

## Review Artikel

# Studi Potensi Senyawa Hidrangenol dan Asam Hidrangeat dari Daun *Hydrangea macrophylla* sebagai Bahan Utama Aktif Khasiat Jamu Antidiabetes

Ayu Pradnya Paramita<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana,  
ayuprdnya15@gmail.com

\*Penulis Korespondensi

**Abstrak**– Diabetes mellitus merupakan salah satu penyakit metabolik yang menyebabkan tingginya angka mortalitas di dunia dan di Indonesia secara khususnya. Terapi farmakologi yang dilakukan untuk penyakit diabetes mellitus selama ini umumnya menggunakan obat-obatan antidiabetes oral seperti metformin dan obat-obatan antidiabetes injeksi seperti insulin. Namun seiring berkembangnya konsep *back to nature*, banyak penelitian yang dilakukan untuk mengetahui aktivitas antidiabetes pada senyawa bahan alam salah satunya pada tanaman kembang bokor (*Hydrangea macrophylla*). Artikel ini ditujukan mengetahui aktivitas antidiabetik senyawa hidrangenol (*hydrangenol*) dan asam hidrangeat (*hydrangeic acid*) dari daun *Hydrangea macrophylla* sebagai bahan aktif utama khasiat produk jamu antidiabetes. Pemaparan mengenai potensi daun *Hydrangea macrophylla* sebagai bahan utama aktif khasiat jamu antidiabetes disusun dengan menggunakan metode review artikel. Hasil menunjukkan bahwa senyawa hidrangenol dan asam hidrangeat memiliki aktivitas antidiabetes dengan mekanisme peningkatan absorpsi 2-deoksiglukosa ke dalam sel, peningkatan translokasi GLUT4 ke dalam membran plasma, dan peningkatan pelepasan hormon adiponektin yang bertanggung jawab atas terjadinya resistensi insulin yang terjadi terutama pada penderita diabetes mellitus tipe 2. Kombinasi antara hidrangenol dan asam hidrangeat menjadikan daun *Hydrangea macrophylla* memiliki potensi yang besar sebagai bahan aktif utama khasiat (BAUK) produk jamu antidiabetes. Selain itu, dengan adanya *phylodulcin* pada daun *Hydrangea macrophylla* juga menjadi keuntungan dari segi rasa jamu antidiabetes. Rasa manis yang berasal dari senyawa *phylodulcin* dapat dijadikan solusi produk jamu antidiabetes tanpa penambahan gula berlebih sehingga tidak mengurangi khasiat dari bahan aktif utama.

**Kata Kunci**– Asam hidrangeat, hidrangenol, diabetes mellitus, *Hydrangea macrophylla*, jamu

## 1. PENDAHULUAN

Tingginya angka mortalitas di dunia salah satunya disebabkan oleh penyakit metabolik diabetes mellitus. Berdasarkan data yang dikutip dari *International Diabetes Federation (IDF)*, tingginya angka kematian di dunia akibat diabetes mellitus mencapai hingga 6,7 juta kematian orang dewasa berumur 20-79 tahun terhitung pada tahun 2021. Tingginya angka kematian ini menyebabkan diabetes mellitus menempati urutan ke-10 sebagai penyebab kematian di dunia. Selain angka mortalitas, prevalensi penyakit diabetes mellitus juga terhitung tinggi. Data menunjukkan bahwa terdapat sekitar 10,5% penduduk dari jumlah total 537 juta jiwa penduduk berusia 20-79 tahun yang mengidap penyakit metabolik diabetes mellitus di tahun 2021 [1]. Di antara 10 negara dengan jumlah prevalensi diabetes mellitus tertinggi di dunia, Indonesia berada

pada urutan ke-7 dan menyumbang sekitar 10,7 juta jiwa penduduk yang mengidap diabetes mellitus pada tahun 2019 [2].

Dikutip dari *American Diabetes Association* (ADA), diabetes mellitus didefinisikan sebagai suatu kondisi penyakit metabolik yang ditandai dengan terjadinya lonjakan atau tingginya kadar glukosa di dalam darah (hiperglikemia) yang disebabkan oleh insufisiensi insulin. Insufisiensi insulin ini disebabkan akibat terganggunya sekresi insulin atau terhambatnya kerja insulin dan atau dapat meliputi keduanya [3]. Salah satu faktor risiko yang menyebabkan terjadinya diabetes mellitus adalah faktor genetik, usia, dan gaya hidup kurang sehat seperti konsumsi makanan dengan kadar gula tinggi, kurangnya aktivitas fisik, stress, dan memiliki riwayat komorbid[4]. Diabetes mellitus dibagi menjadi dua jenis yakni diabetes mellitus tipe I (DM Tipe I) dan diabetes mellitus tipe II (DM Tipe II). DM Tipe I terjadi akibat kehancuran sel  $\beta$  Langerhans di pankreas yang umumnya disebabkan oleh mekanisme autoimun sehingga insulin tidak dapat diproduksi oleh tubuh [5]. Sedangkan pada DM Tipe II insulin masih tetap diproduksi namun terjadi resistensi insulin atau terhambatnya sekresi insulin sehingga proses metabolisme gula di dalam tubuh tidak maksimal [5]. Di Indonesia, diabetes yang umum terjadi adalah diabetes mellitus tipe II [2].

Tingginya kadar gula di dalam darah dapat diatasi dengan terapi farmakologi, umumnya terapi farmakologi yang digunakan adalah berupa obat antidiabetes oral dan injeksi. Sebagai *first line therapy* DM Tipe 2 umumnya diberikan Metformin yang merupakan golongan *Insulin sensitizes* atau peningkat sensitivitas pada insulin. Metformin bekerja dengan cara mengurangi produksi glukosa pada hati serta meningkatkan absorpsi glukosa pada jaringan perifer. Selain metformin, obat yang merupakan golongan *Insulin sensitizes* adalah Tiazolidinedion (TZD) yang merupakan agonis dari *Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma* (PPAR $\gamma$ ). TZD bekerja dengan cara menurunkan resistensi insulin dengan meningkatkan jumlah protein yang diperlukan untuk mengangkut glukosa [6]. Apabila pasien gagal menerima terapi antidiabetes oral, pasien dapat diberikan terapi insulin secara injeksi. Terapi insulin juga dapat diberikan pada pasien yang mengalami kondisi krisis hiperglikemia [6].

Seiring dengan berkembangnya konsep “*back to nature*” obat-obatan yang berasal dari bahan alam semakin diminati kembali. Hal ini dikarenakan obat-obatan dari bahan tradisional mudah didapatkan, tidak memerlukan biaya yang banyak, serta dianggap memiliki khasiat tertentu. Penelitian oleh Agustini *et al* (2019) menunjukkan bahwa daun *Hydrangea macrophylla* diduga memiliki aktivitas antidiabetik. Maka dari itu, penulis bermaksud untuk mengetahui aktivitas antidiabetik senyawa hidrangenol dan asam hidrangeat dari daun *Hydrangea macrophylla* yang selama ini jarang digunakan oleh masyarakat sebagai bahan aktif utama khasiat produk jamu antidiabetes. Dengan diketahuinya aktivitas antidiabetic dari jamu daun *Hydrangea macrophylla*, diharapkan hasil penelitian dapat dijadikan sebagai salah satu media pengembangan pengobatan tradisional di Indonesia sebagai alternatif terapi antidiabetes bagi masyarakat Indonesia [7].

## 2. METODE

Metode yang digunakan dalam pembuatan artikel judul adalah metode studi literatur sistematis dari artikel pada jurnal nasional dan internasional. Sumber yang digunakan dalam

pengumpulan data dan informasi yang didapatkan melalui jurnal atau artikel ilmiah terkait adalah melalui *search engine Google Scholar, PubMed*, dan beberapa situs penyedia jurnal lainnya seperti *Science Direct*, dan *NCBI*. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian pustaka adalah “Hidrangenol”, “Asam hidrangeat”, “Diabetes mellitus”, “Daun kembang bokor”, “*Hydrangea macrophylla*”. Pustaka selanjutnya dikumpulkan, diseleksi, dan disusun sesuai dengan kerangka yang telah dibuat.

### **3. HASIL DAN PEMBAHASAN**

#### **3.1 Jamu di Indonesia**

Sediaan jamu merupakan salah satu sediaan obat tradisional yang dibuat dan digunakan di Indonesia. Sediaan jamu sudah dikenal masyarakat Indonesia sejak lama dan masih digunakan sampai saat ini secara turun temurun [8][9]. Masyarakat Indonesia menggunakan sediaan jamu untuk meningkatkan kualitas hidup khususnya dalam bidang kesehatan dan kecantikan dengan cara memelihara atau merawat daya tahan tubuh, mencegah penyakit, dan mengobati penyakit [9]. Bahan-bahan alam yang digunakan dalam sediaan jamu dipilih dan digunakan berdasarkan pengalaman. Umumnya, bahan baku yang digunakan dalam pembuatan sediaan jamu belum mengalami standarisasi [8]. Meskipun klaim khasiat jamu belum dapat dibuktikan secara uji praklinik dan uji klinik, klaim khasiat dari sediaan jamu dapat dibuktikan menggunakan data empiris. Selain itu, jamu harus memenuhi persyaratan aman dan memenuhi persyaratan mutu yang berlaku untuk dapat beredar di pasaran [10].

#### **3.2 Karakteristik dan Klasifikasi Tanaman Kembang Bokor (*Hydrangea macrophylla*)**

Tanaman kembang bokor merupakan salah satu tanaman yang memiliki bentuk semak dengan batang tanaman berkayu. Tanaman kembang bokor tumbuh tegak dari media tanamnya, pertumbuhan tanaman kembang bokor ini sendiri dapat mencapai tinggi mulai dari 0,5 meter hingga 1 meter. Untuk dapat tumbuh dengan subur, tanaman kembang bokor sebaiknya ditanam pada daerah dataran tinggi. Adapun klasifikasi tanaman kembang bokor adalah berasal dari kingdom plantae, divisi magnoliophyta, ordo rosales, famili Hydrangeaceae, genus *Hydrangea*, dengan nama spesies *Hydrangea macrophylla* [11]

Salah satu bagian tanaman kembang bokor yang dapat dimanfaatkan adalah bagian daunnya. Daun tanaman kembang bokor merupakan daun tunggal bertangkai. Letak daun tanaman kembang bokor ini berhadapan bersilang. Helaian daunnya tebal dan memiliki diameter daun yang lebar. Bentuk daun tanaman kembang bokor adalah bulat telur dengan pangkal lebar dan ujung runcing. Tepian daun tanaman kembang bokor berbentuk gerigi dengan tulang daun menyirip. Selain itu, daun tanaman kembang bokor juga memiliki warna hijau muda hingga hijau tua [12]

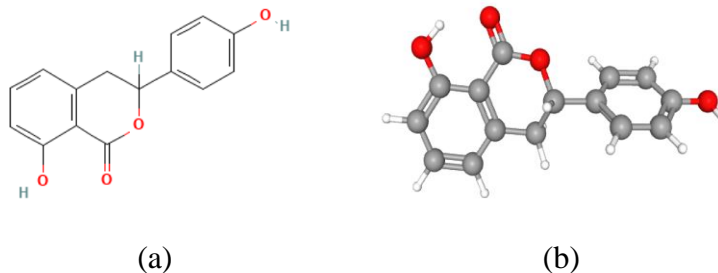
#### **3.3 Skrining Fitokimia dan Aktivitas Senyawa Terduga dalam Daun Kembang Bokor (*Hydrangea macrophylla*)**

Dari seluruh bagian tanaman spesies *Hydrangea macrophylla*, daun dari tanaman ini jarang dimanfaatkan sebagai bahan pemenuhan kebutuhan sehari-hari. Namun, sampai saat ini sudah ada beberapa penelitian yang menggunakan daun *Hydrangea macrophylla* sebagai objek penelitiannya. Daun kembang bokor diduga memiliki berbagai macam senyawa metabolit sekunder. Ekstrak air daun kembang bokor diduga mengandung terpenoid, flavonoid, dan fenolik

[13]. Penelitian oleh Agustini dkk., (2019) juga menunjukkan bahwa hasil isolasi daun kembang bokor diduga mengandung senyawa steroid berupa  $\beta$ -sitosterol dan senyawa golongan fenolik berupa hidrangenol [7]. Ekstrak kloroform daun kembang bokor diduga mengandung senyawa metabolit sekunder alkaloid berupa febrifugine dan isofebrifugine yang memiliki aktivitas sebagai antimalaria [14]. Ekstrak metanol daun kembang bokor diduga mengandung senyawa hidrangenol dan thunberginol A yang memiliki aktivitas sebagai antibakteri untuk bakteri patogen seperti *Salmonella typhi*, *Shigella dysenteriae*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, dan *Klebsiella pneumoniae* [13]. Ekstrak air daun tanaman kembang bokor diduga mengandung senyawa *phenil dihydroido coumarin phyllodulcin* yang dapat digunakan sebagai pemanis alami terkait dengan penyakit metabolic [4][15]. Selain itu, pada daun tanaman kembang bokor diduga terkandung senyawa asam hidrangeat yang memiliki aktivitas hepatoprotektif [16]. Selanjutnya, penelitian lain menunjukkan bahwa senyawa dalam daun *Hydrangea macrophylla* memiliki aktivitas antiinflamasi [17], antiobesitas [4], dan antioksidan [18]. Penelitian oleh Kim *et al* (2017) juga menunjukkan bahwa daun *Hydrangea macrophylla* dapat digunakan sebagai pemanis alami yang digunakan untuk diet terkait dengan penyakit metabolik [4].

### 3.4 Struktur Senyawa Hidrangenol (Hydrangaenol)

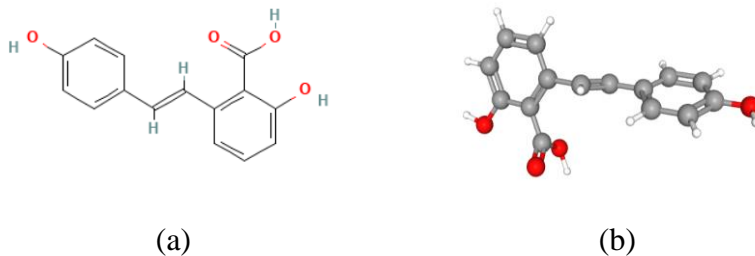
Salah satu senyawa yang dimanfaatkan dari tanaman kembang bokor adalah senyawa hidrangenol. Senyawa hidrangenol umumnya ditemukan pada tanaman kembang bokor terutama pada bagian daunnya [18]. Rumus kimia dari senyawa hidrangenol adalah  $C_{16}H_{12}O_4$  dengan rumus struktur dalam dua dimensi dan tiga dimensi dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 6. Rumus Struktur Hidrangenol Dua Dimensi (a) dan Tiga Dimensi (b) [19].

### 3.5 Struktur Senyawa Asam Hidrangeat (Hydrangeic Acid)

Pada daun tanaman kembang bokor juga ditemukan senyawa asam hidrangeat (*Hydrangeic acid*). Senyawa asam hidrangeat memiliki rumus struktur yang hampir sama dengan hidrangenol, hanya saja gugus keton pada senyawa hidrangenol tergantikan oleh senyawa asam karboksilat. Rumus kimia struktur dari senyawa asam hidrangeat adalah  $C_{15}H_{12}O_4$  dengan rumus struktur dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 7. Rumus Struktur Asam Hidrangeat Dua Dimensi (a) dan Tiga Dimensi (b) [20].

### 3.6 Hasil Penelitian Potensi Aktivitas Antidiabetes Daun Kembang Bokor (*Hydrangea macrophylla*)

Uji aktivitas antidiabetes dari daun kembang bokor (*Hydrangea macrophylla*) dapat diamati pada Tabel 1 [7][21][22][23].

Tabel 6. Hasil Penelitian Uji Aktivitas Antidiabetes

Judul Penelitian	Metode Penelitian	Komponen yang Diteliti	Hasil Penelitian
Hydrangeic acid from the processed leaves of <i>Hydrangea macrophylla</i> var. <i>thunbergii</i> as a new type of anti-diabetic compound oleh Zhang <i>et al</i> (2009)	In vitro dan In vivo	Senyawa Asam Hidrangeat	Asam hidrangeat memiliki aktivitas antidiabetes
New type of anti-diabetic compounds from the processed leaves of <i>Hydrangea macrophylla</i> var. <i>thunbergii</i> ( <i>Hydrangeae Dulcis Folium</i> ) oleh Zhang <i>et al</i> (2007)	In vitro	Senyawa Hidrangenol	Hidrangenol memiliki aktivitas antidiabetes
Senyawa Terpenoid Dan Aktivitas Antidiabetes Ekstrak n-Heksana Dan Metanol <i>Hydrangea macrophylla</i> oleh Agustini dkk., (2019).	In vitro	Ekstrak n-heksana dan ekstrak metanol daun kembang bokor	Ekstrak n-heksana daun kembang bokor menunjukkan adanya aktivitas antidiabetes. Ekstrak metanol daun kembang bokor tidak

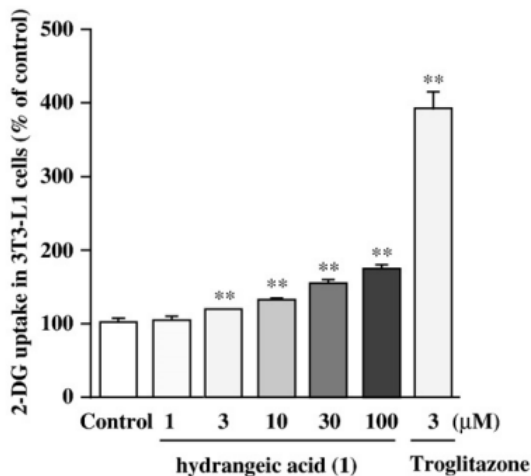
			menunjukkan adanya aktivitas antidiabetes.
Search for New Type of PPAR $\gamma$ Agonist-Like Anti-diabetic Compounds from Medicinal Plants oleh Matsuda <i>et al</i> (2014)	In vitro	Senyawa Hidrangenol dan Asam Hidrangeat	Senyawa hidrangenol dan asam hidrangeat memiliki aktivitas antidiabetes

Penelitian yang dilakukan oleh Zhang *et al* (2009) menguji mengenai aktivitas antidiabetes dari senyawa asam hidrangeat (*hydrangeic acid*) spesies tanaman *Hydrangea macrophylla*. Pengujian aktivitas antidiabetes pada penelitian ini dilakukan secara in vitro dan in vivo. Secara in vitro dilakukan melalui kultur sel. Kultur sel dilakukan pada sel Murine 3T3-L1 (Sel No. IFO 50416). Sel diperoleh dari *Health Science Research Resources Bank* di Osaka, Japan. Sel selanjutnya dikultur pada media *Eagle's* yang telah dimodifikasi dengan media *Dulbecco's* sebagai media kultur awal sel. Pada media, dituangkan sebanyak 1000 mg/L glukosa, 10% *Fetal Calf Serum* (FCS), 100 U/mL antibiotik penicillin, dan 100  $\mu$ g/mL antibiotik streptomisin. Metode kultur sel pada penelitian ini kemudian digunakan untuk mengamati peristiwa adipogenesis, kemampuan peningkatan penyerapan 2-deoksiglukosa, aktivitas translokasi GLUT 4 ke dalam membran plasma, dan peningkatan produksi hormon adiponektin yang mana keempat parameter ini berkaitan erat dengan peningkatan glukosa di dalam darah [22].

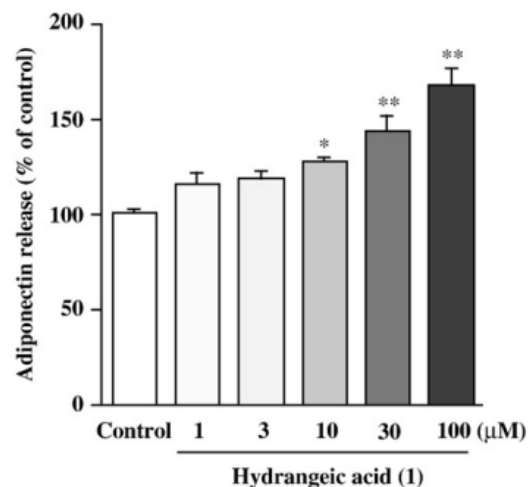
Berdasarkan penelitian oleh Zhang *et al* (2009), peristiwa adipogenesis diamati dengan melakukan kultur sel ke dalam 48 cawan dan dikondisikan dengan kondisi media awal. Setelah 24 jam, media diinduksi kembali dengan glukosa dosis tinggi yakni 4500 mg/L glukosa, 10% FCS, 1  $\mu$ M deksametason, 0,5 mM 3-isobutil-1-metilxantin, dan 5 $\mu$ g/mL insulin kemudian dидiamkan. Media ini digunakan sebagai media diferensiasi. Selanjutnya dibuat media pemeliharaan dengan melakukan perubahan kondisi media menjadi 4500 mg/L glukosa, 10% FCS, dan 5 $\mu$ g/mL insulin. Setelah hari ke-8 dilakukan sonikasi pada kultur sel untuk selanjutnya dilakukan analisa. Selanjutnya, untuk analisis kemampuan peningkatan penyerapan glukosa, dikondisikan media pada kondisi yang sama seperti pengamatan adipogenesis. Namun, pada hari ke-8 kultur sel diinkubasi tanpa FCS dan ditambahkan dengan larutan buffer fosfat yang berisi 100 nm insulin kemudian di inkubasi selama 20 menit. Setelah itu, ke dalam cawan kultur ditambahkan 0,1 mM 2-deoksi-D-glukosa dan diinkubasi kembali selama 10 menit. Setelah 10 menit, ke dalam kultur ditambahkan es untuk dilakukan analisa lebih lanjut. Pengamatan aktivitas translokasi GLUT 4 selanjutnya dilakukan dengan mengkondisikan media kultur bakteri dengan kondisi yang sama pada pengamatan peningkatan penyerapan glukosa, hanya saja pada hari ke-8 kultur sel diinkubasi selama 15 menit dengan 160 nM insulin. Kultur sel selanjutnya diamati dengan mikroskop fluoresensi. Terakhir, dilakukan pengamatan peningkatan produksi hormon adiponektin. Media yang digunakan dikondisikan sama dengan media pengamatan aktivitas translokasi GLUT 4, pada hari ke-8 konsentrasi adiponektin diamati dengan metode ELISA [22].

Hasil menunjukkan bahwa asam hidrangeat mampu meningkatkan penyerapan 2-deoksiglukosa ke dalam sel dan terjadinya peningkatan trakslokasi GLUT 4 ke dalam membran plasma yang paling optimal setelah diberi perlakuan pemberian 100  $\mu\text{M}$  senyawa asam hidrangeat. Hasil peningkatan penyerapan 2-deoksiglukosa ke dalam sel dapat dilihat pada Gambar 3<sup>[32]</sup>. Selain itu, terjadi peningkatan pelepasan hormon adiponektin dari sel uji yang menyebabkan peningkatan sensitivitas insulin. Hasil peningkatan hormon adiponektin dapat dilihat pada Gambar 4<sup>[32]</sup>. Mekanisme kerja asam hidrangeat ini hampir sama dengan penggunaan obat antidiabetes Tiazolidinedion (TZD) yang bekerja sebagai agonis dari *Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma* (PPAR- $\gamma$ ) dan menurunkan resistensi insulin dengan cara meningkatkan jumlah protein pengangkut glukosa [6][22].

Pada penelitian oleh Zhang *et al* (2009), juga dilakukan pengamatan secara *in vivo* dengan menggunakan tikus jantan KK-A<sup>y</sup> dengan usia 5 minggu. Tikus diberi perlakuan berada di lingkungan dengan suhu kurang lebih  $23 \pm 2^\circ\text{C}$  dan diberikan makanan standar laboratorium. Setelah itu, tikus sebagai subjek penelitian akan digunakan untuk mengamati aktivitas antidiabetes dari senyawa asam hidrangeat. Secara *in vivo*, pada pengamatan di minggu pertama semua tikus baik pada kelompok kontrol dan kelompok yang diberi perlakuan pemberian asam hidrangeat dan Troglitazone mengalami kenaikan kadar glukosa darah. Kadar glukosa darah diamati setiap 1 minggu sekali. Pengamatan kadar glukosa darah pada hewan uji tikus berakhir pada minggu kedua. Hasil menunjukkan bahwa terjadi penurunan level glukosa darah hanya pada pemberian 200 mg/kg asam hidrangeat. Hal ini menunjukkan bahwa asam hidrangeat berpotensi sebagai pengobatan antidiabetes. Hasil pengujian antidiabetes secara *in vitro* dapat dilihat pada Tabel 2 [22].



Gambar 8. Grafik Efek Peningkatan Penyerapan 2-deoksiglukosa terhadap Pemberian Asam Hidrangeat [22].



Gambar 9. Grafik Efek Peningkatan Pelepasan Hormon Adiponektin terhadap Pemberian Asam Hidrangeat [22].

Tabel 2. Efek Penurunan Kadar Glukosa Darah pada Pemberian Asam Hidrangeat [22].

	Dosis (mg/kg, p.o.)	n	Kadar Glukosa Darah		
			Kondisi Tidak Dipercepat		
			0 minggu	1 minggu	2 minggu
Kontrol	-	6	339,6±19,9	381,9±32,9	387,9±42,3
Asam hidrangeat	100	6	330,4±14,9	393,3±40,3	400,6±38,1
	200	6	326,2±25,3	334,7±12,7	332,0±10,9
Kontrol	-	7	324,9±24,6	355,1±41,2	470,3±19,5
Troglitazone	50	7	322,1±28,7	361,9±28,0	439,3±16,6
	100	7	323,3±19,2	315,6±21,4	338,2±30,3
Normal	-	7	242,7±6,9	268,7±7,6	289,1±12,9

Penelitian oleh Zhang *et al* (2007) membahas mengenai efek hidrangenol dari daun *Hydrangea macrophylla* selanjutnya ditunjukkan pada Tabel 3 [23]. Tabel 3 menunjukkan bahwa hidrangenol memiliki aktivitas antidiabetes dengan mekanisme kerja peningkatan produksi hormon adiponektin secara bertahap yang dapat diamati mulai dari hari ke-4 dan hari ke-6 setelah perlakuan pemberian senyawa hidrangenol dari daun *Hydrangea macrophylla* dengan variasi konsentrasi yakni 3 µM, 10 µM, 30 µM, dan 100 µM [23]. Jika dibandingkan dengan troglitason, senyawa hidrangenol memang belum mampu memberikan peningkatan pelepasan hormon adiponektin melebihi troglitazone. Namun, jika dilihat kembali kemampuan pelepasan hormon adiponektin antara pemberian troglitason dan juga hidrangenol menunjukkan perbedaan nilai yang tidak signifikan ( $p < 0,01$  = signifikan). Hal ini menunjukkan bahwa hidrangenol memiliki potensi yang sama besar sebagai agen antidiabetes hampir jika dibandingkan dengan troglitason dalam mekanisme pelepasan hormon adiponektin. Dari semua variasi konsentrasi, peningkatan pelepasan hormon adiponektin paling optimal adalah pada pemberian 100 µM senyawa hidrangenol [23].

Tabel 3. Efek Pelepasan Hormon Adiponektin pada Pemberian Hidrangenol [23]

Perlakuan	Konsentrasi (µM)	Adiponektin (ng/mL)	
		Hari ke-4	Hari ke-6
Kontrol (DMSO)	-	21,7±0,02	65,7±0,03
Hidrangenol	3	22,3±0,01	68,2±0,07
	10	22,8±0,07	84,2±0,05



	30	27,4±0,02	94,0±0,05
	100	33,0±0,04	99,8±0,07
Troglitazone	3	43,0±0,05	101,2±0,06

Dilihat dari aktivitas peningkatan penyerapan 2-deoksiglukosa ke dalam sel, hidrangenol juga memberikan aktivitas antidiabetes yang baik. Sama halnya dengan efek pelepasan hormon adiponektin setelah pemberian hidrangenol. Aktivitas peningkatan penyerapan 2-deoksiglukosa ke dalam sel optimal pada pemberian 100  $\mu$ M senyawa hidrangenol. Aktivitas peningkatan penyerapan senyawa 2-deoksiglukosa ke dalam sel dapat dilihat pada Tabel 4 [23]. Meskipun pemberian troglitason dapat memberikan aktivitas peningkatan penyerapan 2-deoksiglukosa yang optimal hanya pada konsentrasi 3  $\mu$ M, namun senyawa hidrangenol tetap memiliki potensi sebagai agen antidiabetes yang berasal dari bahan alam.

Tabel 4. Efek Peningkatan Penyerapan Senyawa 2-Deoksiglukosa pada Pemberian Hidrangenol [23]

Perlakuan	Peningkatan 2-Deoksiglukosa (%)					
	Konsentrasi ( $\mu$ m)					
	0	1	3	10	30	100
Hidrangenol	100±3	117±2	160±10	221±9	245±8	302±12
Troglitazone	100±4	-	388±24	-	-	-

Selanjutnya pada penelitian oleh Agustini dkk., (2019) menunjukkan bahwa aktivitas antidiabetes dari daun tanaman kembang bokor *Hydrangea macrophylla* juga dapat diamati dengan menggunakan metode enzimatis. Sampel yang digunakan berupa ekstrak n-heksana dan ekstrak metanol. Sebelum pengujian disiapkan dua larutan blanko sebagai kontrol positif dan kontrol negatif. Senyawa dikatakan memiliki aktivitas antidiabetes ketika diamati berkurangnya substrat pati yang terhidrolisis oleh enzim  $\alpha$ -amilase. Metode ini dinamakan metode Fuwa [24]. Pati yang terhidrolisis ketika ditambahkan iodine akan menghasilkan kompleks berwarna biru. Maka dari itu, ketika diberikan sumber cahaya monokromatis melalui alat spektrofotometri UV Visible dengan panjang gelombang 600 nm, maka warna biru akan menyerap cahaya dari sumber monokromatis tersebut. Hasil pengujian aktivitas antidiabetes dari ekstrak n-heksana dan ekstrak metanol daun kembang bokor (*Hydrangea macrophylla*) dengan metode Fuwa ditunjukkan pada Tabel 5 [24].

Ketika aktivitas enzim  $\alpha$ -amilase dihambat, maka enzim  $\alpha$ -amilase tidak akan bereaksi dengan substrat amilum. Berdasarkan Tabel 5 dapat diamati bahwa ekstrak yang memiliki aktivitas antidiabetes yang paling optimal merupakan ekstrak yang memiliki persentase inhibisi yang paling besar yakni 97,58% dan persentase  $\alpha$ -amilase yang dihasilkan rendah. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak n-heksana dari tanaman kembang bokor (*Hydrangea macrophylla*) memiliki aktivitas

antidiabetes yang baik. Kemampuan inhibisi enzim  $\alpha$ -amilase ini dimungkinkan oleh kandungan senyawa fitokimia yang terkandung di dalam daun tanaman kembang bokor (*Hydrangea macrophylla*) yakni senyawa hidrangenol dan asam hidrangeat [24].

Tabel 5. Hasil Pengujian Antidiabetes dengan Metode Fuwa [24].

Sampel	Absorbansi sampel dengan $\alpha$ -amilase (nm)	Absorbansi sampel tanpa $\alpha$ -amilasi (nm)	Aktivitas spesifik $\alpha$ -amilase (U/mL)	Persentase $\alpha$ -amilase	Persentase inhibisi
Blanko	0,565	0,630	0,0413	100	0
Ekstrak n-heksana	0,390	0,391	0,0010	2,42	97,58
Ekstrak metanol	0,403	0,68	0,1629	394,43	-294.43

### 3.7 Potensi Senyawa Hidrangenol dan Asam Hidrangeat dari Daun Kembang Bokor (*Hydrangea macrophylla*) sebagai Jamu Antidiabetes

Berdasarkan data-data aktivitas senyawa hidrangenol dan asam hidrangeat di atas dan dikaitkan dengan warisan budaya Indonesia, yaitu jamu. Maka daun tanaman kembang bokor (*Hydrangea macrophylla*) memiliki potensi sebagai bahan aktif utama khasiat (BAUK) jamu antidiabetes. Hal ini dikarenakan di dalam daun tanaman kembang bokor terdapat senyawa metabolit sekunder yakni hidrangenol dan asam hidrangeat yang memiliki aktivitas utama sebagai antidiabetes. Mekanisme penurunan gula darah oleh hidrangenol dan asam hidrangeat adalah dengan peningkatan penyerapan 2-deoksiglukosa ke dalam sel, peningkatan aktivitas translokasi GLUT4 ke dalam membran plasma, dan peningkatan produksi hormon adiponektin yang selanjutnya dapat meningkatkan sensitivitas insulin pada sel [22]–[24].

Selain berpotensi sebagai BAUK. Penggunaan daun tanaman kembang bokor sebagai jamu antidiabetes juga menguntungkan dari segi penambahan rasa (*Corrigen saporis*). Jamu-jamu antidiabetes umumnya memiliki rasa yang pahit akibat menghindari penggunaan gula berlebih dalam racikan jamunya serta menggunakan beberapa tumbuhan yang memang memiliki rasa pahit seperti batang tanaman brotowali, daun salam, dan herba sambiloto [25]. Senyawa *phyllo dulcin* yang ada pada daun tanaman kembang bokor dapat menjadi solusi dari permasalahan rasa. Hal ini dikarenakan terdapat penelitian yang menunjukkan bahwa daun tanaman kembang bokor (*Hydrangea macrophylla*) dapat berfungsi sebagai pemanis alami. Dengan begitu, pada jamu antidiabetes dengan BAUK daun tanaman kembang bokor tidak perlu dikhawatirkan lagi faktor ketidaknyamanan konsumen saat mengonsumsi jamu.

#### 4 KESIMPULAN

Diabetes mellitus merupakan penyakit metabolik yang ditandai dengan lonjakan kadar gula di dalam darah. Terapi farmakologi selama ini yang dilakukan untuk penyakit diabetes mellitus adalah terapi antidiabetes oral seperti metformin dan injeksi seperti insulin. Namun seiring dengan berkembangnya konsep *back to nature*, ditemukan obat-obat dari senyawa bahan alam dengan potensi yang sama. Salah satunya adalah senyawa hidrangenol dan asam hidrangeat yang terdapat pada daun tanaman kembang bokor yang berasal dari famili Hydrangeaceae dengan spesies *Hydrangea macrophylla*. Senyawa hidrangenol dan asam hidrangeat yang diuji secara in vitro dan in vivo diduga memiliki aktivitas antidiabetes dengan mekanisme peningkatan sensitivitas insulin melalui penyerapan 2-deoksiglukosa ke dalam sel, peningkatan aktivitas translokasi GLUT 4 ke dalam membran plasma, dan peningkatan produksi hormon adiponektin. Maka dari itu, daun tanaman kembang bokor (*Hydrangea macrophylla*) dikatakan memiliki potensi jika dijadikan sebagai bahan aktif utama khasiat jamu antidiabetes. Selain itu, terdapat senyawa *phyllo dulcin* pada daun tanaman kembang bokor sebagai pemanis alami yang rendah gula. Hal ini menjadi nilai tambahan pada penggunaan daun tanaman kembang bokor sebagai bahan baku jamu karena tidak akan mengurangi khasiat dari bahan aktif utama khasiat jamu antidiabetes ini. Dengan pemanfaatan daun tanaman kembang bokor (*Hydrangea macrophylla*) ini, diharapkan kedepannya dapat menjadi terobosan baru dari pengobatan antidiabetes menggunakan obat tradisional yakni jamu mengingat potensi aktivitas antidiabetes dari kandungan senyawa hidrangenol dan asam hidrangeat daun kembang bokor.

#### UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Udayana yang telah memfasilitasi penulisan artikel ini. Penulis juga mengucapkan terimakasih kepada dosen pembimbing yang sudah memberikan ide-ide dan masukan dari awal penyusunan hingga akhir penulisan review artikel ini.

#### DAFTAR PUSTAKA

- [1] IDF Diabetes Atlas 10th edition dari International Diabetes Federation [Online]. Available: [www.diabetesatlas.org](http://www.diabetesatlas.org). Diunduh pada tanggal 20 September 2022.
- [2] Kemenkes RI. 2018. Infodatin 2020 Diabetes Mellitus: *Laporan Nasional RISKESDAS 2018*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta.
- [3] Diagnosis and classification of diabetes mellitus,” *Diabetes Care*, vol. 37, no. SUPPL.1, Jan. 2014, doi: 10.2337/dc14-S081.
- [4] E. Kim, S. M. Lim, M. S. Kim, S. H. Yoo, and Y. Kim, “Phyllo dulcin, a natural sweetener, regulates obesity-related metabolic changes and fat browning-related genes of subcutaneous white adipose tissue in high-fat diet-induced obese mice,” *Nutrients*, vol. 9, no. 10, Oct. 2017, doi: 10.3390/nu9101049.
- [5] E. DeFronzo, Ferrannini, Paul Zimmet, and George Alberti, *DeFronzo et al., 2015*. Accessed: Sep 13, 2022. [Online]. Available: <https://books.google.co.id/books?hl=id&lr=&id=O4AxBwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PR14&>

- dq=DeFronzo,+E.+Ferrannini,+Paul+Zimmet,+George+Alberti.+2015.+International+Text+Book+of+Diabetes+Mellitus.+New+Jersey:+John+Wiley+and+Sons&ots=Y3D6vJzHUB&sig=WZgAfur6O4szT0ILn4Et4bgd1nE&redir\_esc=y#v=onepage&q&f=false
- [6] Perkumpulan Endokrinologi Indonesia Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Mellitus Tipe II Dewasa di Indonesia. PB Perkeni. Jakarta, 2021.
- [7] D. Meliati Agustini, Y. Febriani Yun, A. Suprabawati, S. Mulfani Defara Jurusan Kimia, F. Sains dan Informatika, and U. Jenderal Achmad Yani, “Prosiding Seminar Hasil Penelitian & Pengabdian kepada Masyarakat Unjani Expo (UNEX) I,” 2019.
- [8] Kemenkes RI. Farmakope Herbal Indonesia Edisi II. Jakarta: Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2017.
- [9] UU No. 36 Tahun 2009 Tentang Kesehatan. *UU\_36\_2009\_Kesehatan*.
- [10] KBPOM. *Keputusan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor HK.00.05.4.2411 tentang Ketentuan Pokok Pengelompokan dan Penandaan Obat Bahan Alam Indonesia*. Badan Pengawas Obat dan Makanan. Jakarta, 2004.
- [11] Jumanta, *Buku Pintar : Tumbuhan*. Denpasar: PT Elex Media Komputindo, 2019.
- [12] S. Dalimartha, *Atlas Tumbuhan Obat Indonesia*, vol. 3. Semarang: Trubus Agriwijaya, 2008.
- [13] A. Agustini, “Title Antibacterial activity of extract and two secondary metabolite compounds from the leaves of *Hydrangea macrophylla*,” 2020.
- [14] A. Ishih, T. Miyase, T. Suzuki, F. W. Muregi, and M. Terada, “Seasonal variation in the content of a febrifugine and isofebrifugine alkaloid mixture in aerial parts of *Hydrangea macrophylla* var. Otaksa, with special reference to its antimalarial activity,” *J Nat Med*, vol. 61, no. 2, pp. 213–216, Apr. 2007, doi: 10.1007/s11418-006-0124-5.
- [15] Johannes Wellmann *et al.*, “Comprehensive Metabolite Profiling of *Hydrangea macrophylla* ssp. serrata Extracts Using Liquid Chromatography Coupled with Electrospray Ionization Ion Mobility Quadrupole Time-of-Flight Mass Spectrometry,” *J Agric Food Chem*, vol. 70, no. 37, 2022.
- [16] M. R. Akanda *et al.*, “Hepatoprotective role of *Hydrangea macrophylla* against sodium arsenite-induced mitochondrial-dependent oxidative stress via the inhibition of MAPK/caspase-3 pathways,” *Int J Mol Sci*, vol. 18, no. 7, Jul. 2017, doi: 10.3390/ijms18071482.
- [17] M. G. Dilshara *et al.*, “Water extract of processed *Hydrangea macrophylla* (Thunb.) Ser. leaf attenuates the expression of pro-inflammatory mediators by suppressing Akt-mediated NF- $\kappa$ B activation,” *Environ Toxicol Pharmacol*, vol. 35, no. 2, pp. 311–319, Mar. 2013, doi: 10.1016/j.etap.2012.12.012.
- [18] D. bin Myung *et al.*, “Hydrangenol isolated from the leaves of *Hydrangea serrata* attenuates wrinkle formation and repairs skin moisture in UVB-irradiated hairless mice,” *Nutrients*, vol. 11, no. 10, Oct. 2019, doi: 10.3390/nu11102354.
- [19] National Center for Biotechnology Information, “PubChem Compound Summary for CID 119199, Hydrangenol.,” 2022.

- [20] National Center for Biotechnology Information, “PubChem Compound Summary for CID 5318116, Hydrangeic acid,” 2022.
- [21] H. Matsuda, S. Nakamura, and M. Yoshikawa, “Search for New Type of PPAR $\gamma$  Agonist-Like Anti-diabetic Compounds from Medicinal Plants,” 2014.
- [22] H. Zhang, H. Matsuda, C. Yamashita, S. Nakamura, and M. Yoshikawa, “Hydrangeic acid from the processed leaves of *Hydrangea macrophylla* var. *thunbergii* as a new type of anti-diabetic compound,” *Eur J Pharmacol*, vol. 606, no. 1–3, pp. 255–261, Mar. 2009, doi: 10.1016/j.ejphar.2009.01.005.
- [23] H. Zhang, H. Matsuda, A. Kumahara, Y. Ito, S. Nakamura, and M. Yoshikawa, “New type of anti-diabetic compounds from the processed leaves of *Hydrangea macrophylla* var. *thunbergii* (*Hydrangeae Dulcis Folium*),” *Bioorg Med Chem Lett*, vol. 17, no. 17, pp. 4972–4976, Sep. 2007, doi: 10.1016/j.bmcl.2007.06.027.
- [24] D. Meliati Agustini, Y. Febriani Yun, A. Suprabawati, S. Mulfani Defara Jurusan Kimia, F. Sains dan Informatika, and U. Jenderal Achmad Yani, “Prosiding Seminar Hasil Penelitian & Pengabdian kepada Masyarakat Unjani Expo (UNEX) I,” 2019.
- [25] BPOM RI. *Formularium Ramuan Etnomedisin Obat Asli Indonesia*. Volume III. Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. Jakarta. 4, 46, 2013.