

## EFEK EKSTRAK ETANOL DAUN LEILEM (*CLERODENDRUM MINAHASSAE*) TERHADAP KADAR GLUKOS DARAH TIKUS PUTIH JANTAN

Cheisy Anastasya Gratia Lengkong<sup>1\*</sup>, Widdhi Bodhi<sup>2</sup>, Olvie Syenni Datu<sup>3</sup>, Fatimawali<sup>4</sup>

Program Studi Farmasi FMIPA Universitas Sam Ratulangi<sup>1,2,3,4</sup>

\*Corresponding Author : cheisy Anastasya@gmail.com

### ABSTRAK

Diabetes melitus merupakan penyakit kronis global yang menjadi penyebab utama kebutaan, penyakit jantung, dan gagal ginjal dengan total penderita saat ini yang sudah melebihi 500 juta jiwa. Daun leilem adalah tanaman endemik Sulawesi Utara yang berasal dari genus *Clerodendrum* yang diyakini memiliki potensi antidiabetes. Daun leilem diketahui mengandung senyawa flavonoid dan fenol yang memiliki aktivitas antioksidan sehingga dapat mengikat radikal hidroksil dan mereduksi stress oksidatif yang disebabkan oleh kematian sel  $\beta$  pankreas akibat kondisi diabetes melitus. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui efek ekstrak etanol daun leilem terhadap kadar glukosa darah dan berat badan tikus putih jantan. Penelitian ini dilakukan pada bulan Maret – Mei 2023 di Laboratorium Penelitian Program Studi Farmasi Universitas Sam Ratulangi. Ekstraksi daun leilem menggunakan metode maserasi dengan pelarut etanol 96%. Penelitian ini menggunakan metode *pretest posttest control group design* dengan 5 kelompok, yaitu kelompok I kontrol positif metformin, kelompok II kontrol negatif Na-CMC 0,5 %, kelompok III, IV, dan V adalah ekstrak dosis 100, 200, dan 400 mg/kgBB. Semua kelompok diinduksi dengan aloksan sebanyak 120 mg/kgBB. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak daun leilem memiliki pengaruh bermakna ( $p < 0,05$ ) terhadap kadar glukosa darah tikus putih jantan dengan presentase terbaik pada kelompok V dosis ekstrak 400 mg/kgBB dan tidak memiliki pengaruh signifikan terhadap berat badan.

**Kata kunci** : daun leilem (*clerodendrum minahassae*), kadar glukosa darah, tikus putih jantan

### ABSTRACT

*Diabetes mellitus is a global chronic disease which has been the main cause of blindness, heart disease and kidney failure with the total number of sufferers currently exceeding 500 million people. Leilem leaf is an endemic plant of North Sulawesi from the genus Clerodendrum which is believed potentially antidiabetic. Leilem leaves are known to contain flavonoid and phenol compounds which have antioxidant activity that can bind hydroxyl radicals and reduce oxidative stress caused by the death of pancreatic  $\beta$  cells due to diabetes mellitus. The aim of this research was to determine the effect of ethanol extract of leilem leaves on blood glucose levels and body weight of male white rats. This research was conducted in March – May 2023 at the Research Laboratory of the Sam Ratulangi University Pharmacy Study Program. The extraction of leilem leaves using maceration method with 96% ethanol solvent. This study used a pretest posttest control group design method with 5 groups, namely group I positive control metformin, group II negative control Na-CMC 0.5%, groups III, IV, and V were extract doses of 100, 200, and 400 mg/kgBB. All groups were induced with alloxan at 120 mg/kgBW. The results showed that leilem leaf extract had a significant effect ( $p < 0,05$ ) on male white rats blood glucose levels with the best percentage in group V extract dose of 400 mg/kgBW and had no significant effect on body weight.*

**Keywords** : leilem leaves (*clerodendrum minahassae*), blood glucose levels, male white rats

### PENDAHULUAN

Gangguan metabolisme kronis diabetes melitus telah menjadi permasalahan global yang perlu diberikan perhatian lebih lanjut. Pada skala global, penyakit diabetes menjadi penyebab utama kebutaan, penyakit jantung, gagal ginjal, dan kematian prematur. Organisasi International Diabetes Federation (IDF) memprediksikan bahwa sebesar 9.3% penduduk dunia

berusia 20-79 tahun mengalami diabetes pada tahun 2019 atau setara dengan 463 juta orang. Berdasarkan kalkulasi dari IDF, jika tidak ada tindakan lebih lanjut untuk penanganan diabetes, angka ini akan terus meningkat hingga mencapai 578 juta penderita pada 2030 dan 700 juta penderita pada tahun 2045 (Kaul *et al.*, 2012; IDF, 2021).

Dipiro *et al.* (2015) mendefinisikan diabetes melitus sebagai sebuah gangguan metabolik yang ditandai dengan kondisi hiperglikemia atau peningkatan kadar glukosa darah dalam tubuh. Kondisi hiperglikemia merupakan konsekuensi gangguan metabolik jangka pendek dari diabetes melitus, sedangkan konsekuensi jangka panjangnya adalah perubahan aliran kadar yang irreversibel. Penyebab utama dari penyakit ini adalah gangguan sekresi insulin atau gangguan kerja insulin maupun keduanya (Kerner dan Bruckel, 2014).

Kawasan Asia Tenggara yang merupakan bagian regional dari Indonesia menempati peringkat ke-3 jumlah penderita diabetes tertinggi tahun 2019 dengan prevalensi sebesar 11,3%. Selain itu, IDF juga turut mendata 10 negara dengan penderita tertinggi pada rentang usia 20-79 tahun. Cina, India, dan Amerika menduduki peringkat 3 teratas dan disusul Indonesia pada peringkat ke-7 dengan jumlah penderita 10,7 juta orang sehingga menjadikan Indonesia satu-satunya negara di kawasan Asia Tenggara yang masuk dalam daftar ini. Hal ini menunjukkan besarnya kontribusi Indonesia terhadap prevalensi kasus diabetes di Asia Tenggara (IDF, 2021).

Penggunaan obat antidiabetes oral dilaporkan memiliki beberapa efek samping seperti alergi, hipoglikemia, kolestasis, anemia aplastik, anemia hemolitik, mual, muntah, tremor, dan konstipasi. Dengan mempertimbangkan banyaknya efek samping akibat obat-obatan sintesis antidiabetes, maka perlu diambil alternatif lain untuk mengatasi permasalahan ini. Salah satu tindakan yang dapat dilakukan adalah dengan mengandalkan bahan alam sebagai zat aktif untuk menurunkan kadar gula darah dengan efek samping yang lebih minim. Literatur dari etnobotani menyatakan bahwa terdapat sekitar 800 tanaman yang memiliki potensi antidiabetes dan lebih dari 1.200 spesies telah terbukti memiliki potensi antidiabetes. (Dipiro *et al.*, 2015; Kitukale dan Chandewar, 2014).

Indonesia sebagai negara dengan potensi sumber daya alam yang luar biasa memiliki peluang dalam pengembangan obat berbasis bahan alam. Salah satu tanaman yang dapat dimanfaatkan adalah daun leilem (*Clerodendrum minahassae*). Beberapa penelitian melaporkan efek farmakologi dari genus *Clerodendrum* salah satunya adalah sebagai antidiabetes. Penelitian uji efektivitas antidiabetes telah dilakukan pada *C. indicum*, *C. phlomidis*, *C. serratum*, *C. trichotomum*, *C. chinense* and *C. petasites*, dan lainnya namun belum pernah dilakukan pada *Clerodendrum minahassae* (Kar *et al.*, 2014).

Daun leilem berasal dari genus *Clerodendrum* L. famili *Lamiaceae* dengan senyawa aktif yang terkandung di dalamnya berupa alkaloid, flavonoid, steroid/triterpenoid, tannin, dan fenol. Sebuah penelitian melaporkan bahwa fenol dan flavonoid memiliki aktivitas antidiabetes melalui penghambatan enzim  $\alpha$ -amilase dan  $\alpha$ -glukosidase. Selanjutnya senyawa flavonoid seperti quercetin, kaempferol, isorhamnetin, fisetin, morin, hesperidin, naringenin, eriodictyol, apigenin, luteolin, tengeretin, chrysin, wogonin, diosmin, baicalein, genistein, daidzein, cyanidin, delphinidin, pelargonidin dilaporkan sebagai senyawa-senyawa flavonoid yang memiliki sifat antidiabetes (Kairupan *et al.*, 2019; Al-Ishaq, 2019).

Daun leilem telah banyak diteliti kandungan kimianya terutama yang terdapat pada daun. Berdasarkan hasil penelitian Kairupan *et al.* (2019), dinyatakan bahwa daun leilem positif memiliki kandungan kimiawi senyawa metabolit sekunder berupa alkaloid, saponin, flavonoid, steroid, dan fenol. Kandungan fenol dan flavonoid dalam daun leilem dilaporkan memiliki peran besar sebagai agen antioksidan melalui penelitian menggunakan DPPH dan FRAP. Selain sebagai agen antioksidan, kandungan flavonoid yang tinggi dalam daun leilem juga diteliti memiliki efek antiinflamasi yang baik yang diujikan pada tikus putih (Tumiir *et al.*, 2021). Selain dimanfaatkan sebagai makanan dalam bentuk sayuran, daun leilem juga sudah

mulai diteliti dan digunakan dalam ruang lingkup pengobatan. Berdasarkan tinjauan daun leilem mengenai genus dan kandungan metabolit sekunder didalamnya, daun leilem potensial dapat memberikan efek terhadap kadar glukosa darah atau sebagai zat aktif antidiabetes. Sehingga penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah ekstrak etanol dari daun leilem memiliki pengaruh terhadap kadar glukosa darah dan berat badan pada tikus jantan putih.

## METODE

Penelitian yang dilakukan adalah penelitian eksperimental laboratorium secara *in vivo* mengenai kadar glukosa darah pada hewan uji menggunakan metode *pretest posttest control group design*. Pada penelitian ini digunakan hewan uji tikus putih jantan sejumlah 15 ekor yang dibagi kedalam 5 kelompok perlakuan. Kelompok I merupakan kontrol positif yang menggunakan metformin, kelompok II merupakan kontrol negatif yang menggunakan Na-CMC 0,5%, dan kelompok III, IV, dan V merupakan kelompok perlakuan yang menggunakan ekstrak daun leilem dengan dosis masing-masing kelompok secara berurut 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB, dan 400 mg/kgBB (Pongoh *et al.*, 2020). Penelitian ini telah menerima sertifikat kelayakan etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Poltekkes Kemenkes Manado.

Penelitian dilakukan di Laboratorium Penelitian Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sam Ratulangi. Penelitian dilakukan pada bulan Maret - Mei 2022. Sampel Daun leilem diambil dari Desa Leilem, Kabupaten Minahasa, Provinsi Sulawesi Utara. Sampel kemudian disortasi basah dan dicuci pada air mengalir, setelah itu dilakukan perajangan. Sampel selanjutnya dikeringkan dalam oven  $\pm 40^{\circ}\text{C}$ . Sampel kemudian dihaluskan dengan blender sampai diperoleh hasil sampel dalam bentuk serbuk. Analisis data kuantitatif diolah dengan menggunakan metode *Paired-Samples T Test* dan uji Wilcoxon untuk mengetahui efek pemberian daun leilem terhadap kadar glukosa darah tikus putih jantan yang diinduksi aloksan selama 13 hari. Analisis data dilakukan dengan aplikasi *Statistical Product and Service Solution* (SPSS) versi 26.0 for Windows 10 (Pongoh *et al.*, 2020).

## HASIL

### Hasil Pemeriksaan Kadar Glukosa Darah

Hasil pemeriksaan kadar glukosa darah pada tikus selama pengujian disajikan pada tabel dibawah ini.

**Tabel 1. Rata-Rata Pemeriksaan Kadar Glukosa Darah**

Kelompok	Kadar Glukosa Darah $\pm$ SD (mg/dL)					
	Baseline	Pretest	Perlakuan			Posttest
	Hari ke-0	Hari ke-1	Hari ke-4	Hari ke-7	Hari ke-10	Hari ke-13
Kelompok I Metformin	66,67 $\pm 10,69$	158,67 $\pm 8,02$	121,33 $\pm 4,73$	91,67 $\pm 9,61$	75,67 $\pm 8,14$	59,67 $\pm 3,51$
Kelompok II Na-CMC 0,5%	119,00 $\pm 4,58$	170,00 $\pm 11,36$	163,00 $\pm 14,93$	162,00 $\pm 17,78$	160,67 $\pm 26,84$	156,33 $\pm 26,73$
Kelompok III Ekstrak Dosis 100 mg/kgBB	81,67 $\pm 14,57$	156,67 $\pm 10,50$	133,00 $\pm 6,56$	111,67 $\pm 5,03$	92,33 $\pm 11,15$	73,00 $\pm 12,00$
Kelompok IV Ekstrak Dosis 200 mg/kgBB	70,67 $\pm 10,02$	139,33 $\pm 8,08$	127,67 $\pm 4,51$	107,33 $\pm 4,93$	80,00 $\pm 6,56$	62,00 $\pm 7,51$
Kelompok V Ekstrak Dosis 400 mg/kgBB	73,67 $\pm 18,58$	171,67 $\pm 27,10$	145,67 $\pm 33,72$	134,33 $\pm 38,28$	113,67 $\pm 31,56$	79,00 $\pm 14,53$

Hasil menunjukkan bahwa pada hari ke-1 semua kelompok mengalami peningkatan kadar glukosa darah setelah diinduksikan aloksan, dan dari hari ke-4 sampai hari ke-13 menunjukkan terjadinya penurunan kadar glukosa darah setelah diberikan perlakuan.

### Hasil Pemeriksaan Berat Badan

Hasil pemeriksaan berat badan pada tikus selama pengujian disajikan pada tabel dibawah ini.

**Tabel 2. Rata-Rata Pemeriksaan Berat Badan**

Kelompok		Berat Badan $\pm$ SD (gr)					
		Baseline	Pretest	Perlakuan			Posttest
		Hari ke-0	Hari ke-1	Hari ke-4	Hari ke-7	Hari ke-10	Hari ke-13
Kelompok Metformin	I	257,33 $\pm$ 24,19	251,33 $\pm$ 21,13	247,67 $\pm$ 17,21	240,33 $\pm$ 24,34	237,67 $\pm$ 22,59	237,33 $\pm$ 25,32
Kelompok Na-CMC 0,5%	II	188,00 $\pm$ 27,4	179,00 $\pm$ 27,22	174,67 $\pm$ 30,02	170,67 $\pm$ 26,01	168,00 $\pm$ 24,00	163,33 $\pm$ 30,53
Kelompok Ekstrak Dosis 100 mg/kgBB	III	159,33 $\pm$ 6,03	151,33 $\pm$ 4,16	155,33 $\pm$ 6,11	158,67 $\pm$ 3,79	162,33 $\pm$ 3,51	165,00 $\pm$ 5,00
Kelompok Ekstrak Dosis 200 mg/kgBB	IV	212,00 $\pm$ 9,45	198,33 $\pm$ 4,73	200,33 $\pm$ 3,79	202,67 $\pm$ 4,93	205,33 $\pm$ 5,03	210,00 $\pm$ 6,00
Kelompok Ekstrak Dosis 400 mg/kgBB	V	216,00 $\pm$ 10,58	209,67 $\pm$ 9,07	213,33 $\pm$ 5,51	215,33 $\pm$ 3,79	216,00 $\pm$ 4,36	219,33 $\pm$ 2,52

Hasil menunjukkan bahwa pada hari ke-1 semua kelompok mengalami penurunan berat badan setelah diinduksikan aloksan, dan dari hari ke-4 sampai hari ke-13 menunjukkan terjadinya peningkatan berat badan pada semua kelompok ekstrak dosis, dan penurunan berat badan tetap terjadi pada kelompok kontrol positif dan negatif

### PEMBAHASAN

Daun leilem yang digunakan adalah daun yang segar, bersih, dan berwarna hijau tidak kekuningan atau sudah tua. Daun yang segar dan belum menua memiliki aktivitas metabolik dan nutrisi yang tinggi sehingga baik digunakan dalam penelitian. Daun leilem yang digunakan pada penelitian ini sebanyak 8 kg. Daun dicuci satu per satu dengan air mengalir untuk memastikan daun bersih dan bebas dari bahan-bahan pengotor. Kemudian daun dibiarkan kering dan selanjutnya dirajang menjadi bagian yang lebih kecil untuk mempermudah proses pengeringan agar lebih cepat. Daun yang sudah dirajang kemudian dikeringkan dengan oven pada suhu  $\pm$  40<sup>0</sup>C karena flavonoid sebagai senyawa yang akan diekstraksi dapat rusak pada suhu diatas 50<sup>0</sup>C. Sampel selanjutnya dihaluskan menggunakan blender dan diayak untuk mendapatkan partikel yang lebih kecil. Partikel yang kecil dapat mempercepat proses ekstraksi dan efektivitas dari pelarut dalam menembus sel dan melarutkan senyawa-senyawa didalamnya (Tambun *et al.*, 2016). Ekstrak daun leilem diperoleh dari sebuah proses yang dinamakan ekstraksi. Ekstraksi dilakukan untuk menarik senyawa kimia yang terdapat pada simplisia. Penelitian ini menggunakan metode maserasi karena prosesnya yang tidak memerlukan panas sehingga senyawa flavonoid yang akan diekstraksi tidak akan rusak karena sifatnya yang termolabil (Riwanti *et al.*, 2020). Pelarut yang digunakan selama proses maserasi adalah etanol 96% karena kemampuannya dalam melarutkan senyawa baik yang bersifat polar maupun non polar, dimana gugus OH pada etanol dapat melarutkan senyawa polar dan gugus alkil CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>- dapat mengikat senyawa non polar (Jie, 2018).

Hewan uji yang digunakan pada penelitian ini adalah tikus putih jantan. Tikus memiliki kondisi fisiologis yang hampir sama dengan manusia begitu juga dengan respon biologis yang dihasilkan, sehingga cocok untuk digunakan dalam penelitian mengenai penyakit-penyakit pada manusia (Rybnikova *et al.*, 2018). Kelamin jantan digunakan karena variabilitas hormonal tikus jantan lebih rendah dan stabil dibandingkan tikus betina karena siklus reproduksi tikus betina yang melibatkan perubahan hormonal. Tikus betina yang mengalami siklus reproduksi akan mengalami perubahan hormonal termasuk estrogen yang dapat mempengaruhi sensitivitas insulin dan metabolisme glukosa (Fourny *et al.*, 2021). Sebelum dilakukan pengujian tikus terlebih dahulu diaklimatisasi selama  $\pm 7$  hari. Aklimatisasi perlu dilakukan karena tikus yang digunakan pada penelitian berasal dari lokasi yang berbeda, sehingga perlu adanya penyesuaian iklim lingkungan yang baru. Perbedaan lokasi dan iklim lingkungan dapat menyebabkan perubahan fisiologis maupun perilaku sebuah organisme (Dewi *et al.*, 2017).

Untuk membuat kondisi fisiologis tikus menjadi diabetes, maka tikus perlu diinjeksikan dengan agen diabetogenic seperti aloksan. Penggunaan aloksan didasarkan pada kemampuannya untuk dapat menyebabkan kondisi diabetes melitus secara ireversibel dengan pemberian dosis tunggal melalui aksi nekrotik selektif pada sel  $\beta$  pankreas sehingga menyebabkan terjadinya defisiensi insulin. Defisiensi insulin menyebabkan berbagai penyimpangan metabolisme pada hewan, salah satunya peningkatan kadar glukosa darah. Aloksan memiliki stabilitas selama kurang dari satu bulan (Ighodaro *et al.*, 2017). Serbuk aloksan dilarutkan dengan NaCl fisiologis 0,9 % karena aloksan dapat menjadi tidak stabil dengan larutan biasa, maka digunakan NaCl fisiologis 0,9 % yang memiliki pH 7 agar aloksan tetap stabil. NaCl fisiologis 0,9 % memiliki konsentrasi garam yang hampir sama dengan tubuh manusia, sehingga larutan ini dikatakan isotonis dan tidak akan menyebabkan perubahan biologis yang signifikan maupun perubahan osmotik ketika dilarutkan dengan aloksan dan diinduksikan ke dalam tubuh hewan uji (Hasima *et al.*, 2020).

Ekstrak daun leilem dan metformin tidak dapat larut sempurna dengan aquadest, sehingga untuk mendapatkan kestabilan larutan yang baik perlu digunakan agen pensuspensi seperti Na-CMC. Natrium karboksimetil selulosa (Na-CMC) merupakan agen pensuspensi yang kering dan mudah terdispersi serta dapat dikembangkan dengan pengocokan secara manual (Wardani *et al.*, 2017). Na-CMC memiliki kemampuan stabilitas yang baik dalam menjaga partikel obat terdispersi merata dalam larutan, viskositas yang baik, dan aman untuk hewan uji (Fitriana *et al.*, 2020). Pemberian larutan pada hewan uji dalam penelitian ini melalui 2 rute pemberian, yaitu secara intraperitoneal dan secara oral. Aloksan diberikan ke hewan uji melalui injeksi intraperitoneal. Induksi secara intraperitoneal artinya aloksan akan diinjeksikan ke rongga perut pada hewan uji sehingga aloksan akan terserap oleh pembuluh darah di dalam rongga perut dan mencapai sirkulasi sistemik. Aloksan yang berada dalam rongga perut akan berinteraksi langsung dengan sel-sel  $\beta$  pancreas untuk merusak sel tersebut (Ighodaro *et al.*, 2017).

Larutan ekstrak, metformin, dan Na-CMC 0,5% diberikan melalui rute oral dengan sonde dan dispo 1 cc setiap hari sekali. Pemberian secara oral menggunakan sonde dilakukan karena metodenya yang relatif sederhana dan mudah dilakukan pada hewan uji (Nangoy *et al.*, 2019). Pemeriksaan kadar glukosa darah dan berat badan dilakukan sebanyak 6 kali. Sebelum dilakukan pemeriksaan kadar glukosa darah dan berat badan, hewan uji terlebih dahulu dipuaskan selama 8-12 jam untuk menstandarisasi kondisi fisiologis agar seragam dan tidak dibawah pengaruh eksternal berupa makanan yang akan berdampak pada hasil pengujian (Ighodaro *et al.*, 2017). Hewan uji tikus yang memiliki kadar glukosa darah  $> 135$  mg/dL dinyatakan mengalami diabetes (Nuralifah *et al.*, 2022). Berdasarkan hasil pemeriksaan pada H1, semua hewan uji dalam penelitian mengalami peningkatan glukosa darah dan mengalami penurunan setelah diberikan perlakuan. Hewan uji yang diinduksikan aloksan mengalami kenaikan glukosa darah dari H0 ke H1 dengan rentang glukosa darah diabetes 139,33 – 171,71

mg/dL (Tabel 1). Hal ini menunjukkan bahwa semua tikus yang diinduksikan aloksan mengalami diabetes karena rentang glukosa darahnya  $> 135$  mg/dL, dimana aloksan berhasil merusak sel-sel  $\beta$  pankreas sehingga mengalami nekrosis. Hasil pemeriksaan kadar glukosa darah kadar glukosa darah yang signifikan pada kontrol positif dan kelompok ekstrak dari H4 sampai H13.

Kontrol negatif Na-CMC 0,5% juga terlihat mengalami penurunan kadar glukosa darah tetapi tidak signifikan. Na-CMC memiliki sifat yang relatif stabil dan netral sehingga tidak akan mempengaruhi kadar glukosa darah dari hewan uji. Hal ini mungkin terjadi karena respon tubuh dari hewan uji yang berbeda-beda dan kemungkinan aloksan yang belum mampu bekerja secara ireversibel (Ayudya, 2022). Kontrol positif memiliki penurunan kadar glukosa darah terbesar (Tabel 1). Hal ini dapat terjadi karena metformin bekerja memperbaiki kerja insulin sehingga dapat kembali normal dan menurunkan kadar glukosa dalam darah (Balsells *et al.*, 2015). Dengan adanya peningkatan kerja dan aktivitas insulin akibat pemberian metformin, maka pembentukan glukosa darah dalam hati juga akan mengalami penurunan sehingga penyerapan yang terjadi di dalam usus juga dapat menurun (Datu *et al.*, 2022).

Berdasarkan grafik pemeriksaan kadar glukosa darah dan data pada Tabel 1 kelompok ekstrak dosis 100, 200, dan 400 mg/kgBB juga mengalami penurunan kadar glukosa darah yang cukup signifikan. Dari ketiga variasi dosis pada kelompok ekstrak, Kelompok V ekstrak dosis 400 mg/kgBB memiliki presentase penurunan terbesar. Hasil ini menyatakan bahwa semakin besar dosis yang digunakan kemungkinan akan memberikan hasil penurunan kadar glukosa darah yang lebih baik. Fungsi dari sel  $\beta$  pankreas dalam mensekresi insulin dan mengurangi stres oksidatif juga dapat dilakukan oleh flavonoid quercetin, asam galat, dan antosianin (Khamchan *et al.*, 2018). Pada penelitian ini, kemampuan kelompok ekstrak daun leilem dalam menurunkan glukosa darah dimungkinkan karena kandungan fitokimia dan aktivitas antioksidannya yang dapat mengikat radikal hidroksil dan mereduksi stress oksidatif yang menyebabkan kematian sel  $\beta$  pankreas pada tikus diabetes, sehingga memberikan kemampuan untuk memperbaiki dan mempertahankan sel  $\beta$  pankreas yang rusak akibat pemberian aloksan (Simorangkir, *et al.*, 2022).

Daun leilem berasal dari genus *Clerodendrum L.* yang dilaporkan oleh beberapa penelitian bahwa genus ini memiliki potensi antidiabetes. Penelitian uji efektivitas antidiabetes telah dilakukan pada *C. indicum*, *C. phlomidis*, *C. serratum*, *C. trichotomum*, dan sebagainya (Kar *et al.*, 2014). Penelitian Kairupan *et al.* (2019) menyatakan bahwa daun leilem positif memiliki kandungan kimiawi senyawa metabolit sekunder berupa alkaloid, saponin, flavonoid, steroid, dan fenol. Selain itu, kandungan fenol dan flavonoid dalam daun leilem dilaporkan memiliki peran besar sebagai agen antioksidan melalui penelitian menggunakan DPPH dan FRAP. Kemampuan antioksidan dari flavonoid yang terkandung dari daun leilem ini dapat melindungi sel  $\beta$  pankreas dari kerusakan stres oksidatif yang dapat menyebabkan penurunan fungsi insulin. Mekanisme penurunan kadar glukosa darah oleh antioksidan terjadi melalui peningkatan *uptake* glukosa seluler dan peningkatan sekresi insulin, hal ini akan membuat tubuh menggunakan glukosa darah pada proses metabolisme yang diatur oleh insulin seperti dalam kondisi normal. Selain itu, antioksidan juga dapat bekerja melalui penghambatan penyerapan glukosa di usus halus dengan mekanisme kerja pada penghantar glukosa seperti protein transport natrium-glukosa 1 (GLUT1), protein pengangkut glukosa 5 (GLUT 5), dan protein pengangkut glukosa 2 (GLUT 2) (Datu *et al.*, 2022).

Sebuah penelitian melaporkan bahwa fenol dan flavonoid juga memiliki aktivitas antidiabetes melalui penghambatan enzim  $\alpha$ -amilase dan  $\alpha$ -glukosidase yang merupakan katalisator karbohidrat menjadi glukosa. Flavonoid dan fenol dapat menghambat aktivitas enzim yang terlibat dalam pemecahan karbohidrat menjadi glukosa, sehingga menghambat penyerapan glukosa dari saluran pencernaan ke dalam darah (Al-Ishaq, 2019). Tidak hanya pada kadar glukosa darah, efek antidiabetes juga diujikan pada berat badan hewan uji.

Pemeriksaan berat badan dilakukan sebagai parameter tambahan untuk melihat efek etanol daun leilem dalam potensinya sebagai antidiabetes. Hewan uji yang mengalami diabetes secara otomatis juga akan mengalami penurunan berat badan karena adanya gangguan metabolisme tubuh (Lucchesi, *et al.*, 2015).

Aloksan yang diinduksikan pada hewan uji akan menyebabkan terjadinya defisiensi insulin yang berakibat pada gangguan metabolisme glukosa. Gangguan ini akan membuat kemampuan tubuh dalam menggunakan glukosa sebagai energi mengalami penurunan. Secara otomatis, tubuh akan berupaya untuk mempertahankan kadar glukosa darahnya dalam keadaan normal dengan melakukan pemecahan pada lemak otot sebagai jalan alternatif dan akan berujung pada penurunan berat badan (Lucchesi, *et al.*, 2015). Hewan uji yang diinduksikan aloksan terlihat mengalami penurunan berat badan gr dari H0 ke H1 pada semua kelompok (Tabel 2). Penurunan berat badan yang terjadi pada hewan uji ini disebabkan oleh kondisi diabetes melitus dengan gejala polyuria, dehidrasi, dan hiperglikemia yang menyebabkan terjadinya peningkatan katabolisme protein otot (Oliveira, 2020). Hal ini memperjelas keberhasilan aloksan dalam menyebabkan kondisi diabetes pada hewan uji dengan adanya penurunan berat badan akibat gangguan metabolisme glukosa yang mengharuskan tubuh bekerja lebih keras dalam menghasilkan energi sehingga berat badan mengalami penurunan (Lucchesi, *et al.*, 2015).

Tabel 2 menunjukkan terjadinya penurunan berat badan pada kontrol positif dan kontrol negatif dari H4 sampai H13 walaupun tidak dalam angka yang besar. Kontrol negatif Na-CMC 0,5% terlihat mengalami penurunan berat badan terus menerus dari H1 sampai H1. Na-CMC tidak memiliki pengaruh terhadap penurunan maupun peningkatan berat badan pada hewan uji. Selain kontrol negatif, kontrol positif juga turut mengalami penurunan berat badan terus menerus selama 13 hari pengujian. Hal ini disebabkan oleh metformin yang diberikan pada hewan uji. Metformin menurunkan berat badan dengan kemampuannya dalam mengurangi nafsu makan. Metformin dapat mempengaruhi hormon yang terlibat dalam regulasi nafsu makan sehingga asupan kalori berkurang dan berakibat pada penurunan berat badan (Malin dan Kashyap, 2014). Berbanding terbalik dengan kontrol negatif Na-CMC 0,5% dan kontrol positif metformin yang menyebabkan berat badan mengalami penurunan, sebaliknya kelompok ekstrak dosis 100, 200, dan 400 mg/kgBB memberikan hasil peningkatan pada berat badan hewan uji sampai pada H13 pengujian.

Peningkatan berat badan pada kelompok dosis ekstrak terjadi karena kandungan-kandungan metabolit sekunder yang terdapat dalam daun leilem seperti saponin dan steroid yang dapat membantu mengatur nafsu makan sehingga mendapatkan asupan kalori yang cukup. Selain itu, saponin juga dapat mengatur pelepasan hormone yang menyebabkan rasa kenyang dan lapar (Deng *et al.*, 2023). Kandungan flavonoid dan fenol yang memiliki aktivitas sebagai antioksidan juga bermanfaat dalam percepatan proses metabolisme hewan uji (Datu *et al.*, 2022). Analisis data pada penelitian ini dilakukan dengan menggunakan metode *Paired-Samples T Test* dan uji Wilcoxon pada aplikasi *Statistical Product and Service Solution* (SPSS). Uji ini dilakukan untuk melihat apakah ada perbedaan bermakna atau keefektikan pengujian pada kadar glukosa darah dan berat badan hewan uji yang diinduksi aloksan dan ekstrak daun leilem yang diberikan selama 13 hari pengujian. Berdasarkan analisis data dengan uji Wilcoxon yang dilakukan pada *baseline*, *pretest*, dan *posttest* pada kadar glukosa darah selama 13 hari pengujian menunjukkan signifikansi Asymp Sig (*2-tailed*) 0,001 atau dibawah 0,05 yang berarti terdapat perbedaan bermakna pada kadar gula darah tikus setelah diinduksi aloksan dan setelah diberikan perlakuan. Perbedaan bermakna pada *baseline* dan *pretest* disebabkan oleh kenaikan gula darah pada *pretest* yang terjadi akibat penginduksian aloksan. Sedangkan perbedaan bermakna antara *pretest* dan *posttest* disebabkan oleh penurunan gula darah pada *posttest* yang terjadi akibat pemberian larutan metformin dan ekstrak daun leilem (Simorangkir *et al.*, 2022).

Analisis data berat badan dilanjutkan pada antara *pretest* dan *posttest* untuk melihat apakah terdapat perbedaan yang bermakna pada hewan uji setelah mendapatkan perlakuan dengan pemberian larutan selama 13 hari. Analisis data berat badan menggunakan uji *Paired-Samples T Test* karena data tersebar normal. Hasil analisis antara *baseline* dan *pretest* menunjukkan signifikansi Asymp Sig (2-tailed) 0,000 atau dibawah 0,05 yang berarti bahwa antara *baseline* dan *pretest* terdapat perbedaan yang bermakna. Perbedaan bermakna ini terjadi akibat penurunan berat pada *pretest* karena penginduksian aloksan (Lucchesi, *et al.*, 2015). Sedangkan pada analisis data antara *pretest* dan *posttest* menunjukkan signifikansi Asymp Sig (2-tailed) 0,777 atau diatas 0,05. Hal ini menunjukkan bahwa antara *pretest* dan *posttest* tidak terdapat perbedaan yang bermakna. Hal ini terjadi karena penurunan berat badan yang terjadi pada kelompok ekstrak tidak menunjukkan perbedaan yang begitu jauh.

## KESIMPULAN

Kesimpulan yang didapat berdasarkan penelitian ini adalah ekstrak etanol daun leilem dosis 100, 200, dan 400 mg/kgBB berbeda bermakna terhadap parameter kadar glukosa darah, tetapi terhadap tidak berbeda bermakna terhadap parameter berat badan pada tikus putih jantan. Kelompok ekstrak dengan dosis terbaik adalah dosis ekstrak 400 mg/kgBB.

## UCAPAN TERIMAKASIH

Diucapkan terima kasih kepada dosen pembimbing yang telah memberikan bimbingan selama penelitian, kepada orang tua yang selalu memberikan dukungan selama berjalannya penelitian, dan kepada seluruh pihak terakait yang mendukung keberhasilan dari penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

- Al-Ishaq, R. K., Abotaleb, M., Kubatka, P., Kajo, K., Busselberg, D. (2019) 'Flavonoids and Their Anti-Diabetic Effects: Cellular Mechanisms and Effects to Improve Blood Sugar Levels', *Biomolecules*, 9(430), pp. 1-35.
- Ayudya, R. (2022) *Perbandingan Dosis Air Sirih Hijau (Piper Betle L) Dalam Menurunkan Kadar Glukosa Darah Tikus Putih (Rattus Norvegicus L) Yang Diinduksi Aloksan*. Undergraduate Thesis. Medan: Universitas Muhammadiyah.
- Balsells, M., Gracia, P .A., Sola, I., Roque, M., Gich, I., Corcoy, R. (2015) 'Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis', *BMJ*, (350), pp. 102.
- Datu, O. S., Lebang, J. S., Suoth, E .J. (2022) 'Efek Pemberian Ekstrak Buah Salakh (*Salacca zalacca*) dalam Menurunkan Kadar Glukosa Darah Pada Tikus Model Diabetes Melitus', *Jurnal MIPA*, 12(1), pp. 30-33.
- Deng, H., Jiacheng Z., Qihui, Y., Xiaohui, D., Shuang, Z., Weixing, L., Beiping, T., and Shuyan, C. (2023) 'Effects of Dietary Steroid Saponins on Growth Performance, Serum and Liver Glucose, Lipid Metabolism and Immune Molecules of Hybrid Groupers', *Metabolites*, 13(305), pp. 1-14.
- Dewi, S. R. P., Marlamsya, D. O., Bikarindrasari, R. (2017) 'Efek Antikaries Ekstrak Gambir Pada Tikus Jantan Galur Wistar', *Majalah Kedokteran Gigi Indonesia*, 3(2), pp. 83-92.
- Dipiro, J. T., Wells, B. G., Schwinghammer, T. L., Dipiro, C. V. (2015) *Pharmacotherapy Handbook Ninth Edition*. UK: Mcgraw-Hill Education Companies.
- Fitriana, M., Wawan, H., Khoerul, A., Triyasmono, L., Rahmanto, B., Andriani, S., Ainah, N. (2020) 'Karakteristik Fisika Sediaan Suspensi Ekstrak Etanol Daun Gaharu (*Aquilaria*

- Microcarpa Baill.) Dengan Variasi Carboxymethyl Cellulose Sodium (Cmc-Na)', *Jurnal Pharmascience*, 7(1), pp. 125-131.
- Fourny, N., Lan, C., Bernard, M., Desrois, M. (2021) 'Male and Female Rats Have Different Physiological Response to High-Fat High-Sucrose Diet but Similar Myocardial Sensitivity to Ischemia-Reperfusion Injury', *Nutrients*, 13(9), pp. 2914.
- Hasima., Faridahb, D. N., Safithria, M., Husnawatia., Setiyonoc, A., Manshur, H. A. (2020) 'Aktivitas Penurunan Kadar Glukosa pada Tikus yang Diinduksi Aloksan dari Ekstrak Air Angkak, Bekatul dan Kombinasinya', *Journal of Agro-based Industry*, 37(2), pp. 171-179.
- Ighodaro, O. M., Adeosun, A. M., & Akinloye, O. A. (2017) 'Alloxan-Induced Diabetes, A Common Model For Evaluating The Glycemic-Control Potential Of Therapeutic Compounds And Plants Extracts In Experimental Studies', *Medicina*, 53(6), pp. 365-374.
- International Diabetes Federation (2021) International Diabetes Federation: Diabetic Atlas 10th Edition. Belgia.
- Jie, W .P. (2018) *Efektivitas Pelarut Etanol 96% dan Aquadest pada Ekstrak Jahe Merah Terhadap Jamur Candida albicans (In Vitro)*. Undergratuae Thesis. Medan: Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Sumatera Utara.
- Kairupan, C. F., Mantiri, F. R., Rumende, R. R. H. (2019) 'Phytochemical Screening and Antioxidant Activity of Ethanol Extract of Leilem (*Clerodendrum minahassae* Teijsm. & Binn) as an Antihyperlipidemic and Antiatherosclerotic Agent', *IOP Conf. Series: Earth and Environmental Science*, 217, pp. 1-7.
- Kar, P., Goyal, A. K., Das, A. P., Sen, A. (2014) 'Antioxidant and Pharmaceutical Potential of Clerodendrum L.: An Overview', *International Journal of Green Pharmacy*, 8(4), pp. 210-216.
- Kaul, K., Tarr, J. M., Ahmad, S. I., Kohner, E. M., Chibber, R. (2012) *Introduction to Diabetes Mellitus Chapter I*. United Kingdom: Landes Bioscience and Springer Science.
- Kerner, W., dan Bruckel, J. (2014). 'Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus', *Experimental and Clinical Endocrinology Diabetes*, 122(7), pp. 384-386.
- Khaerati, K., Amini, D., Ihwan. (2020) 'Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Air-Etanol, *n*-Heksan, dan Etil Asetat Uwi Banggai (*Dioscorea alata* L.) Dengan Metode Induksi Aloksan Pada Mencit Jantan (*Mus musculus*)', *Jurnal Farmasi Galenika*, 6(2), pp. 243-252.
- Khamchan, A., Paseephol, T., Hanchang, W. (2018) 'Protective Effect of Wax Apple (*Syzygium samarangense* (Blume) Merr & LM Perry) Against Streptozotocin-induced Pancreatic  $\beta$ - cell Damage in Diabetic Rats', *Biomed Pharmacother*, 108, pp. 634-645.
- Kitukale, M. D., dan Chandewar, A. V. (2014) 'An Overview on Some Recent Herbs Having Antidiabetic Potential', *Journal of Pharmaceutical, Biological, and Chemical Sciences*, 5(6), pp. 190-6.
- Lucchesi, A. N., Cassettari, L. L., and Spadella, C. T. (2015) 'Alloxan-Induced Diabetes Causes Morphological and Ultrastructural Changes in Rat Liver that Resemble the Natural History of Chronic Fatty Liver Disease in Humans', *Journal of Diabetes Research*, 2015(494578), pp. 1-11.
- Malin, S. K., dan Kashyap, S. R. (2014) 'Effects of Metformin on Weight Loss', *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity*, 21(5), pp. 323-329.
- Nangoy, B. N., Queljoe, E. D., Yudistira, A. (2019) 'Uji Aktivitas Antidiabetes Dari Ekstrak Daun Sesewanua (*Clerodendrum squamatum* Vahl.) Terhadap Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus* L.)', *Pharmacon Jurnal Ilmiah Farmasi*, 8(4), pp. 774-780.
- Ngatidjan. (1991) *Petunjuk Laboratorium: Metode Laboratorium Dalam Toksikologi*. Yogyakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada.
- Nuralifah., Fitrawan, L. O. M., Parawansah., Trisetya, M. (2022) 'Histopatologi Organ Pankreas Tikus DM Tipe 2 Yang Diberi Ekstrak Etanol Daun Gedi Merah (*Abelmoscus manihot* L. Medik)', *Jurnal Syifa Sciences and Clinical Research*, 4(1), pp. 141-151.

- Oliveira., Miranda, L. M., Agostini, C., Lima, W., Camini, C., Costa, C. (2020) 'Silymarin Attenuates Hepatic and Pancreatic Redox Imbalance Independent of Glycemic Regulation in the Alloxan-induced Diabetic Rat Model', *Biomed Environ Sci*, 33, pp. 690-700.
- Pongoh, A. F., Queljoe, E. D., Rontinsulu, H. (2020) 'Uji Antidiabetik Ekstrak Etanol Bunga Papaya (*Carica papaya* L.) Terhadap Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Yang Diinduksi Aloksan', *Pharmacon Jurnal Ilmiah Farmasi*, 9(1), pp. 160-169.
- Puspadewi, L. (2019) *Efek Esktrak Biji Pepaya (Carica papaya L.) terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Putih Jantan (Rattus novergicus) Galur Wistar yang diinduksi Aloksan*. Undergraduate Thesis. Surakarta: Fakultas Kedokteran Umum Universitas Muhhamadiyah Surakarta.
- Riwanti, P., F. Izazih, Amaliyah. (2020) 'Pengaruh Perbedaan Konsentrasi Etanol pada Kadar Flavonoid Total Ekstrak Etanol 50, 70 dan 96% *Sargassum polycystum* dari Madura', *Journal of Pharmaceutical Care Anwar Medika*, 2(2), pp. 82-95.
- Rybnikova, E. A., Vetrovoi, O. V., Zenko, M. Y. (2018) 'Comparative Characterization of Rat Strains (Wistar, Wistar-Kyoto, Sprague Dawley, Long Evans, LT, SHR, BD-IX) by Their Behavior, Hormonal Level and Antioxidant Status', *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*, (54), pp. 374-382.
- Simorangkir, M., Sinaga, E., Pasaribu, R., Silaban, S. (2022) 'Antidiabetic Activity Of Leaf Extract Of *Clerodendrum Fragrans* Vent Willd In *Rattus Novergicus* Induced by Alloxan', *J Bioteknol Biosains Indones*, 9(1), pp. 119-125.
- Tambun, R., Limbong, H. P., Pinem, C., Manurung, E. (2016) 'Pengaruh Ukuran Partikel, Waktu, dan Suhu Pada Ekstraksi Fenol Dari Lengkuas Merah', *Jurnal Teknik Kimia USU*, 5(4), pp. 53-56.
- Tumiir, M. S., Tiwow, G. A. R, Karauwan, F. A., Palandi, R. R. (2021) 'Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Leilem (*Clerodendrum minahassae*) Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Yang Diinduksi Formalin', *Jurnal Biofarmasetikal Tropis*, 4(2), pp. 74-79.
- Wardani, C. C., dan Kusumaningrum, I. D. (2017) 'Pengaruh Konsentrasi Natrii Carboxymethylcellulosum (Cmc Na) Sebagai Suspending Agent Terhadap Stabilitas Fisik Pada Sediaan Suspensi Kloramfenikol', *Pharmaceutical & Traditional Medicine*, 1(2), pp. 84-89.