

INTISARI

Latar belakang: Resistensi insulin yang terjadi di otot dipertimbangkan sebagai gangguan awal atau disfungsi utama yang mengawali kejadian hiperglikemi yang akhirnya menurunkan fungsi sel beta pada orang yang menderita diabetes tipe 2. Pada penelitian sebelumnya telah dilaporkan bahwa resistensi insulin berhubungan dengan penurunan jumlah mitokondria dan produksi ATP. Daun *Tithonia diversifolia* diketahui memiliki aktivitas antihiperglikemik yang mungkin terkait dengan biogenesis mitokondria. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas antidiabetik ekstrak standar daun *T. diversifolia*, terutama pengaruhnya terhadap resistensi insulin dan level mtDNA di otot soleus dan gastrocnemius tikus model diabetes tipe 2.

Metode: Daun *T. diversifolia* diekstraksi dengan metode ekstraksi berbantuan *ultrasound* dan distandarisasi melalui penentuan parameter non spesifik dan spesifik. Tikus jantan Wistar diinduksi diabetes dengan kombinasi streptozotocin 65 mg/kg dan nikotinamid 230 mg/kg. Tikus dikelompokkan menjadi 6 kelompok, yaitu: kontrol normal; kontrol diabetes; kelompok metformin (300 mg/kg); dan kelompok perlakuan dengan 3 varian dosis ekstrak, masing-masing 50, 100, dan 150 mg/kg. Setelah 28 hari pemberian terapi, darah diambil untuk pemeriksaan kadar glukosa puasa dan kadar insulin puasa yang akan digunakan untuk perhitungan HOMA-IR, sedangkan otot soleus dan gastrocnemius diambil untuk pengukuran level mtDNA menggunakan qRT-PCR.

Hasil: Analisis menunjukkan dosis ekstrak 50, 100 dan 150 mg/kg dapat menurunkan kadar glukosa yang tidak berbeda bermakna dengan kelompok normal ($P > 0.05$) dan tidak menyebabkan kejadian hipoglikemik hingga ekstrak dosis 150 mg/kg. Skor HOMA-IR pada tikus yang diberi ekstrak 50, 100 dan 150 mg/kg menunjukkan penurunan dengan skor $< 2,6$. Hasil analisis level mtDNA menunjukkan bahwa pemberian ekstrak 50 mg/kg belum mampu meningkatkan level mtDNA soleus secara signifikan, sedangkan dosis 100 dan 150 mg/kg mampu meningkatkan secara signifikan. Hasil tertinggi ditunjukkan pada dosis ekstrak 100 mg/kgBB yang mampu meningkatkan jumlah salinan mtDNA hingga 3 kali lipat pada otot soleus ($P < 0,05$). Studi lebih lanjut diperlukan untuk memahami jalurnya terhadap biogenesis mitokondria.

Kesimpulan: Ekstrak *T. diversifolia* berpotensi untuk dikembangkan sebagai agen antidiabetik yang dapat menurunkan skor HOMA-IR, kemungkinan melalui mekanisme peningkatan level mtDNA di otot soleus.

Kata kunci: *Tithonia diversifolia*, streptozotocin-nicotinamid, HOMA-IR, mitochondria DNA

ABSTRACTS

Backgrounds: Insulin resistance occurs in muscles is considered as the initial disorder of the main dysfunction that initiates the occurrence of hyperglycemia which ultimately reduces beta-cell function in people suffering from type 2 diabetes. In previous studies, it has been reported that insulin resistance is associated with a decrease in the number of mitochondria and ATP production. *Tithonia diversifolia* leaves are known to have an antihyperglycemic activity which may be related to mitochondrial biogenesis. Therefore, this study aimed to determine the antidiabetic activity of a standard extract of *T. diversifolia* leaves, especially its effect on insulin resistance and mtDNA levels in the soleus and gastrocnemius muscles of type 2 diabetic rats.

Methods: *T. diversifolia* leaves were extracted by the ultrasound-assisted extraction method and standardized through the determination of non-specific and specific parameters. Wistar male rats were diabetic induced with a combination of streptozotocin 65 mg/kg and nicotinamide 230 mg/kg. Rats were grouped into 6 groups, namely: normal control; diabetic group; metformin group (300 mg/kg); and treated groups with 3 variants of extract doses, 50, 100, and 150 mg/kg, respectively. After 28 days of treatment, the blood was drawn for fasting glucose and fasting insulin analysis used for HOMA-IR calculation, while soleus and gastrocnemius muscles were taken for measurement of mtDNA copy numbers using qRT-PCR.

Results: The analysis showed that the extract doses of 50, 100, and 150 mg/kg could reduce glucose levels which were not significantly different from the normal group ($P > 0.05$) and did not cause hypoglycemic events up to the extract dose of 150 mg/kg. HOMA-IR scores in rats given extracts of 50, 100 and 150 mg/kg showed a decrease with a score of <2.6 . The results of the analysis of mtDNA levels showed that the 50 mg/kg extract had not been able to significantly increase the soleus mtDNA level, while the doses of 100 and 150 mg/kg were able to increase it significantly. The highest results were shown at the extract dose of 100 mg/kg bw which was able to increase the number of mtDNA copies up to 3 times in soleus muscle ($P < 0.05$). Further studies are needed to understand its pathway to mitochondrial biogenesis.

Conclusions: *T. diversifolia* extract has the potential to be developed as an antidiabetic agent that can lower the HOMA-IR score, possibly through the mechanism of increasing mtDNA levels in the soleus muscle.

Keywords: *Tithonia diversifolia*, streptozotocin-nicotinamide-induced rats, HOMA-IR, mitochondria DNA copy number

