

PENENTUAN EFEKTIVITAS DAN KEAMANAN EKSTRAK ETANOL TUMBUHAN *Plantago major* LINN. SEBAGAI OBAT DIABETES MELITUS

Erlina Rustam dan Machdawaty M

Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas

ABSTRAK

Pada saat ini penggunaan tumbuh-tumbuhan sebagai obat tradisional sedang digalakkan dan mendapat perhatian khusus dari Pemerintah, mengingat beberapa keuntungannya yaitu mudah didapat dan mempunyai efek samping yang ringan. Dalam rangka pembuktian secara ilmiah akan khasiat serta kemanjuran bahan obat alamiah tersebut perlu dilakukan penelitian secara farmakologi mulai dari tingkat praklinis sampai ke tingkat klinis. Dari hasil ekstraksi sampel diperoleh ekstrak kental berwarna coklat tua, bau dan rasa khas. Dari 1 kg sampel segar diperoleh ekstrak kental sebesar 7.4%. Hasil skrining fitokimia memperlihatkan bahwa kandungan kimia ekstrak adalah alkaloid, steroid, tanin dan golongan fenol. Kadar senyawa terlarut dalam air ($10,4\% \pm 0,243$) dan terlarut dalam etanol ($14,2\% \pm 0,911$), kadar air ($7,1\% \pm 0,750$), kadar abu ($2,6\% \pm 1,127$) dan kadar abu yang tidak larut asam ($0,1\% \pm 0,062$), bobot jenis ekstrak pada pengenceran 10% ($0,8456 \text{ m/v} \pm 5.10^{-5}$), tidak ditemukan adanya cemaran logam berat. Ekstrak dapat menurunkan kadar glukosa darah tikus pada dosis yang diberikan, yaitu 100, 200 dan 400 mg/kgBB. Ekstrak *Plantago major* Linn. tergolong relatif aman karena mempunyai harga LD-50 > 15 g/kgBB.

PENDAHULUAN

Penggunaan bahan alami sudah menjadi pilihan alternatif untuk mengobati berbagai penyakit, karena disamping pembiayaan murah dan mudah didapat, juga mempunyai kesan samping yang relatif kecil. Namun sekecil apapun kesan samping yang ditimbulkan oleh suatu obat, kalau dengan pemakaian lama atau sering digunakan tentu akan terakumulasi dan menimbulkan resiko yang lebih besar. Untuk itu efek samping ini perlu diuji secara ilmiah melalui pengujian toksisitas bahan tersebut baik secara akut maupun secara kronis. Demikian juga efek utama yang diinginkan perlu dikaji lebih mendalam supaya penggunaan bahan alam tersebut lebih efektif dan rasional. Dari keterangan beberapa dukun pintar dan masyarakat serta ditemui dari berbagai literatur bahwa tumbuhan *Plantago major* Linn. (Plantaginaceae) dapat digunakan sebagai obat diabetes melitus dengan cara meminum air rebusan daunnya (Sastroamidjojo, 1988;

Eisai, 1995). *Plantago major* Linn merupakan tumbuhan liar yang hidup di hutan, ladang dan pekarangan rumah yang tanahnya berbatu-batu dan agak lembab. Tumbuh baik di daerah ketinggian sampai 3.300 di atas permukaan laut. Tumbuhan rendah berbatang basah dengan tinggi batang sampai 80 cm (Heyne K. 1987).

Dalam penelitian ini diteliti aktivitas dari ekstrak etanol tumbuhan *Plantago major* Linn. yang banyak dijumpai di daerah Sumatera Barat dalam menyembuhkan penyakit diabetes melitus, tingkat keamanan pemakaian (toksisitas akut) serta melihat segala perubahan dari organ-organ tertentu (ginjal, jantung dan hati) pada hewan percobaan selama dirawat dengan sari tumbuhan ini.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini akan dibagi atas dua tahap yaitu :

1. Tahap isolasi dengan pelarut etanol, skrining fitokimia, standarisasi secara kromatografi lapis tipis (khromatogram) dan uji pendahuluan aktivitas antidiabetik dari ekstrak etanol daun *Plantago major* Linn. (dosis besar sebagai orientasi).
2. Tahap penentuan aktivitas secara terarah antidiabetes dari ekstrak daun *Plantago major* Linn., uji toksisitas akut (LD-50), penentuan toksisitas terhadap organ-organ tertentu (jantung, hati dan ginjal) dengan pengamatan secara organoleptis dan penentuan rasio berat organ tersebut.

Alat, Bahan dan Hewan

a. Alat

Untuk ekstraksi akan digunakan tabung maserasi, alat destilasi vakum dan alat-alat gelas yang biasa digunakan di laboratorium, neraca analitik, plat TLC dan labu semprot, lampu U.V. Untuk uji potensi dan toksisitas ekstrak akan digunakan lumpang dan stanfer, jarum suntik dan alat suntik, gelas piala, gelas ukur, appendorf, alat pengukur gula darah (Advantage, Boehringer), kandang hewan individu dan berkelompok, stop-watch, alat-alat operasi dan lain lain.

b. Bahan

Bahan utama yang digunakan dalam penelitian ini adalah ekstrak etanol daun *Plantago major* Linn.. Bahan lain seperti etanol, streptozotocin, Kit Glukosa (Advantage II), air suling, glukosa, insulin, glibenclamid, dan zat pensuspensi bila diperlukan.

c. Hewan Percobaan

Untuk pengujian aktivitas antidiabetik dan uji toksisitas dari ekstrak tumbuhan *Plantago major* Linn. akan digunakan hewan percobaan tikus putih (Wistar) yang berumur lebih kurang 3 bulan dengan berat badan antara 250 – 300 gram.. Sebelum diperlakukan, hewan-hewan diaklimatisasi selama 1 minggu pada suhu kamar.

Prosedur Penelitian

a. Pengumpulan dan Identifikasi sampel tumbuhan *Plantago major* Linn.

Tumbuhan *Plantago major* Linn. diambil seluruh bahagian tanaman secara utuh (seperti daun, bunga, akar dan sebagainya) untuk identifikasi. Kemudian dilakukan identifikasi di Herbarium Andalas (AND) Padang, Jurusan Biologi FMIPA Universitas Andalas untuk menentukan kebenaran dan kepastian spesies dan genus dari tumbuhan *Plantago major* Linn. Sedangkan untuk pembuatan ekstrak dikumpulkan bahagian daunnya sejumlah tertentu. Sampel tumbuhan ini akan diambil di daerah Banuhampu Kabupaten Agam, Sumatera Barat.

b. Pembuatan ekstrak etanol daun *Plantago major* Linn.

Daun tumbuhan *Plantago major* Linn. yang telah dikumpulkan dirajang halus dan ditimbang sejumlah tertentu, kemudian dilakukan penyarian dengan etanol 96 % menggunakan metoda maserasi. Sari cair yang didapat di pekatkan dengan destilasi vacum dan dikeringkan dengan vacum evaporator. Tentukan ratio berat akstrak terhadap bahan kering dan bahan basahnya.

c. Skrining fitokimia dan Standarisasi ekstrak etanol *Plantago major* Linn.

Terhadap ekstrak dilakukan skrining fitokimia dengan menggunakan reagen pereaksi khusus untuk golongan, alkaloid (pereaksi Meyer), terpenoid dan steroid (pereaksi Lieberman-Burchard), flavonoid (sianidin test), saponin (reaksi busa), fenolik (pereaksi besi (III) klorida. Kemudian dilakukan khromatografi lapisan tipis untuk menentukan khromatogramnya serta jarak lebur/leleh dari ekstrak.

Standarisasi ekstrak dilakukan sebagai berikut (Dirjen POM, 2000):

- a) Penentuan Susut Pengerinan ekstrak, yaitu pengukuran sisa zat setelah pengeringan pada temperatur 105°C selama 30 menit atau sampai berat konstan, yang dinyatakan sebagai nilai prosen. Ini bertujuan untuk memberikan batasan maksimal (rentang) tentang besarnya senyawa yang hilang pada proses pengeringan.
- b) Penentuan Bobot Jenis Ekstrak, adalah masa persatuan volume pada suhu kamar tertentu (25°C) yang ditentukan dengan alat khusus piknometer.
- c) Penentuan Kadar Air, bertujuan untuk memberikan batasan minimal atau rentang tentang besarnya kandungan air di dalam bahan. Penentuan dapat dilakukan secara titrasi menggunakan pereaksi Karl-Fischer atau secara gravimetri dengan pemanasan 10 g ekstrak pada suhu 105°C selama 5 jam, kemudian dilanjutkan pengeringan dan penimbangan setiap jam sampai selisih dari dua kali penimbangan tidak lebih dari 0.25%.
- d) Penetapan Kadar Abu, bertujuan untuk memberi gambaran kandungan minimal internal dan eksternal yang berasal dari proses awal sampai terbentuknya ekstrak. Kadar abu dapat dilakukan dengan cara pemijaran 2-3 gram ekstrak dalam krus tertentu hingga arang habis, dinginkan dan ditimbang. Kemudian dilakukan dengan penentuan kadar abu yang tidak larut di dalam asam dengan cara melarutkan hasil pemijaran di atas di dalam asam sulfat P selama 5 menit, saring dan tentukan berat abu yang tertinggal (tidak terlarut di dalam asam sulfat P).
- e) Penentuan sisa Pelarut, bertujuan untuk memberi jaminan bahwa selama proses tidak meninggalkan sisa pelarut yang memang seharusnya tidak boleh ada. Dapat dilakukan dengan pemanasan sampai berat konstan.

Induksi Diabetes

Diabetes diinduksi dengan suntikan streptozotocin (STZ) 60 mg/kg yang diberikan secara intraperitoneal (Helmi *et al.*, 2000). Sediaan streptozotocin disediakan dalam larutan salin dingin (Jian *et al.*, 1996) yang disediakan dengan segar (Sing *et al.*, 2001). Tikus yang sudah diberi STZ disangkarkan secara berkelompok (3-4 ekor tikus setiap kelompok) selama dua hari, dan diberi minum berupa larutan glukosa 10 % (Tosaki *et al.*, 1995). Pada hari ketiga setiap tikus dipindahkan ke sangkar metabolik (metabolic cages), dan diberi air minum biasa yang diukur sebelumnya. Berat badan tikus dicatat setiap dua hari. Pengambilan air minuman, pengeluaran urin dan kepekatan natrium dalam urin dicatat setiap hari pada hari ke-4 hingga hari ke-7 masa induksi. Selama masa induksi diabetes, tikus diberi diet pelet makanan ikan. Tikus dinyatakan diabetes apabila kepekatan gula darahnya > 250 mg/dl (Patel and Zhang, 1994).

Penapisan aktivitas antidiabetik ekstrak etanol *Plantago major* Linn.

Penapisan aktivitas ekstrak etanol *Plantago major* Linn. dilakukan terhadap hewan tikus yang telah diinduksi dengan zat diabetogenik. Hewan diabetes dikelompokkan menjadi 5 kelompok, tiap kelompok terdiri dari 6-8 ekor. Satu kelompok nondiabetes, satu kelompok untuk tikus yang diinduksi diabetes sebagai kontrol positif sedangkan 3 kelompok lagi merupakan variasi dosis 200, 600 dan 1000 mg/kg yang diberikan pada tikus yang diabetes .

Ekstrak ataupun pembanding akan diberikan 1 kali sehari peroral selama 9 hari mulai pada hari ke 3 setelah penyuntikan streptozotocin. Pemeriksaan glukosa darah dilakukan hari ke 3, 6 dan 10 setelah penyuntikan streptozotocin.

Uji aktivitas antidiabetik terarah ekstrak etanol *Plantago major* Linn.

Hewan diabetes yang mempunyai kadar gula darah > 250 mg/dl dikelompokkan secara acak menjadi 5 kelompok, tiap kelompok terdiri dari 6-8 ekor.

Hewan-hewan diabetes ini ditimbang berat badannya untuk menentukan besar dosis yang akan diberikan. Pemberian ekstrak dilakukan secara oral dengan volume pemberian 1% dari berat badan hewan (1 ml/100g berat badan). Dari hasil penapisan

aktivitas ternyata pemberian dosis 200 mg/kg sudah memperlihatkan penurunan kadar gula darah, maka dibuat lagi variasi dosis yang lebih kecil yaitu 100, 200 dan 400 mg/kg

Ekstrak diberikan 1 kali sehari selama 9 hari mulai pada hari ke 3 setelah penyuntikan streptozotocin. Pemeriksaan glukosa darah dilakukan hari ke 3, 6 dan 10 setelah penyuntikan streptozotocin. Dari percobaan di atas akan didapat dosis ekstrak yang dapat menurunkan kadar gula darah secara nyata dibandingkan dengan kelompok hewan kontrol positif

Uji Keamanan Ekstrak Etanol tumbuhan *Plantago major* Linn.

Keamanan ekstrak diuji dengan menentukan toksisitas akut meliputi penentuan harga LD-50 dan pengamatan berbagai organ tubuh tertentu yang mungkin terjadi perubahan selama hewan dirawat dengan ekstrak etanol *Plantago major* Linn. Uji toksisitas akut dilakukan dengan memberikan dosis tunggal yang meningkat secara teratur dari ekstrak tumbuhan *Plantago major* Linn. pada beberapa kelompok hewan percobaan. Pemberian dosis pada tiap kelompok hewan adalah dalam range dosis terbesar yang tidak mematikan hewan percobaan dengan dosis terkecil yang mematikan hewan percobaan (ditentukan dengan perlakuan orientasi). Kemudian dibuat dosis bertingkat untuk 5 kelompok hewan. Masing-masing kelompok terdiri dari 6-8 ekor tikus. Kemudian dihitung jumlah tikus yang mati dalam tiap kelompok pada interval waktu 1, 2, 3, 5, 24 dan 48 jam. Hewan-hewan yang selamat akan dievaluasi lebih lanjut berupa perubahan berat badan, laju pernafasan dan tingkah laku hewan sampai 2 minggu pengamatan untuk melihat efek toksik yang tertunda. Di akhir percobaan tikus-tikus dimatikan, lalu diambil organ bagian dalam seperti ginjal, jantung dan hati. Kemudian diamati bentuk secara visual dan ditentukan berat rasionya terhadap berat badan tikus. Dihitung LD-50 yaitu dosis yang memberikan kematian tikus percobaan 50% dalam kelompoknya.

Analisa Data

Data hasil percobaan akan dianalisa secara statistik menggunakan ANOVA dua arah dilanjutkan dengan "Duncan's Post Hoc test" dan kebermaknaan akan diambil pada tingkat kepercayaan 5%.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada penelitian ini digunakan sampel segar tumbuhan *Plantago major* Linn., tujuannya agar pelarut lebih cepat berpenetrasi ke dalam sampel sehingga zat-zat yang dikandung lebih mudah terekstraksi. Selain itu juga untuk mendapatkan ekstrak yang mengandung senyawa kimia alam yang belum rusak karena pengaruh penyimpanan dan pengeringan (Harborne, 1987).

Sampel segar ini kemudian dirajang untuk memperluas bidang permukaan sampel sehingga memudahkan pelarut masuk ke dalam membran sel sehingga akan lebih banyak senyawa yang ditarik bersama pelarut.

Ekstraksi sampel dilakukan dengan cara maserasi, keuntungannya yaitu pengerjaannya sederhana dan mudah, tidak memerlukan peralatan yang khusus serta suhu yang digunakan rendah sehingga dapat mencegah penguraian senyawa yang tidak tahan panas (Harborne, 1987). Maserasi sampel dilakukan dengan menggunakan pelarut etanol. Penggunaan etanol sebagai pelarut disebabkan karena sifatnya yang mampu melarutkan hampir semua zat, baik yang bersifat polar, semi polar dan non polar serta kemampuannya untuk mengendapkan protein dan menghambat kerja enzim sehingga dapat terhindar dari proses hidrolisis dan oksidasi (Harborne, 1987; Voight, 1994). Selain itu dalam pengujian efek farmakologi diisyaratkan untuk menggunakan pelarut etanol ini karena sifatnya yang kurang toksik dibanding dengan metanol. Etanol yang digunakan adalah etanol 96% karena sampel yang digunakan adalah sampel segar, berarti sudah ada kandungan airnya. Bila digunakan etanol 70% kandungan airnya lebih banyak dari etanol 96% sehingga mendestilasinya lebih lama dan dapat merusak sampel.

Pelarut dalam ekstrak ditarik dengan destilasi vakum, keuntungannya adalah dapat mengurangi tekanan udara pada permukaan sehingga akan menurunkan tekanan uap pelarut yang selanjutnya akan menurunkan titik didihnya. Hal ini dapat mengurangi kemungkinan terurainya komponen kimia yang terdapat di dalam ekstrak tersebut karena suhu yang tinggi, kemudian dilanjutkan dengan rotary evaporator untuk menguapkan pelarut yang masih tersisa sehingga didapat ekstrak kental (Harborne, 1987).

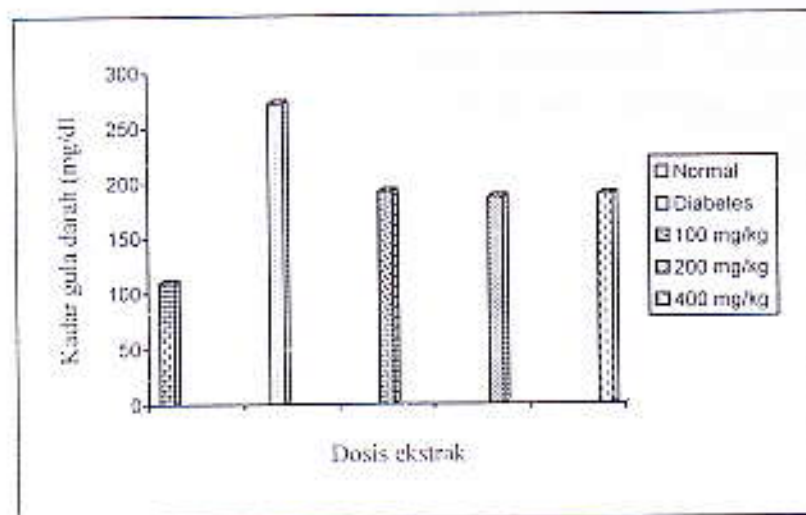
Dari hasil ekstraksi sampel diperoleh ekstrak kental berwarna coklat tua, bau dan rasa khas. Dari 1 kg sampel segar diperoleh ekstrak kental seberat 22,4%. Hasil

skrining fitokimia memperlihatkan bahwa kandungan kimia ekstrak adalah alkaloid, steroid, tanin dan golongan fenol.

Kadar air $7,7\% \pm 0,750$, kadar abu $2,2\% \pm 1,02$) dan kadar abu yang tidak larut asam ($0,14\% \pm 0,04$), kadar senyawa terlarut dalam air $11,3\% \pm 0,6$) dan terlarut dalam etanol ($15,5\% \pm 0,7$). Bobot jenis larutan ekstrak 10% adalah 1,0850 m/v.

Setelah dilakukan penelitian atas efek antidiabetes ekstrak etanol tumbuhan *Plantago major* Linn, diperoleh hasil bahwa perlakuan dan waktu mempengaruhi kadar glukosa darah tikus secara bermakna untuk masing-masing faktor ($p < 0,05$). Ekstrak etanol *Plantago major* Linn, dosis 100, 200 dan 400 mg/kg BB dapat menurunkan kadar glukosa darah secara bermakna. Terdapat kecenderungan pengaruh interaksi antara perlakuan dan waktu terhadap kadar gula darah ($p < 0,05$).

Dalam penelitian ini terlihat bahwa tikus yang diinduksi diabetes dengan STZ dosis 60 mg/kg bb secara intraperitoneal (Aguilar, 2000), umumnya mengalami keadaan diabetes yang ditandai dengan meningkatnya kadar glukosa darah, volume urin, konsumsi air minum serta menurunnya berat badan.



Gambar 1. Pengaruh pemberian ekstrak terhadap kadar gula darah

Pemilihan STZ sebagai penginduksi diabetes mellitus karena STZ mempunyai kerja yang spesifik terhadap sel sel β pulau langerhans dan dapat merusak sel β pankreas dengan cepat. Respon dari hewan percobaan yang diinduksi dengan STZ dapat dibagi 3 (tiga) tahap yang terdiri dari : hiperglikemia awal, terjadi setelah beberapa jam

pemberian STZ (1-4 jam), hipoglikemia pada 24 – 48 jam dan hiperglikemia permanen (Rerup, 1970). Pemberian larutan glukosa 10 % sebagai air minum tikus setelah penyuntikan STZ bertujuan untuk mencegah terjadinya konvulsi akibat hipoglikemia yang dapat menyebabkan kematian (Aguilar, 2000). Tingkatan diabetes yang ditimbulkan STZ tergantung pada kerusakan sel β pankreas pada masing-masing hewan percobaan. Pada diabetes ringan kadar glukosa darah berkisar 200-400 mg/dl, diabetes sedang kadar glukosa darah antara 400-600 mg/dl, sementara pada diabetes berat kadar glukosa darah > 600 mg/dl (Hashimoto, 1969). Pada penelitian ini kadar glukosa darah tikus diabetes yang digunakan tergolong ringan – sedang yaitu 247 – 491 mg/dl. Berdasarkan pengamatan selama penelitian diketahui bahwa tingkat keparahan diabetes mellitus mempengaruhi kemampuan bertahan hidup tikus selama masa perlakuan. Umumnya tikus diabetes dengan kadar glukosa darah diatas 500 mg/dl jarang yang dapat bertahan hingga akhir masa perlakuan.

Mekanisme penurunan kadar glukosa darah tikus diabetes pada penelitian ini belum dapat diramalkan. Penurunan kadar glukosa darah oleh obat-obat hipoglikemik melalui beberapa cara seperti karena peningkatan sekresi hormon insulin oleh sel beta pankreas, peningkatan afinitas insulin terhadap reseptornya atau peningkatan jumlah reseptor insulin pada membran sel dan jaringan sehingga sensitivitas jaringan terhadap insulin meningkat atau melalui penghambatan absorpsi obat (Guyton, 1998).

Kadar glukosa darah tikus ditentukan dengan menggunakan alat advantage glukosa meter (Roche). Keuntungan metode ini yakni kerjanya cepat, tepat, dapat digunakan pada range 10 – 600 mg/ dl serta hanya membutuhkan beberapa tetes darah saja. Prinsip kerja alat ini berdasarkan reaksi enzimatik sebagai berikut : glukosa dengan adanya O_2 dioksidasi oleh enzim glukosa oksidase yang terdapat dalam strip test membentuk asam glukoronat dan hidrogen peroksida. Selanjutnya hidrogen peroksida yang terbentuk akan mengoksidasi ortho toluidin yang dikatalis oleh enzim peroksidase menghasilkan warna biru. Intensitas warna biru dari orto toluidin yang teroksidasi diukur oleh alat yang setara dengan kadar gula darah (Sherwood, 2001). Untuk standarisasi alat maka pada tikus diabetes diberikan obat hipoglikemik yang telah terbukti dapat menurunkan kadar glukosa darah.

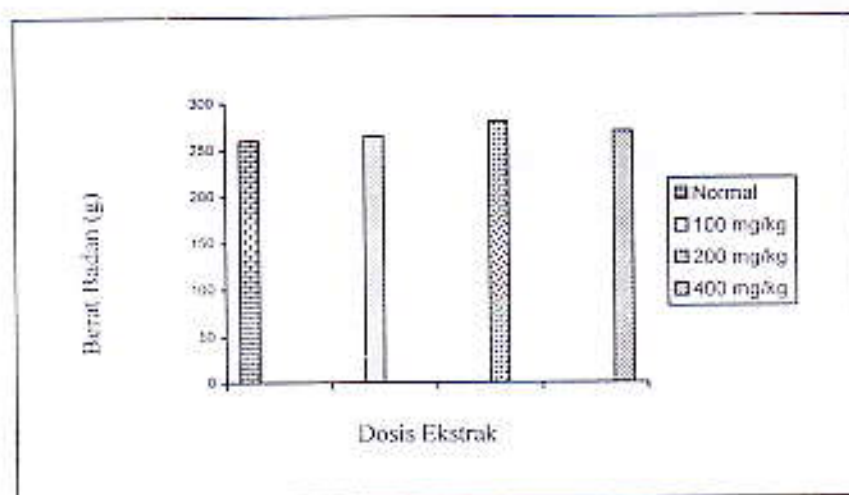
Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak etanol tumbuhan *Plantago major* Linn.pada dosis yang digunakan dapat menurunkan kadar glukosa darah tikus diabetes

yang diinduksi dengan STZ. Efek hipoglikemik dari ketiga dosis ini jelas terlihat setelah 7 hari pemberian ekstrak dengan tercapainya kadar gula darah normal (<200 mg/dl) (34). Persentase penurunan kadar glukosa darah pada tikus diabetes yang diberi ekstrak sebanding dengan peningkatan dosis.

2. Hasil Uji Keamanan (Toksisitas Akut) Ekstrak

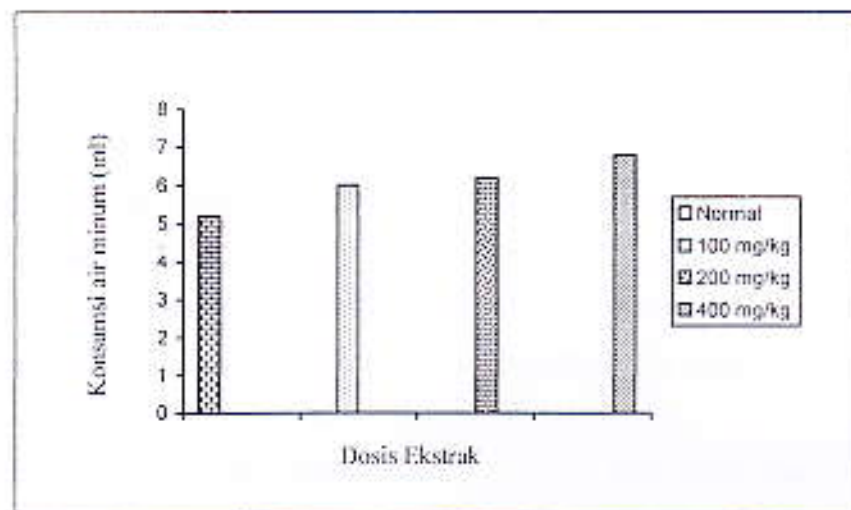
Ekstrak etanol tumbuhan *Plantago major* Linn. Tergolong relative aman karena mempunyai harga LD-50 > 15 g. Dari pemeriksaan terhadap hewan yang baru mati ditemukan masih terdapat denyut jantung, dengan demikian dapat diperkirakan kematian hewan percobaan disebabkan oleh kegagalan pernapasan karena terjadinya paralisa otot pengatur pernapasan. Hal ini didukung oleh keadaan hewan percobaan sebelum kematian seperti turunnya laju pernapasan yang cukup drastis dan timbulnya kebiruan pada tubuh hewan karena berkurangnya pasokan oksigen (Guyton, 1988).

Hewan yang diberi ekstrak mengalami peningkatan berat badan seiring dengan meningkatnya dosis. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh terjadinya lesi pada nukleus ventromedial yang menyebabkan hewan percobaan makan dengan rakus dan terus menerus sehingga terjadi hiperfagia dan bila persediaan makan banyak akan terjadi sindroma kegemukan hipotalamik (Guyton, 1997).



Gambar 2. Pengaruh pemberian ekstrak terhadap Berat Badan

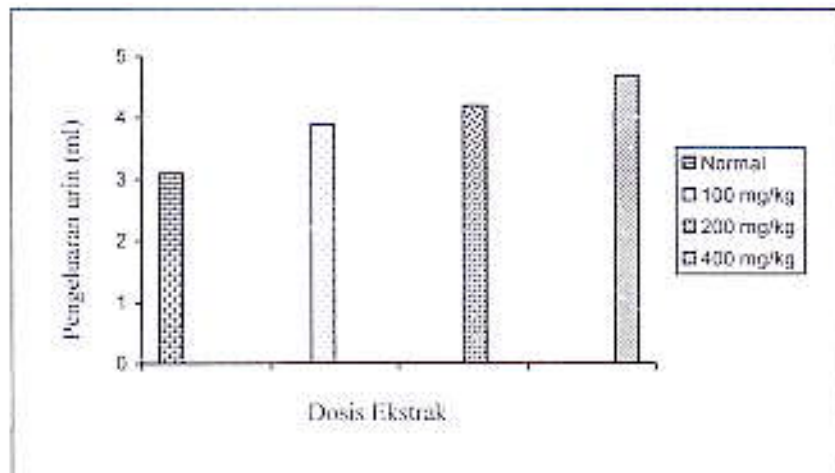
Volume konsumsi air minum tikus putih jantan akibat pemberian ekstrak etanol tumbuhan *Plantago major* Linn. ini menunjukkan peningkatan dibandingkan dengan tikus kontrol. Demikian pula halnya dengan volume urin tikus putih jantan yang juga mengalami peningkatan dibandingkan dengan tikus kontrol. Volume konsumsi air minum tikus putih jantan yang meningkat ini disebabkan karena terjadinya peningkatan osmolaritas cairan ekstraselular yang menyebabkan dehidrasi intraselular dipusat rasa haus. Respon ini membantu mengencerkan cairan ekstraselular dan mengembalikan osmolaritas kembali normal.



Gambar 3. Pengaruh pemberian ekstrak terhadap Konsumsi Air Minum

Tapi jika sensasi rasa haus tidak hilang, hewan percobaan akan terus minum lebih banyak lagi, akhirnya menimbulkan hidrasi dan pengenceran cairan tubuh yang berlebihan yang mengakibatkan osmolaritas cairan ekstraseluler menurun, sekresi ADH oleh hipofise posterior menjadi menurun. Oleh sebab itu mengurangi permeabilitas tubulus distal dan duktus koligentes terhadap air yang menghasilkan jumlah urin encer yang banyak (Guyton, 1997).

Peningkatan volume urin ini kemungkinan juga disebabkan telah terjadinya kerusakan pada ginjal.



Gambar 4. Pengaruh pemberian ekstrak terhadap Pengeluaran urin

Pemberian ekstrak mempengaruhi berat organ relatif jantung dan ginjal secara bermakna. Jantung mudah mengalami kelainan yang diakibatkan senyawa-senyawa kimia, karena mitokondria yang terdapat di otot jantung dengan jumlah yang relatif besar lebih sering menjadi sasaran kardiotosisitas. Pada penelitian ini terjadi kenaikan berat jantung relatif pada dosis 3g/kg BB, 6 g/kgBB dan 10 g/kg BB, tetapi terjadi penurunan berat jantung relatif pada dosis 15 g/KgBB.

Begitu juga dengan ginjal yang mengalami kenaikan berat organ relatif pada dosis 3g/kg BB, 6 g/kgBB dan 10 g/kg BB tetapi mengalami penurunan berat ginjal relatif pada dosis 15 g/KgBB. Hal ini disebabkan karena ginjal mempunyai volume aliran darah yang tinggi, mengkonsentrasikan toksikan pada filtrat, membawa toksikan melalui sel tubulus dan mengaktifkan toksikan tertentu (Lu, Frank,1992).

KESIMPULAN DAN SARAN

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa :

1. Secara organoleptik ekstrak adalah ekstrak kental, berwarna coklat tua, bau khas dan rasa sepat.
2. Kadar air $7,7\% \pm 0,750$, kadar abu $2,2\% \pm 1,02$ dan kadar abu yang tidak larut asam ($0,14\% \pm 0,04$), kadar senyawa terlarut dalam air $11,3\% \pm 0,6$ dan terlarut dalam

etanol (15 % ± 0,7). Bobot jenis larutan ekstrak 10% adalah 1.0850 m/v, tidak dijumpai cemaran logam berat.

3. Pada penapisan golongan kimia dari ekstrak memperlihatkan bahwa kandungan kimia ekstrak adalah alkaloid, steroid, tanin dan golongan fenol.
4. Ekstrak etanol tumbuhan *Plantago major* Linn., dengan dosis 100, 200, dan 400 mg/kgBB dapat menurunkan kadar glukosa darah tikus diabetes yang diinduksi dengan STZ, dapat menurunkan konsumsi air minum dan pengeluaran volume urin tikus diabetes dan tidak dapat memperbaiki berat badan tikus diabetes yang diinduksi dengan STZ.
5. Ekstrak etanol tumbuhan *Plantago major* Linn. dikategorikan relatif aman dilihat dari nilai LD₅₀ > 15 g/kgBB, Ekstrak etanol daun *Plantago major* Linn. memperlihatkan efek toksik tertunda berupa peningkatan berat organ relatif ginjal dan jantung.

Disarankan pada peneliti berikutnya untuk melakukan penelitian secara sub kronis dan klinis dari ekstrak etanol tumbuhan *Plantago major* Linn. Sebagai obat antidiabetes.

DAFTAR PUSTAKA

- Aguilar A., J. Estrada, R. Chilpa, "Hypoglycemic Effect of Extract and Fraction from *Psacalium decompositum* in healthy and alloxan-diabetic Mice", *J. Ethnopharmacol.*, **72**, 2000, 21-27.
- Barnett, A.H. (1994). Diabetes and hypertension, *Br. Med.Bull.*, **50** (2), 397-407.
- Chen H., Feng R., Guo Y., Sun L., Jiang J., "Hypoglycemic Effect of Aqueous Extract of *Rhizoma polygonati odorati* in Mice and Rats", *J. Ethnopharmacol.*, **74**, 2001, 225-229.
- Crouch, R., Kimsey, G., Priest, D.G., Sarda, A. and Buse, M.G. (1978). Effect of streptozotocin on erythrocyte and retinal superoxyd dismutase, *Diabetologia*, **15**, 53-57.
- Dirjen POM, DepKes RI, (2000). Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat. cetakan pertama.
- Erlina Rustam., Purnomo H, Danur AM, Masri M, Yavis, (1996). Evaluasi efek diuretika Ekstrak Etanol daun *Plantago major* Linn., OPF. Universitas Andalas Padang.
- Eisai Indonesia, (1995). Medicinal Herb Index in Indonesia, 2nd. Edition.

- Garcia, M.J., McNamara, P.M., Gordon, T., and Kannell, W.B., (1974). Morbidity and mortality in diabetes in the Framingham population: sixteen year follow up study. *Diabetes*, **23**: 105-111.
- Guyton, W., " Fungsi Endokrin Pankreas dan Pengaturan Metabolisme Karbohidrat, *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*, Ed. 17, Penerbit Buku Kedokteran Indonesia EGC, 1998.
- Guyton, A.C., *Fisiologi Manusia dan Mekanisme Penyakit*, Edisi III, diterjemahkan oleh P. Adrianto, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, 1988.
- Guyton, A.C and Hall, J.E., "*Keseimbangan Diet; Aturan Pemberian Makan; Obesitas dan Kelaparan; Vitamin dan Mineral*", Buku Ajar Fisiologi Kedokteran, Edisi 9, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, 1997.
- Guyton, A.C and Hall, J.E., "*Pengaturan Osmolaritas Cairan Ekstraseluler dan Konsentrasi Natrium*" Buku Ajar Fisiologi Kedokteran, Edisi 9, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, 1997.
- Hashimoto, Y., "Effect of Alloxan Diabetes Noused in Spontaneously Hypertensive Rats", *Japanese Circulation Journal*, **33**, 1969, 1315-1334.
- Handbook of Pharmaceutical Excipient*, 2nd Ed., Published by American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Society of Great Britain, London, 1994
- Harborne, J.B., *Metode Fitokomia Penuntun Cara Modern Menganalisa tumbuhan*, Cetakan II, diterjemahkan oleh K. Padwaminata dan I. Soediro, Penerbit ITB Bandung, 1987
- Helmi, A, Armenia, E.J. Johns, A.S. Munavvar & A.P.M. Yusof. (2000). Effects of rilmenidine on mean blood pressure, heart rate and renal sympathetic nerve activity in diabetic rats. *Asia Pasific J. of Pharmacology*, S42-S43.
- Helmi, A, Armenia, E.J. Johns, A.S. Munavvar & A.P.M. Yusof. (2001). Effects of rilmenidine and saline volume expansion on mean arterial blood pressure, heart rate and renal sympathetic nerve activity in diabetic spontaneously hypertensive rats, *16th Scientific Meeting of the Malaysian Society of Pharmacology and Physiology Preceeding*, International Medical University, Kuala Lumpur, Malaysia.
- Heyne, K. (1987). *Tumbuhan berguna Indonesia*, jilid 2, Terjemahan Badan Litbang Kehutanan Jakarta.
- Jarret, R.J., (1989). Cardiovascular disease and hypertension in diabetes mellitus. *Diabetes metab.Rev*. **5**: 547-558.

- Jian, K., Folk, E., Cam, M.C., Sambandan, N., Yao, J. and Rodrigues, B. (1996). Susceptibility of spontaneously hypertensive rats to the diabetogenic effects of streptozotocin. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 74, 1215-1221.
- Iu, Frank.C., *Toxicologi Dasar, Azas, Organ Sasaran dan Penilaian Resiko*, Edisi II, diterjemahkan oleh E. Nugroho, Z.S Bustami dan Z. Dermansjah, Universitas Indonesia Press, Jakarta, 1992.
- Masielo, P., De Paoli, A.A., Bergamini, E., "Influence of Age on the Sensitivity of the Rats to Streptozotocin, *Horm Res.*, 11 (5) 1979, 262-274.
- Patel, K.P., and Zhang, P.L. (1994). Reduced renal sympathoinhibition in responses to volume expansion in diabetic rats. *Am. J. Physiol.*, 267 (Regulatory Interactive Comp. Physiol., 36), R372-R379.
- Porte, D. Jr. and Schwartz, M.W. (1996). Diabetes complications: Why is glucose potentially toxic? *Science*, 272, 599-560.
- Rerup, C.C., "Drugs Producing Diabetes Through Damage of the Insulin Secreting Cells". *Pharmacological Reviews*, 22 (4), 1970, 485-515.
- Sherwood, L., "Organ Endokrin Perifer", *Fisiologi Manusia Dari Sel ke Sistem*, Terj. Bramh U. Pendit, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, 2001.
- Sastroamidjojo, S. (1988). *Obat Asli Indonesia*, Dian Rakyat, Jakarta.
- Sing Som Nat, Praveen Vats, Shoba Suri, Radhey Syam, MML Kumria, S Ranganathan, K Sridharan, (2001). Effect of an antidiabetic extract of *Catharanthus roseus* on enzymic activities in streptozotocin induced diabetic rats, *Jour. Of Ethnopharmacology.*, 76, 269-277.
- The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (ECD/CDM), (1999). Reports of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, *Diabetes Care*, 22 (Suppl.1), S5-S19.
- Tomlinson, K.C., Gardiner, S.M., and Bennett, T. (1989). Diabetes mellitus in Brattleboro rats: cardiovascular, fluid, and electrolyte status. *Am. J. Physiol.* 256: R1279-R1285.
- Tosaki, A., Engelman, D.T., Engelman, R.M. (1995). Diabetes and ATP-sensitive potassium channel openers and blockers in isolated/ reperfused hearts. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 275(3), 1115-1123.
- Voight, R., *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*, diterjemahkan oleh S.Noerono, Gajah Mada University Press, Yogyakarta, 1994