonoids in Drug Discovery-Review On Potential Applications. *Research Journal of Life Sciences, Bioinformatic, Pharmaceutical and Chemical Sciences*. 4 (1) : 70-77.
- Veeranjaneyulu, C. and G. Subrahmanyam. 2016. Rediscovery The Induction of Diabetogenic Agents in The Experimental Animal Model : Review. *International Journal of Applied Biology and Pharmaceutical Technology*. 7 (3) : 95-104.
- Wang, J., and H. Wang. 2017. Review Article : Oxidative Stress in Pancreatic Beta Cell Regeneration. *Hindawi Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 1-10.
- Waspadji, S. 2007. Penatalaksanaan DM Terpadu. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.
- Young, B., Stewart, W., O'Dowd, G. and P. R. Weather. 2010. Basic Pathology : a Text, Atlas and Review of Histopathology. Edinburg, Churchill Livingstone Company.
- Yuniwati, E. Y. W., Saraswati, T. R. & Kusdiyantini, E. (2018). Respon Penurunan Kadar Glukosa Darah Tikus (*Rattus norvegicus*) Hiperglikemik Setelah Pemberian Berbagai Minyak Konsumsi. *Buletin Anatomi dan Fisiologi*. 3 (2) : 1-6.