

HYPOGLYCEMIC EFFECT OF AQUATIC EXTRACT OF STEVIA IN PANCREAS OF DIABETIC RATS: PPAR γ – DEPENDENT REGULATION OR ANTIOXIDANT POTENTIAL: REVIEW

Abdurahman Ridho, Ellin Febrina

Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran
Jln. Raya Bandung-Sumedang KM 21 Jatinangor 45363
abdurahmanridho2@gmail.com

ABSTRAK

Obat tradisional dengan efek antidiabetes dianggap cocok untuk mengobati diabetes. Di antara tanaman-tanaman herbal, *Stevia rebaudiana* (Bert.) terkenal karena rasa manis dan efek yang menguntungkan dalam pengaturan glukosa. Namun, sedikit yang diketahui tentang mekanisme yang tepat dari stevia di jaringan pankreas. Oleh karena itu, studi ini meneliti efek yang mungkin dari stevia pada pankreas dalam mengontrol hiperglikemia yang dilihat dengan metode uji toleransi glukosa, induksi streptozotocin, dan aloksan menggunakan tikus Sprague-Dawley dan tikus Wistar. Banyak penelitian yang menyatakan bahwa stevia bekerja pada jaringan pankreas untuk meningkatkan kadar insulin dan memberikan efek hipoglikemia yang menguntungkan melalui mekanisme yang tergantung PPAR γ dan sifat antioksidan stevia.

Kata Kunci: Diabetes Melitus, Insulin, Pankreas, PPAR γ , Stevia

ABSTRACT

Traditional medicines with antidiabetic effects are considered to treat diabetes. Among medicinal herbs, Stevia rebaudiana (Bert.) is famous for its sweet taste and beneficial effect in regulation of glucose. However, little is known about the exact mechanism of stevia in pancreatic tissue. Therefore, this study investigated the possible effects of stevia on pancreas in managing hyperglycemia seen in oral glucose test, streptozotocin and alloxan-induced Sprague-Dawley rats and Wistar rats. Any research state are stevia acts on pancreatic tissue to elevate the insulin level and exerts beneficial hypoglycemic effects through the PPAR γ -dependent mechanism and stevia's antioxidant properties.

Keywords: Diabetes Mellitus, Insulin, Pancreas, PPAR γ , Stevia

Pendahuluan

Diabetes melitus merupakan suatu gangguan metabolisme yang ditandai dengan meningkatnya kadar glukosa darah (hiperglikemia) dan dapat dibagi menjadi dua kelompok utama. Kelompok pertama (Tipe I) sering digunakan untuk menggambarkan onset diabetes, yang

dipicu oleh ketidakmampuan sel β pankreas untuk menghasilkan insulin yang cukup untuk penyerapan glukosa dan metabolisme. Leney dan Tavare melaporkan bahwa kekurangan insulin dalam diabetes tipe I disebabkan respon autoimun yang mengganggu sel β pankreas¹.

Kelompok kedua adalah *Noninsulin Dependent Diabetes Mellitus* (NIDDM), disebut juga sebagai diabetes tipe II, yang terkait dengan resistensi insulin. Banyak peneliti sependapat bahwa diabetes tipe II secara dominan disebabkan oleh gangguan dari sinyalisasi insulin, meskipun patogenesis penyakit yang tepat belum dipahami. Selain itu, resistensi insulin melibatkan respon biologis yang tidak normal dari sistem tubuh berkaitan dengan tingkat fisiologis insulin, dan patologis penyakit ini adalah kunci untuk sindrom metabolik².

Saat ini, peneliti telah menunjukkan bahwa pengobatan hiperglikemia dapat digunakan tanaman-tanaman seperti *Stevia rebaudiana* (Bert.), *Psacalium peltatum*, *Curcubita ficifolia*, dan *Lepechinia caulescens* karena sifat antioksidannya. Selain itu, para ilmuwan menyatakan bahwa senyawa antidiabetes dengan sifat antioksidan akan lebih bermanfaat dalam pengobatan diabetes³⁻⁵.

Salah satu tanaman yang mempunyai efek hipoglikemik adalah *Stevia rebaudiana* (Bert.). *Stevia*

rebaudiana (Bert.) adalah tumbuhan perdu dari familia Asteraceae, berasal dari Paraguay dan Brazil serta digunakan sebagai pemanis alami non kalori⁶. *Stevia* stabil pada suhu tinggi dan dalam larutan⁷.

Steviosida dan rebaudiosida-A adalah dua macam komponen utama glikosida dalam *stevia* yang mempunyai rasa manis 200-300 kali sukrosa⁸. Steviosida dalam tubuh bekerja dengan cara meningkatkan produksi hormon insulin dan sensitivitasnya. Peningkatan hormon insulin menyebabkan berkurangnya kadar glukosa dalam darah. Senyawa ini menghambat penyerapan glukosa pada usus dan pembentukan glukosa di hati dengan mengubah aktivitas sejumlah enzim yang berperan dalam sintesis glukosa, sehingga kadar glukosa dalam plasma berkurang⁹. Steviosida dan rebaudiosida-A aman, tidak bersifat mutagenic, tidak memberikan khasiat dan efek samping pada dosis rendah. Efek sebagai insulinotropik, antidiabetik dan antihipertensi terjadi pada dosis yang cukup tinggi¹⁰.

Metode

Strategi Penelitian

Ada dua *database* elektronik yang ditelusuri, yaitu PubMed dan Google Scholar. Strategi pencarian terdiri dari istilah Stevia dan kata-kata teks bebas yang digabungkan. Semua judul dan abstrak yang telah dicari dipilah sesuai dengan yang diperlukan untuk dimasukkan ke dalam *review*. Semua sumber yang telah didapatkan terdiri dari jurnal internasional sebagai sumber utama dan beberapa jurnal indonesia sebagai sumber tambahan.

Pemilihan Kriteria

Terdapat beberapa informasi seperti pengumpulan tanaman, kandungan

kimia tanaman, proses ekstraksi, kristalisasi, dan pengujian aktivitas hipoglikemik terhadap tikus. Metode pengujian yang dipakai berupa induksi menggunakan zat diabetogenik berupa aloksan, yaitu suatu zat yang dapat merusak sebagian besar pankreas sehingga dapat menyebabkan diabetes melitus.

Abstraksi Data dan Penyusunan Review

Penulis menyusun data secara independen dari setiap artikel. Data disajikan dalam bentuk tabel. Sedangkan untuk penyusunan *review* disajikan sesuai format yang sudah diberikan.

Hasil

No	Penulis	Metode	Hasil
1	Rahelel, A., Pooneh, M., Sanaz, D., Sara, D., Mahsa, D., Fatemeh, Z. ¹¹ (2016)	Tikus Sprague-Dawley dibagi menjadi 4 kelompok, yaitu kontrol normal, kontrol negative, kontrol positif (Pioglitazon 10 mg/kgBB), dan kelompok uji (Ekstrak stevia 400 mg/kgBB). Metode pengujian menggunakan induksi Streptozocin 40 mg/kgBB secara I.P.	Ekstrak air Stevia secara signifikan menurunkan kadar glukosa serum pada tikus uji.
2	Himanhu, M., S. Manish, S., Narendra, M., Darshana, B.B.b Mehta, D.C., Jain ¹² (2011)	Tikus albino wistar dibagi menjadi 5 kelompok, kontrol normal, kontrol negative (Aloksan), kontrol positif (Glibenklamid), dan 2 kelompok uji (ekstrak stevia 200 mg/kgBB dan 400 mg/kgBB).	Secara signifikan stevia menurunkan kadar glukosa tanpa membuat kondisi hipoglikemia.
No	Penulis	Metode	Hasil
3	Kujur, R.S., S., Vishaka, M., Mahendra, N.Y.,	Tikus wistar dibagi menjadi 4 kelompok, kontrol normal dan 3 kelompok uji (Ekstrak air, ekstrak eter, dan ekstrak	Secara signifikan menurunkan kadar glukosa darah.

	Harlokesh, K.K., Singh ¹³ (2010)	metanol dosis masing-masing 50 mg/kgBB dan 100 mg/kgBB).
4	Kishalay, J., C., Kausic, M.A., Kazi, D., Debasis, K.B., Tushar, and G., Debidas ¹⁴ (2012)	Tikus wistar dibagi menjadi 4 kelompok, kontrol normal, kontrol negatif (Streptozocin), kontrol positif (Glibenklamid), dan kelompok uji (Ekstrak hidrometanolik 250 mg/kgBB)

Pembahasan

Saat ini, banyak peneliti tertarik untuk meneliti obat hipoglikemik dari tanaman seperti *Teucrium polium*, *Smallantus sonchifolius* (yacon), *Psacalium peltatum*, dan *Stevia rebaudiana* (Bert.) yang telah dilaporkan memiliki efek hipoglikemik^{5,15-17}. Ekstrak stevia mengandung steviosida dan rebaudiosida-A yang memiliki efek hipoglikemik dan dapat menurunkan trigliserida, glukosa, MDA (malondialdehid), ALT (alanin transaminase), AST (aspartat transaminase), walaupun tidak bisa memperbaiki penurunan berat badan pada tikus diabetes.

Steviosida dan rebaudiosida-A dihidrolisis menjadi steviolbiosid kemudian dengan cepat diubah menjadi steviol, sebelum diabsorpsi pada usus halus. Steviosida dihidrolisis lebih lambat

dibandingkan dengan rebaudiosida A. Absorpsi stevia dalam bentuk aglikon steviol lebih mudah dibandingkan dengan bentuk glikosida, dan dalam bentuk tunggal lebih mudah dibandingkan dengan bentuk campuran.

Efek stevia dalam menurunkan kadar glukosa darah telah dievaluasi dengan berfokus pada PPAR γ dan kadar insulin di pankreas. Tingkat insulin dan ekspresi mRNA PPAR γ juga meningkat secara signifikan dalam kelompok diabetes yang diobati dengan stevia atau pioglitazon. Stevia juga mengimbangi kerusakan histopatologi dan kadar insulin yang tinggi pada tikus diabetes.

Peroksisom Proliferasi-Activated Receptor- γ (PPAR γ) adalah reseptor hormon nuklear yang mempertahankan homeostatis glukosa dengan mengaktifkan glukokinase dan glukosa transporter 2 (GLUT2) di hati dan pankreas. Penelitian

ini telah menunjukkan korelasi yang kuat antara PPAR γ dan efek hipoglikemik dari thiazolidinedione (TZD) seperti pioglitazone yang umum digunakan sebagai obat hiperglikemik pada pasien dengan diabetes¹⁸. Selain itu, PPAR γ memiliki efek sensitisasi insulin pada jaringan perifer dan kemampuan untuk mengenali glukosa darah di sel β pankreas^{19,20,21}.

Meskipun dalam penelitian ini stevia dapat menurunkan kadar glukosa darah, tetapi tidak bisa menormalkan berat badan setelah 28 hari. Menurut penelitian sebelumnya, stevia kemungkinan bertindak sebagai agen penurun berat badan²². Oleh karena itu, efek stevia pada berat badan harus dianggap sebagai salah satu batasan selama pengobatan dengan stevia.

Faktor lain yang mempengaruhi hemostasis glukosa adalah PPAR γ , anggota dari superfamili reseptor inti teraktivasi ligan. Proses ini melibatkan beberapa proses biologis, seperti peradangan, metabolisme glukosa, angiogenesis, dan adipogenesis. Akibatnya, stimulasi pemanfaatan glukosa

perifer dan peningkatan glikolisis bisa menjadi mekanisme alternatif dalam menurunkan glukosa darah¹⁹.

Dalam hal ini, data *real time* PCR kuantitatif menunjukkan bahwa kadar mRNA PPAR γ berkurang secara signifikan pada kelompok diabetes dibandingkan dengan tikus normoglikemik. Data juga menunjukkan tingkat mRNA PPAR γ meningkat pada kelompok perlakuan dengan stevia dan pioglitazon.

Di sisi lain, stevia dan pioglitazon secara signifikan dapat meningkatkan kadar insulin di jaringan pankreas. Penelitian menunjukkan bahwa stevia mirip dengan tanaman antidiabetes lain seperti pare atau Karela (*Momordica charantia*), Chard (*Beta vulgaris L.*) dan *Teucrium polium L. (Labiatae)* secara signifikan meningkat kadar insulin di percobaan IHC^{23,24,25}. Oleh karena itu, ekstrak air stevia bisa bertindak sebagai agen insulinotropik dan data ini konsisten untuk hasil lain yang menunjukkan steviosida dan steviol sebagai turunan dari stevia yang meningkatkan sekresi insulin

dengan langsung bekerja pada sel β pankreas selama analisis^{6,26,27}.

Menurut hasil penelitian, stevia dapat meningkatkan kadar glukosa melalui beberapa mekanisme. Stevia meningkatkan tingkat mRNA insulin lebih dari tingkat mRNA PPAR γ pada tikus diabetes. Efek antioksidan stevia pada pankreas merupakan mekanisme tambahan untuk meningkatkan pelepasan insulin lebih dari tingkat PPAR γ . Penjelasan lain berkaitan dengan peningkatan PPAR γ yang cukup untuk menginduksi sekresi insulin.

Secara umum, dapat disimpulkan bahwa di samping efek antioksidan dari stevia di pankreas, stevia bekerja pada sel- β dan meningkatkan tingkat PPAR γ dan mRNA insulin. Namun, penelitian lebih lanjut termasuk analisis gen array, uji protein dari PPAR γ dengan Western Blot, dan stereologi diperlukan untuk menjelaskan mekanisme kemungkinan stevia di jaringan utama termasuk hati, pankreas, dan jaringan perifer untuk manajemen diabetes di klinik.

Simpulan

Stevia bekerja pada jaringan pankreas untuk meningkatkan kadar insulin dan bermanfaat dalam efek antihiperglikemik melalui mekanisme yang tergantung PPAR γ dan sifat antioksidan stevia.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang terlibat dalam penyusunan *review* seperti dosen pengampu Mata Kuliah Metode Penelitian Bapak Rizki Abdulah, Ph.D., Apt., dosen pembimbing Ibu Ellin Febrina, M.Si., Apt., dan teman-teman angkatan 2013.

Konflik Kepentingan

Seluruh penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (*authorship*), dan atau publikasi artikel ini.

Daftar pustaka

1. Leney, S.E., and J. M. Tavaré. 2009. The molecular basis of insulin-stimulated glucose uptake: signalling, trafficking and potential drug targets. *Journal of Endocrinology*, vol. 203, no. 1, pp. 1–18.
2. Savage, D.B., K. F. Petersen, and G. I. Shulman. 2007. Disordered lipid metabolism and the pathogenesis of insulin resistance. *Physiological Reviews*, vol. 87, no. 2, pp. 507–520.

3. Kujur R.S., V., Singh, M., Ram., H.N. Yadava, K.K., Singh, and S., Kumari. 2010. Antidiabetic activity and phytochemical screening of crude extract of stevia rebaudiana in alloxan-induced diabetic rats. *Pharmacognosy Res.* 2 (4):258-263.
4. Shivanna, N., M., Naika, F., Khanum, and V.K., Kaul. 2013. Antioxidant, antidiabetic and renal protective properties of Stevia rebaudiana. *J Diabetes Complications.* 27(2):103-113.
5. Román-Ramos, R, J.L., Flores-Sáenz, G., Partida-Hernández, A., Lara-Lemus, F., and Alarcón-Aguilar. 1991. Experimental study of the hypoglycemic effect of some antidiabetic plants. *Arch Invest Med.* 22(1):87-93.
6. Geuns, J.M.C. 2003. Stevioside. *Phytochem.* 64(5): 913-921.
7. Figlewicz, D.P., G., Ioannou, J., Bennett, J., Kittleson, S., Savard, and C., Roth. 2009. Effect of moderate intake of sweeteners on metabolic health in the rat. *Physiol. Behav.* 98:618-624.
8. Agarwal, V., A., Kochhar, and R., Sachdeva. 2010. Sensory and nutritional evaluation of sweet milk products prepared using stevia powder for diabetics. *Studies on Ethno-Medicine*, 4 (1): 9-13.
9. Chatsudthipong, Varanuj, and C. Muanprasat. 2009. Stevioside and Related Compounds: Therapeutics Benefits Beyond Sweetness. *ELSEVIER Journal of Pharmacology and Therapeutics.* 121: 41-54.
10. Raini, M. dan I., Anis. 2011. Kajian: Khasiat dan Keamanan Stevia Sebagai Pengganti Gula. *Media Litbang Kesehatan.* 21(4).
11. Rahelel, A., M., Pooneh, D., Sanaz, D., Sara, D., Mahsa, and Z., Fatemeh. 2016. Hypoglycemic Effect of Aquatic Extract of Stevia in Pancreas of Diabetic Rats: PPAR γ -dependent Regulation or Antioxidant Potential. *Avicenna J Med Biotech.* 8(2): 65-74.
12. Himanshu, M., S., Manish, S., Narendra, M., Darshana, B.K., Mehta, and D.C., Jain. 2011. Antidiabetic activity of medium-polar extract from the leaves of *Stevia rebaudiana* Bert. (Bertoni) on alloxan-induced diabetic rats. *J Pharm Bioallied Sci.* 3(2): 242-248.
13. Kujur, R.S., S., Vishakha, M., Mahendra, N.Y., Harlokes, and K.K., Singh. 2010. Antidiabetic activity and phytochemical screening of crude extract of *Stevia rebaudiana* in alloxan-induced diabetic rats. *Pharmacognosy Res.* 2(4): 258–263.
14. Kishalay, J., C., Kausic, M.A., Kazi, D., Debasis, K.B., Tushar, and G., Debidas. 2012. Antihyperglycemic and antioxidative effects of the hydro-methanolic extract of the seeds of *Caesalpinia bonduc* on streptozotocin-induced diabetes in male albino rats. *Pharmacognosy Res.* 4(1): 57-62.
15. Gharaibeh M.N., H.H., Elayan, A.S., Salhab. 1988. Hypoglycemic effects of *Teucrium polium*. *J Ethnopharmacol.* 24 (1):93-99.
16. Aybar M.J., R.A.N., Sánchez, A., Grau, and S.S., Sánchez. 2001. Hypoglycemic effect of the water extract of *Smallantus sonchifolius* (yacon) leaves in normal and diabetic rats. *J Ethnopharmacol.* 74(2):125-132.
17. Amin A, M., Lotfy, M., Shafiullah, and E., Adeghate. 2006. The protective Effect of *Tribulus terrestris* in diabetes. *Ann N Y Acad Sci.* 1084:391-401.
18. Huang T.H., G., Peng, B.P., Kota, G.Q., Li, J., Yamahara, and B.D., Roufogalis. 2005. Anti-diabetic action of *Punica granatum* flower extract: activation of PPAR γ and identification of an active component. *Toxicol Appl Pharmacol.* 207(2):160-169.
19. Kim, H.I., and Y.H., Ahn. 2004. Role of peroxisome proliferator activated receptor-gamma in the glucose sensing apparatus of liver and beta-cells. *Diabetes.* 53 Suppl 1:60-65.
20. Staels, B., and J.C., 2005. Fruchart. Therapeutic roles of peroxisome proliferator-activated receptor agonists. *Diabetes.* 54 (8):2460-2470.

21. Gupta, D., T., Kono, and M.C., Evans. 2010. The role of peroxi- some proliferator-activated receptor γ in pancreatic β cell function and survival: therapeutic implications for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 12(12):1036-1047.
22. Rafiq, K., S.J., Sherajee, M., Sufiun, M., Mostofa, A., Alam, and B., Barman. 2011. Comparative efficacy of stevia leaf (*stevia rebaudiana bertonii*), methi seeds (*trigonella foenum-graecum*) and glimepiride in streptozotocin induced rats. *Int J Phytopharmacol.* 2(1):9-14.
23. Bracht, A.K., M., Alvarez, and A., Bracht. 1985. Effects of stevia rebaudiana natural products on rat liver mitochondria. *Biochem Pharmacol.* 34(6):873-882.
24. Ahmed, I., E., Adeghate, A.K., A.K., Sharma, D.J., Pallot, and J., Singh. 1998. Effects of Momordica charantia fruit juice on islet morphology in the pancreas of the streptozotocin-diabetic rat. *Diabetes Res Clin Pract.* 40(3):145-151.
25. Bolkent, S., R., Yanardag, A., Tabakoglu-Oguz, and O., Ozsoy-Saçan. 2000. Effects of chard (*Beta vulgaris* L. var. Cicla) extract on pancreatic B cells in streptozotocin-diabetic rats: a morphological and biochemical study. *J Ethnopharmacol.* 73(1-2):251-259.
26. Jeppesen, P.B., S., Gregersen, C.R., Poulsen, and K., Hermansen. 2000. Stevioside acts directly on pancreatic beta cells to secrete insulin: actions independent of cyclic adenosine monophosphate and adenosine triphosphate-sensitivie K^+ channel activity. *Metabolism.* 49(2):208-214.
27. Hossain, M.S., M.B., Alam, M., Asadujjaman, M.M., Islam, M.A., Rahman, M., Islam. 2011. Antihyperglycemic and antihyperlipidemic effects of different fractions of *Stevia rebaudiana* leaves in alloxan induced diabetic rats. *Intern J Pharma Sci Res.* 2(7):1722-1729.