EFEKTIVITAS EKSTRAK TEH HIJAU (*Camellia sinensis* L.) TERHADAP PENURUNAN KADAR GLUKOSA DARAH PUASA TIKUS WISTAR (*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI ALOKSAN

Hafshah, Kristina Simanjuntak
(Fakultas Kedokteran, Universitas Pembangunan Nasional "Veteran" Jakarta)

Abstract

The sufferers of Diabetes Mellitus (DM) in Indonesia is the highest with fourth number in the world, with a mortality rate of 1.2 million in 2012. Because of it, DM research using antihyperglycemic green tea is needed. This study aims to determine the effectiveness of green tea extracts on decreasing fasting blood glucose (KGDP) levels in alloxan-induced white male Wistar rats. Samples were 30 male rats, aged 8-12 weeks, weight $\pm$ 200 grams. Rats were grouped into 6 groups with the first group (K1) as a control, the second group (K2) induced alloxan, the third group (K3) induced alloxan with glibenclamide, the fourth group (K4), the fifth group (K5), and the sixth group (K6) induced alloxan with green tea extract as the treatment with dose of green tea extract, 200 mg/kg, 400 mg/kg, and 800 mg/kg. The first, FBG level examination is done 3 days after induction of alloxan using a glucometer. Giving green tea extract was given for 16 days orally, then FBG level re-examined from the tail of rats. One Way ANOVA Test Results, there is the effectiveness of green tea extract on reducing FBG level ($p = 0,000$). The post hoc Bonferroni test showed that giving 800 mg/kg of green tea extract was the best dose in reducing KGDP close to normal ($p = 0,000$).

Keywords: Alloxan; Fbg Level; Green Tea; Hyperglycemia

Abstrak

Penderita Diabetes Mellitus (DM) di Indonesia adalah yang tertinggi dengan jumlah keempat di dunia, dengan angka kematian 1,2 juta pada tahun 2012. Karena itu, penelitian DM menggunakan teh hijau antihyperglycemic diperlukan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas ekstrak teh hijau dalam menurunkan kadar glukosa darah puasa (KGDP) pada tikus putih jantan yang diinduksi aloksan. Sampel adalah 30 tikus jantan, berusia 8-12 minggu, berat $\pm$ 200 gram. Tikus dikelompokkan menjadi 6 kelompok dengan kelompok pertama (K1) sebagai kontrol, kelompok kedua (K2) menginduksi aloksan, kelompok ketiga (K3) menginduksi aloksan dengan glibenclamide, kelompok keempat (K4), kelompok kelima (K5), dan kelompok keenam (K6) menginduksi aloksan dengan ekstrak teh hijau sebagai pengobatan dengan dosis ekstrak teh hijau, 200 mg / kg, 400 mg / kg, dan 800 mg / kg. Yang pertama, pemeriksaan kadar FBG dilakukan 3 hari setelah induksi aloksan menggunakan glukometer. Pemberian ekstrak teh hijau diberikan selama 16 hari secara oral, kemudian kadar FBG diperiksa ulang dari ekor tikus. Hasil Uji One Way ANOVA, ada efektivitas ekstrak teh hijau dalam mengurangi tingkat FBG ($p = 0,000$). Uji post hoc Bonferroni menunjukkan bahwa pemberian 800 mg / kg ekstrak teh hijau adalah dosis terbaik dalam mengurangi KGDP mendekati normal ($p = 0,000$).

Kata Kunci : Alloxan; Tingkat Fbg; Teh hijau; Hiperglikemia

PENDAHULUAN

Berdasarkan data dari *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2014, penderita Diabetes Mellitus (DM) di Asia Tenggara terbanyak di dunia, yakni sekitar 96 juta penderita (8,6%). Sedangkan jumlah penderita yang terdiagnosis DM di Indonesia adalah 12 juta

(6,9%) dan yang mengalami pradiabetes sebanyak 116 juta jiwa.¹ Jumlah ini menyebabkan Indonesia menempati urutan penderita DM nomor empat terbanyak di dunia, dengan jumlah angka kematian sebanyak 1,2 juta pada tahun 2012.²

DM disebabkan karena penurunan sekresi insulin, resistensi insulin, dan disfungsi sel β -pankreas, dengan gejala hiperglikemia, yang selanjutnya meningkatkan jalur polyol untuk membentuk radikal bebas yang menyebabkan stress oksidatif sehingga timbul komplikasi mikroangiopati dan makroangiopati.³ Faktor risiko DM antara lain genetik, kurangnya aktivitas fisik, obesitas, diabetes gestasional, gangguan toleransi glukosa, dan infeksi yang menyebabkan kerusakan pada sel β .⁴ Semakin meningkatnya penderita DM dari tahun ke tahun, maka deteksi dini terhadap DM perlu dilakukan dengan mengetahui gejala dari diabetes dan melakukan upaya pencegahan.⁵ Aloksan, yang digunakan sebagai penginduksi tikus diabetes, memiliki bentuk molekul yang mirip dengan glukosa, sehingga dapat memasuki membran plasma melalui *Glukosa Transporter-2* (GLUT2) dan mengakibatkan berkurangnya sekresi insulin. Penurunan sekresi insulin menyebabkan glukosa terhambat masuk ke sel sehingga menimbulkan gejala hiperglikemia.⁶

Penatalaksanaan DM antara lain berupa obat golongan sulfonilurea untuk meningkatkan sekresi insulin, golongan glinid untuk meningkatkan sekresi insulin, golongan biguanid untuk menekan produksi glukosa hati dan menambah sensitifitas terhadap insulin, dan lain sebagainya.⁷ Penggunaan tanaman herbal banyak digunakan sebagai pengobatan dan pencegahan DM karena mengandung senyawa antidiabetik, seperti flavonoid, alkaloid, steroid, dan terpenoid yang terdapat pada kumis kucing, daun salam, lidah buaya, jambu biji, bawang merah, teh hijau, dan lain sebagainya.⁸ Teh hijau mengandung senyawa alkaloid, saponin, tanin, fenolik, flavonoid (katekin), triterpenoid, steroid, dan glikosida. Turunan dari katekin yang banyak ditemukan pada teh hijau, yakni *Epigallocatechin-3-Gallate* (EGCG), dapat menghambat aktivitas α -glukosidase melalui pemberian oral yang mengakibatkan penghambatan penyerapan glukosa di usus halus dan peningkatan toleransi glukosa, serta merangsang sekresi insulin yang diinduksi oleh glukosa.⁹

Konsentrasi EGCG dengan konsentrasi yang lebih rendah dari *sodium/glucose co-transporter 1* (SGLT1) dapat memblokir *Glucose Transporters* (GLUTs) di jaringan. Peran insulin dalam penyerapan glukosa dari usus ke sirkulasi melalui SGLT1 serta penyerapan glukosa seluler sebagai sumber energi di sebagian besarsel dilakukan oleh GLUT4 dan GLUT *independent-insulin*. Konsentrasi EGCG darah maksimum dicapai 90 menit setelah konsumsi teh hijau dan konsentrasi EGCG yang masih bertahan dalam sirkulasi selama 3-4 jam.⁶ EGCG juga dapat melindungi sel β -pankreas untuk sekresi insulin, yang terikat pada reseptor β di sitosol untuk mengaktifkan enzim-enzim yang terkait tirosin fosforilasi sehingga terjadi penurunan kadar glukosa dalam darah.¹⁰

Sebuah penelitian oleh Ueda-Wakagi *et al.* (2019) menunjukkan bahwa teh hijau dapat menurunkan kadar glukosa darah tikus putih diabetes. Kemudian dilakukan studi lebih lanjut untuk mengetahui mekanisme peran antihiperglikemi pada tikus diabetes tersebut. Teh hijau dapat menekan lemak pada pasien hiperglikemia dan resistensi insulin dengan mempertahankan ekspresi GLUT4 dan merangsang penyerapan glukosa yang melibatkan translokasi GLUT4 di membran plasma otot. GLUT4 secara spesifik diekspresikan dalam otot rangka dan jaringan adiposa dan memainkan peran penting dalam pemeliharaan kadar glukosa darah dalam keadaan postprandial. Penelitian oleh Takahashi *et al.* (2014), pemberian teh hijau pada wanita lanjut usia dengan umur 62-73 tahun yang sehat, mengurangi penyakit, serta dapat melakukan aktivitas secara normal. Teh hijau yang cara diseduh air panas dengan konsentrasi 615 mg/350 ml selama 4 minggu, dapat menurunkan hiperglikemia postprandial.¹¹ Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas pemberian ekstrak teh hijau (*Camellia sinensis* L.) terhadap kadar gula darah tikus putih jantan galur Wistar yang diinduksi aloksan.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini sudah dilakukan pengkajian etik dan disetujui untuk dilaksanakan sesuai nomor etik B/2297/I/2020/KEPK yang dikeluarkan oleh Fakultas Kedokteran UPN Veteran Jakarta. Desain penelitian ini adalah eksperimental murni (*true experiment*), dengan Langkah pertama yaitu dilakukan pengukuran lalu diberi perlakuan, kemudian di akhir penelitian dilakukan pengukuran kembali. Hasil yang pengukuran yang didapat dibandingkan antarkelompok.

Penelitian dilakukan di Laboratorium Farmakologi dan Terapi Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran, Bandung, Jawa Barat. Identifikasi tanaman dilakukan di Pusat Konservasi Tumbuhan Kebun Raya, Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia (LIPI) dan uji fitokimia dilakukan di Balai Penelitian Tanaman Obat dan Rempah (BALITTRO), Bogor, Jawa Barat. Populasi sampel adalah seluruh tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Wistar dengan berat badan 180-200 gram, berusia 8-12 minggu, sehat, bergerak secara aktif, serta tidak ada kelainan anatomis. Besar sampel ditentukan dengan rumus Federer yaitu : $(n-1)(t-1) \geq 15$, dibagi menjadi 6 kelompok uji yaitu :

- Kelompok K1 : Kontrol normal, pakan standar, aquades.
- Kelompok K2 : Kontrol negatif, diinduksi aloksan
- Kelompok K3 : Kontrol positif, diinduksi aloksan dan glibenklamid
- Kelompok K4 : Diinduksi aloksan dan ekstrak teh hijau 200 mg/kgBB
- Kelompok K5 : Diinduksi aloksan dan ekstrak teh hijau 400 mg/kgBB
- Kelompok K6 : Diinduksi aloksan dan ekstrak teh hijau 800 mg/kgBB

Jumlah sampel minimal tiap kelompok adalah 4 ekor tikus, namun untuk mencegah *drop out* ditambah satu ekor tikus menjadi 5 ekor tikus perkelompok dengan total sampel 30 ekor tikus Wistar. Penelitian diawali dengan proses ekstraksi teh hijau dan pembuatan larutan sediaan dan injeksi aloksan dengan dosis 125 mg/kgBB, glibenklamid dengan dosis 0,5 mg/kgBB/hari, serta dosis ekstrak teh hijau 200, 400, dan 800 mg/kgBB. Pembuatan ekstrak teh hijau dengan Teknik maserasi diawali dengan memotong bahan menjadi serbuk kasar, dikeringkan dalam oven pada suhu 44,5°C selama 4 jam, lalu dilarutkan dengan etanol 70% dan didiamkan selama 2-3 hari, dan Langkah terakhir adalah disaring kemudian diletakkan dalam wadah steril pada suhu ruangan.¹²

Pemberian perlakuan, semua kelompok tikus diaklimatisasi selama 7 hari, lalu dikelompokkan dan diinjeksikan aloksan secara intraperitoneal dosis 125 mg/kgBB. Setelah 3 hari tikus dipuasakan selama 7 jam terlebih dahulu, lalu pengambilan darah dari ekor dilakukan untuk pengukuran kadar glukosa darah puasa (KGDP) dengan kriteria DM KGDP lebih dari 110 mg/dl menggunakan glukometer. Peningkatan KGDP jika lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok normal. Selama 16 hari diberikan perlakuan teh hijau dan glibenklamid, kemudian di hari terakhir penelitian tikus dipuasakan kembali, lalu dilakukan pengukuran KGDP kembali untuk mengetahui perbedaan KGDP sesudah perlakuan. Hasil data penelitian dianalisis dengan uji One Way ANOVA dan *post hoc* Bonferroni menggunakan statistik SPSS versi 22. Data diuji normalitas terlebih dahulu menggunakan uji Saphiro-Wilk dan dilakukan uji Levene untuk mengetahui homogenitas data.

HASIL PENELITIAN

Uji fitokimia dilakukan oleh Balai Penelitian Tanaman Rempah dan Obat (BALITTRO) untuk mengetahui kandungan senyawa kimia secara kualitatif yang terdapat dalam ekstrak teh hijau dengan etanol 70%. Hasil uji fitokimia ekstrak teh hijau sebagai berikut (tabel 1).

Tabel 1. Hasil Uji Fitokimia Kandungan Ekstrak Teh Hijau

Kandungan Senyawa Ekstrak Teh Hijau	Hasil Pengujian
Alkaloid	Positif (+)
Saponin	Positif (+)
Tanin	Positif (+)
Fenolik	Positif (+)
Flavonoid	Positif (+)
Triterpenoid	Positif (+)
Steroid	Positif (+)
Glikosida	Positif (+)

Hasil pengukuran KGDP dengan menggunakan glukometer pada setiap kelompok perlakuan menunjukkan penurunan pada seluruh kelompok perlakuan. Rata-rata hasil pengukuran kadar glukosa darah puasa tikus Wistar (gambar 1) :

Gambar 1. Diagram Rata-Rata Penurunan Kadar Glukosa Darah Puasa

Setiap kelompok perlakuan mengalami peningkatan dibandingkan dengan kelompok kontrol normal. Rerata KGDP terendah setelah induksi aloksan di antara kelompok perlakuan adalah kelompok ekstrak teh hijau 400 mg/kgBB sebesar 214 mg/dl, sedangkan yang tertinggi adalah kelompok ekstrak teh hijau 800 mg/kgBB sebesar 489 mg/dl. Rerata KGDP setelah pemberian ekstrak teh hijau mengalami penurunan pada setiap kelompok, dengan rerata KGDP terendah di antara kelompok perlakuan adalah kelompok aloksan sebesar 95,5 mg/dl, dan rerata KGDP tertinggi adalah kelompok ekstrak teh hijau 200 mg/dl sebesar 183,25 mg/dl.

Gambar 2. Diagram Rata-Rata Penurunan Kadar Glukosa Darah Puasa

Persentase penurunan KGDP setelah pemberian teh hijau (Gambar 2) menunjukkan penurunan pada setiap kelompok perlakuan, dengan penurunan terkecil sebesar 25,43% pada kelompok ekstrak teh hijau 200 mg/kgBB dan penurunan terbesar sebesar 74,59%

pada kelompok teh hijau 800mg/kgBB. Urutan persentase penurunan KGDP kelompok perlakuan dari yang terkecil berturut-turut adalah kelompok teh hijau 200 mg/kgBB, teh hijau 400 mg/kgBB, glibenklamid, aloksan, dan 800 mg/kgBB.

Analisis data dengan menggunakan uji One Way ANOVA untuk melihat perbedaan yang terdapat pada seluruh kelompok perlakuan, dengan data yang digunakan adalah selisih KGDP sebelum dan sesudah pemberian ekstrak teh hijau. Hasil uji One Way ANOVA didapatkan ($p=0,000$), p value kurang dari 0,05 dapat disimpulkan pada tiap kelompok perlakuan paling tidak terdapat perbedaan KGDP yang bermakna pada dua kelompok. Uji *post hoc* Bonferroni selanjutnya dilakukan untuk mengetahui pasangan kelompok yang berbeda secara signifikan. Hasil uji *post hoc* Bonferroni didapatkan kelompok 800 mg/kgBB berbeda secara signifikan jika dibandingkan dengan kelompok perlakuan lainnya. Sedangkan kelompok ekstrak teh hijau 200 mg/kgBB dan 400 mg/kgBB tidak berbeda signifikan jika dibandingkan dengan kelompok perlakuan lainnya.

PEMBAHASAN

Justifikasi penelitian ini terletak pada dosis yang belum pernah dilakukan pada penelitian sebelumnya, yaitu kelipatan dua. Penelitian yang telah dilakukan sebelumnya, menggunakan variasi dosis kelipatan tiga dengan dosis terendah 90 mg/kgBB dan dosis tertinggi 1200 mg/kgBB. Pertimbangan dipilihnya dosis ini, yaitu 200, 400, dan 800 mg/kgBB adalah untuk mendapatkan dosis yang mudah diingat di masyarakat untuk memudahkan pada penerapan penelitian klinis selanjutnya. Di mana satu sendok teh dari teh hijau murni terdapat ± 200 mg senyawa *Epigallocatechin-3-Gallate* (EGCG). Penelitian ini juga telah disetujui oleh Lembaga Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran UPN "Veteran" Jakarta dengan nomor B/2297/I/2020/KEPK.

Hasil uji fitokimia ekstrak teh hijau kualitatif menunjukkan bahwa terdapat senyawa alkaloid, saponin, tanin, fenolik, flavonoid, triterpenoid, steroid, dan glikosida dalam 10 gram ekstrak teh hijau (tabel 1). Hasil yang didapat ini sesuai dengan penelitian Martono *et al.* (2014), bahwa pada *Camellia sinensis* terdapat kandungan senyawa alkaloid, saponin, tanin, fenolik, flavonoid, triterpenoid, steroid, dan glikosida.¹³ Senyawa yang berperan sebagai antihiperglikemik dalam penelitian ini berasal dari senyawa *Epigallocatechin-3-Gallate* (EGCG), yaitu turunan dari katekin yang termasuk dalam golongan flavonoid.¹⁴

Kelompok tikus yang diinduksi aloksan dengan dosis 125 mg/kgBB secara intraperitoneal menunjukkan peningkatan KGDP setelah 3 hari induksi aloksan jika dibandingkan dengan kelompok normal.¹⁵ Struktur kimia aloksan memiliki gugus 5-karbonil yang hiperreaktif dengan gugus tiol, menunjukkan hubungan fungsi-struktur dalam toksisitas atau diabetogenesis aloksan. Glukokinase memiliki dua kelompok tiol (SH) di situs pengikatannya sehingga sangat rentan terhadap oksidasi oleh aloksan. Pengikatan aloksan

terhadap glukokinase menghasilkan pembentukan ikatan disulfida dan menghambat aktivitas beberapa enzim tiol yang secara fungsional penting seperti fosfofruktokinase, akonitase, heksokinase dan Ca^{2+} /protein kinase, dan glukokinase di sel β . Aktivitas glukokinase yang terhambat ini dapat menghambat pula oksidasi glukosa dan pembentukan Adenosin Trifosfat (ATP), sehingga ATP berkurang kemudian menekan sinyal untuk sekresi insulin.⁶

Ekstrak teh hijau menimbulkan efek antihiperglikemik pada tikus galur Wistar yang diinduksi aloksan karena teh hijau mengandung senyawa polifenol dan triterpenoid. Senyawa tersebut dapat menghambat absorpsi glukosa di usus halus, menurunkan produksi glukosa hepar, meningkatkan sensitivitas jaringan otot dan adiposa terhadap insulin, dan meningkatkan ambilan glukosa di perifer.^{6,16} Berdasarkan gambar1, rerata KGDP setelah perlakuan menunjukkan penurunan hingga mendekati nilai normal pada kelompok ekstrak teh hijau dosis 200 mg/kgBB, dosis 400 mg/kgBB dan dosis 800 mg/kgBB. Senyawa polifenol dapat meregenerasi sel β -pankreas, meningkatkan sekresi insulin dan mempunyai aktivitas antioksidan yang dapat melindungi sel dari kerusakan stress oksidatif.¹⁷ Berdasarkan penelitian ini, dosis ekstrak teh hijau 800 mg/kgBB dapat menurunkan kadar glukosa darah sebesar 74,59% sehingga dosis tersebut merupakan dosis yang dapat memberikan penurunan terbesar dari ketiga dosis yang diberikan.

Senyawa polifenol dan triterpenoid berperan dalam memperbaiki sekresi insulin dengan cara meregenerasi sel β -pankreas, menghambat fosfodiesterase sel β -pankreas dan meningkatkan ambilan Ca^{2+} pada sel β -pankreas yang merangsang penggabungan vesikel yang berisi insulin dengan membran sel β -pankreas sehingga terjadi eksositosis insulin. Senyawa polifenol dan triterpenoid merupakan antioksidan yang poten.^{18,19,20} Aktivitas antioksidan tersebut dapat mengurangi stress oksidatif dengan cara menghambat atau mencegah oksidasi dengan mengikat dan menetralisasi radikal bebas yang terbentuk akibat paparan hiperglikemia dan asam lemak bebas yang berkepanjangan pada diabetes.²¹

Senyawa polifenol dan triterpenoid juga berperan pada sistem pencernaan yaitu dengan menghambat enzim α -amilase pankreas dan α -glukosidase pada usus halus. Pencernaan karbohidrat bertujuan untuk mengubah senyawa karbohidrat menjadi senyawa yang lebih kecil dalam bentuk monosakarida sehingga dapat diabsorpsi pembuluh darah melalui mukosa usus halus. Penghambatan enzim α -amilase pankreas menyebabkan proses hidrolisis polisakarida menjadi disakarida terhambat dan penghambatan α -glukosidase menyebabkan proses hidrolisis ikatan α -1,4 unit glukosil oligosakarida tidak terjadi sehingga tidak terbentuk monosakarida yang akhirnya mengurangi absorpsi monosakarida pada usus halus.^{18,19,20,22}

Senyawa katekin yang terdapat dalam kandungan ekstrak teh hijau antara lain *Epicatechin* (EC), *Epigallocatechin* (EGC), *Epicatechin-3-Gallat* (ECG), dan *Epigallocatechin-*

3-Gallate (EGCG) berfungsi sebagai antioksidan. Dari keempat senyawa tersebut, EGCG mempunyai efek antioksidan terkuat dan terbanyak, sehingga dapat menurunkan kadar glukosa darah.^{23,24,10} Aktivitas dari *Epigallocatechin-3-Gallate* (EGCG) dapat memberikan efek antihiperglikemik yang kuat.¹⁰ EGCG dalam ekstrak teh hijau dapat menghambat aktivitas α -glukosidase melalui pemberian oral teh hijau sehingga menghambat penyerapan glukosa di usus halus dan peningkatan toleransi glukosa, merangsang sekresi insulin yang diinduksi oleh glukosa, meningkatkan aktivitas reseptor insulin, serta melindungi massa pulau pankreas melalui regulasi *Nitric Oxide Synthase* (NOS). Oleh karena hal tersebut, pemberian ekstrak teh hijau dapat menurunkan kadar glukosa darah pada tikus diabetes.^{9,10}

Hasil Uji One Way ANOVA didapatkan nilai signifikansi $<0,05$, menunjukkan bahwa terdapat perbedaan penurunan KGDP yang bermakna antarkelompok. Masing-masing kelompok kemudian dianalisis dengan Uji *post hoc* Bonferroni untuk mengetahui pasangan signifikansi antarkelompok. Kelompok ekstrak teh hijau 200 mg/kgBB dan 400 mg/kgBB memiliki tingkat signifikansi yang rendah. Berdasarkan penelitian Haidari *et al.* (2012), dosis ekstrak teh hijau 200 mg/kgBB efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah jika dibandingkan dengan dosis 100 mg/kgBB.²⁵ Tingkat signifikansi yang rendah pada dosis 200 mg/kgBB dalam penelitian ini dapat dimungkinkan karena nilai KGDP sesudah perlakuan belum mendekati nilai normal atau belum mengalami penurunan yang signifikan jika dibandingkan dengan kelompok lainnya. Kelompok yang memiliki perbedaan secara signifikan adalah kelompok ekstrak teh hijau 800 mg/kgBB. Kadar glukosa darah yang mendekati normal dalam penelitian ini disebabkan kandungan katekin yang terdapat dalam teh hijau. Semakin besar dosis yang diberikan, maka semakin besar pula kandungan katekin, sehingga efek penurunan KGDP yang ditimbulkan juga semakin besar.²⁶

Penurunan kadar glukosa darah setelah pemberian ekstrak teh hijau dikarenakan adanya senyawa katekin dalam ekstrak teh hijau, yaitu EGCG yang dapat berperan sebagai pengatur ekspresi gen melalui pengaktifan respon adaptif yang dimediasi oleh gen SIR-2.1, sebuah gen yang mengkode salah satu protein sirtuin sehingga menghasilkan peningkatan sensitivitas insulin, menghambat aktivitas α -glukosidase melalui pemberian oral teh hijau pada tikus Wistar DM jantan dewasa sehingga menghambat penyerapan glukosa di usus halus dan peningkatan toleransi glukosa, merangsang sekresi insulin yang diinduksi oleh glukosa, sehingga terjadi penurunan kadar glukosa dalam darah.¹⁰

EGCG juga memiliki mekanisme yang mirip dengan aksi insulin, antara lain meningkatkan aktivitas tyrosine phosphorylation di reseptor insulin, *Insulin Receptor Substrate-1* (IRs-1), *Phosphoinositide 3-Kinase* (PI3K), *Mitogen-Activated Protein Kinase* (MAPK) dan p70 s6 kinase, serta menurunkan ekspresi gen *Phosphoenolpyruvate Carboxykinase* (PEPCK).¹⁰ EGCG juga dapat melindungi massa pulau pankreas melalui

regulasi *Nitric Oxide Synthase* (NOS) dan menghambat aktivasi NF- κ B (protein yang mengkode DNA).¹⁰

Pengaktifkan jalur *5'-Adenylic Acid-Activated Protein Kinase* (AMPK) oleh EGCG dapat meningkatkan penutupan jalur sinyal tekanan insulin yang melalui fosforilasi insulin reseptor substrat-1 (IRS-1), sehingga dapat memperbaiki resistensi insulin. EGCG juga dapat bekerja menyerupai insulin dengan mengendalikan enzim yang terkait insulin, meningkatkan sensitivitas insulin, dan menghancurkan ROS.²⁷ Berdasarkan pembahasan di atas, dari ketiga dosis yang diberikan pada hewan coba, dosis yang paling efektif untuk menurunkan KGDP adalah 800 mg/kgBB.

SIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, maka dapat disimpulkan bahwa ekstrak teh hijau (*Camellia sinensis* L.) efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah puasa (KGDP) tikus putih jantan galur Wistar ($p=0,000$). Dosis yang paling efektif untuk menurunkan KGDP adalah 800 mg/kgBB ($p=0,002$) karena dapat menurunkan kadar KGDP mendekati nilai normal. Saran untuk penelitian selanjutnya, perlu dilakukan pemisahan masing-masing senyawa ekstrak teh hijau untuk mengetahui mekanisme kerja yang spesifik dari tiap senyawa, pemeriksaan histopatologi pankreas untuk mengetahui efek ekstrak teh hijau terhadap morfologi sel β -pankreas, serta dilakukan uji klinis pada manusia agar teh hijau dapat digunakan sebagai tatalaksana tambahan untuk pasien DM.

DAFTAR PUSTAKA

1. Khairani. Hari Diabetes Sedunia Tahun 2018. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan (KEMENKES) RI [Internet]. 2019; Available from: <https://pusdatin.kemkes.go.id/article/view/19041500002/hari-diabetes-sedunia-2018.html>
2. Kementerian Kesehatan RI (KEMENKES). Situasi dan Analisis Diabetes. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan (KEMENKES) RI [Internet]. 2018; Available from: <https://pusdatin.kemkes.go.id/download.php?file=download/pusdatin/infodatin/infodatin-Diabetes-2018.pdf>.
3. Gardner DG, Shoback D. Greenspan' S: Basic & Clinical Endocrinology. 10th Edition. New York: Mc Graw Hill Medical Book; 2018.
4. Centers of Disease Control (CDC). Diabetes and Prediabetes. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (NCCDPHP) [Internet]. 2019; Available from: <https://www.cdc.gov/chronicdisease/resources/publications/factsheets/diabetes-prediabetes.htm>

5. World Health Organization (WHO). Diabetes [Internet]. 2018; Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
6. Ighodaro OM, Adeosun AM, Akinloye OA. Alloxan-Induced Diabetes, A Common Model for Evaluating The Glycemic-Control Potential of Therapeutic Compounds and Plants Extracts in Experimental Studies. *Medicina (Lithuania). Med* [Internet]. 2017;53(6):365–74. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.medic.2018.02.001>
7. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI). Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia 2015 [Internet]. Pengurus Besar Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PB PERKENI). 2015. p.1–16. Available from: <https://pbperkeni.or.id/wp-content/uploads/2019/01/4.-Konsensus-Pengelolaan-dan-Pencegahan-Diabetes-melitus-tipe-2-di-Indonesia-PERKENI-2015.pdf>
8. Simanjuntak HA. Pemanfaatan Tumbuhan Obat Diabetes Mellitus di Masyarakat Etnis Simalungun Kabupaten Simalungun Provinsi Sumatera Utara. *Jurnal Biologi Lingkungan, Industri, Kesehatan* [Internet]. 2018;5(1):59–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.31289/biolink.v5i1.1663>
9. Qiu-Yue F, Qing-Sheng L, Xiao-Ming L, Ru-Ying Q, Rui Y, Xu-Min L, Zhan-Bo D, Li-Ping X, Xin-Qiang Z, Jian-Liang L, Cong-Bo Y, Jian-Hui Y & Yue-Rong L. Antidiabetic Effects of Tea. *Molecules* [Internet]. 2017;22(5):1–19. Available from: <https://doi.org/10.3390/molecules22050849>
10. Al Hroob AM, Abukhalil MH, Hussein OE, Mahmoud AM. Pathophysiological Mechanisms of Diabetic Cardiomyopathy And The Therapeutic Potential Of Epigallocatechin-3-Gallate. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. [Internet]. 2019;109(2019):2155–72. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.11.086>
11. Takahashi M, Miyashita M, Suzuki K, Bae S, Kim H, Wakisaka T, Yasunaga K. Acute Ingestion of Catechin-Rich Green Tea Improves Postprandial Glucose Status and Increases Serum Thioredoxin Concentrations in Postmenopausal Women. *British Journal of Nutrition*. 2014;112(9):1542–50. Available from: <https://doi.org/10.1017/S0007114514002530>
12. Saraswati A. Efektivitas Ekstrak Daun Teh Hijau (*Camellia sinensis*) dengan NaOCL 2,5% terhadap Bakteri *Enterococcus faecalis* sebagai Alternatif Larutan Irigasi Saluran Akar. *Repository Unhas* [Internet]. 2015; Available from: <http://repository.unhas.ac.id/handle/123456789/15669>
13. Martono B, Setiyono RT. Skrining Fitokimia Enam Genotipe Teh. *Jurnal Tanaman Industri dan Penyegar* [Internet]. 2014;1(2):63-68. Available from: <https://doi.org/10.21082/jtidp.v1n2.2014.p63-68>
14. Rani R, Nagpal D, Gullaiya S, Madan S, Agrawal SS. Phytochemical, Pharmacological and Beneficial Effects of Green Tea. *International Journal of Pharmacognosy and*

- Phytochemical Research [Internet]. 2014;6(3):420–426. Available from: https://www.researchgate.net/publication/286210054_Phytochemical_pharmacological_and_beneficial_effects_of_green_tea
15. Swastini DA, Shaswati GA, Widnyana IP, Amin A, Kusuma L, Putra AA, Samirana PO. Penurunan Kadar Glukosa Darah dan Gambaran Histopatologi Pankreas dengan Pemberian Gula Aren (*Arenga pinnata*) pada Tikus Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Aloksan. *Indonesia Medicus Veterinus* [Internet]. 2018;7(2):94–105. Available from: <https://ojs.unud.ac.id/index.php/imv/article/view/39227/23718>
  16. Ueda-Wakagi M, Nagayasu H, Yamashita Y, Ashida H. Green Tea Ameliorates Hyperglycemia by Promoting the Translocation of Glucose Transporter 4 in the Skeletal Muscle of Diabetic Rodents. *International Journal Molecule Sciences* [Internet]. 2019;20(10):2436. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6566303/>
  17. Aryaeian N, Sedehi SK, Arablou T. Polyphenols and Their Effects on Diabetes Management: A Review. *Medical Journal of The Islamic Republic of Iran (MJIRI)* [Internet]. 2017;31(1):1-14. Available from: <http://mjiri.iums.ac.ir/article-1-3843-en.pdf>
  18. Marella S. Flavonoids-The Most Potent Poly-phenols as Antidiabetic Agents: An Overview. *Mod Appro Drug Des* [Internet]. 2017;1(3):1–5. Available from: <https://crimsonpublishers.com/madd/fulltext/MADD.000513.php>
  19. Kumari M, Jain S. Tannins: An Antinutrient with Positive Effect to Manage Diabetes. *Research Journal of Recent Sciences* [Internet]. 2012;1(12):70–73. Available from: <https://pdfs.semanticscholar.org/042c/c6b1c232f7caded24a3713ed547f1f556f56.pdf>
  20. Nazaruk J, Borzym-Kluczyk M. The Role of Triterpenes in the Management of Diabetes Mellitus and Its Complications. *Phytochemical Review* [Internet]. 2015;14(4):675–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11101-014-9369-x>
  21. Aboonabi A, Rahmat A, Othman F. Antioxidant Effect of Pomegranate Against Streptozotocin-Nicotinamide Generated Oxidative Stress Induced Diabetic Rats. *Toxicology Reports* [Internet]. 2014;1:915–922. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5598111/>
  22. Marks DB, Marks AD, Smith CM. *Biokimia Kedokteran Dasar*. Jakarta: EGC; 2012. p.285–418.
  23. Namita P, Mukesh R, Vijay KJ. *Camellia Sinensis* (Green Tea): A Review. *Global Journal of Pharmacology* [Internet]. 2012;6(2):52–59. Available from: <https://pdfs.semanticscholar.org/e55e/0b32e117c3a0ad1dc2277083c8d294f246c1.pdf>
  24. Park J, Bae J, Im S, & Song D. Green tea and type 2 diabetes. *Integrative Medicine Research* [Internet]. 2014;3:4–10. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S221342201300098X?token=8A65FAC5B33A0>

B15E0C9079E98542294ABB7899A33460A0DF4DFBC890852C410ACAA355C47FD96
AECA17F81CDA8D03F6

25. Haidari F, Shahi MM, Zarei M, Rafiei H, Omidian K. Effect of Green Tea Extract on Body Weight, Serum Glucose and Lipid Profile in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats: A Dose Response Study. Saudi Medicine Journal [Internet]. 2012;33(2):128–33. Available from:
https://www.researchgate.net/publication/235637252_Effect_of_green_tea_extract_on_body_weight_serum_glucoseand_lipid_profile_in_streptozotocin-induced_diabetic_rats
26. Lahirin R, Permadhi I, Mudjihartini N, Rahmawati R, Sugianto R. Additional Benefit of Higher Dose Green Tea in Lowering Postprandial Blood Glucose. Medical Journal of Indonesia [Internet]. 2015;24(2):97–102. Available from:
<https://doi.org/10.13181/mji.v24i2.1167>
27. Jin-Ming M, Shin-Yu C, Xin-Lin W, Ren-You G, Yuan-Feng W, Shu-Xian C, Xiao-Yu X, Pang-Zhen Z & Huan-Bin L. Effects and Mechanisms of Tea for the Prevention and Management of Diabetes Mellitus and Diabetic Complications: An Updated Review. Antioxidants [Internet]. 2019;8(6):1–25. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6617012/>