

KARYA AKHIR

**PENGARUH EKSTRAK DAUN KERSEN (*Muntingia calabura L.*)
TERHADAP KADAR MALONDIALDEHID TIKUS WISTAR
HIPERGLIKEMIA YANG DIINDUKSI ALLOXAN**

***THE EFFECT OF KERSEN LEAVES EXTRACT (*Muntingia calabura L.*)
ON MALONDIALDEHYDE LEVEL IN ALLOXAN-INDUCED
HYPERGLYCEMIC WISTAR RATS***



Disusun oleh:

Fitri Tyas (C175181008)

Pembimbing:

dr. Agussalim Bukhari, M.Med, PhD, SpGK(K)

Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, SpPD-KGH, SpGK

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
ILMU GIZI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN – UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2022

**PENGARUH EKSTRAK DAUN KERSEN (*Muntingia calabura L.*)
TERHADAP KADAR MALONDIALDEHID TIKUS WISTAR
HIPERGLIKEMIA YANG DIINDUKSI ALLOXAN**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis Gizi Klinik

Program Pendidikan Dokter Spesialis

Disusun dan diajukan oleh

FITRI TYAS

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
ILMU GIZI KLINIK
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

LEMBAR PENGESAHAN KARYA AKHIR

PENGARUH EKSTRAK DAUN KERSEN (*Muntingia calabura L.*) TERHADAP KADAR MALONDIALDEHID TIKUS WISTAR HIPERGLIKEMIA YANG DIINDUKSI ALLOXAN

Disusun dan diajukan oleh :

Fitri Tyas
Nomor Pokok: C175181008

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Gizi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Pada tanggal 25 April 2022 Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan


Menyetujui:

Pembimbing I

Pembimbing II


dr. Agussalim Bukhari, M.Med, PhD, Sp.GK(K)

NIP. 197003211999031001


Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, Sp.PD-KGH Sp.GK

NIP. 196805301996032001

Ketua Program Studi,

Dekan Fakultas Kedokteran,


Prof. Dr. dr. Nurpudji A Taslim, MPH, Sp.GK(K)

NIP. 195610201985032001


Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, Sp.PD-KGH Sp.GK

NIP. 196805301996032001



PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Fitri Tyas Windrarti

No. Stambuk : C175181008

Program Studi : Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis

Ilmu Gizi Klinik Fakultas Kedokteran

Universitas Hasanuddin

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 21 April 2022

Yang menyatakan,



Fitri Tyas

PRAKATA

Puji syukur kehadirat Tuhan Yang Maha Esa, hanya karena kasih dan anugrah-Nya penulis dapat menyelesaikan tesis ini dan menjalani pendidikan PPDS Gizi Klinik – Universitas Hasanuddin sampai saat ini.

Dewasa ini telah banyak berkembang penelitian mengenai obat-obatan herbal untuk pengelolaan penyakit metabolik kronis termasuk diabetes mellitus. Kondisi hiperglikemia yang terjadi pada penderita diabetes mellitus berhubungan dengan komplikasi jangka pendek dan jangka panjang, sehingga pengendalian kadar gula darah pada pasien diabetes merupakan salah satu kunci utama pencegahan komplikasi. Kersen merupakan salah satu tanaman lokal Indonesia sedang diteliti efeknya untuk pengendalian kondisi hiperglikemia pada pasien diabetes. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi sebuah batu loncatan untuk memahami lebih dalam efek kerja daun Kersen dalam mengatasi hiperglikemia serta komplikasi yang ditimbulkannya.

Dalam kesempatan ini penulis dengan tulus menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada: dr. Agussalim Bukhari, M.Med, Ph.D, Sp.GK(K) sebagai ketua Komisi Penasehat dan Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK, sebagai Sekretaris Komisi Penasehat yang sekaligus telah berkenan menjadi Pembimbing I dan Pembimbing II dan senantiasa meluangkan waktu, tenaga, serta pikiran di sela-sela kegiatan yang padat, untuk membimbing dan memberi semangat hingga akhir penulisan tesis ini. Kepada Prof. Dr. dr. Nurpudji A. Taslim, MPH, Sp.GK(K), Prof. Dr. dr. Suryani As'ad, M. Sc, Sp.GK(K) sekaligus sebagai pembimbing akademik, dan dr. Aminuddin, M.Nut&Diet, Ph.D, Sp.GK atas kesediaan sebagai penguji di antara kesibukan yang sangat padat masih meluangkan waktu untuk memberikan sumbangan pikiran, kritik, dan saran yang bermanfaat

dalam membangun substansi tesis ini. Kepada seluruh staf pengajar (*supervisor*) atas bimbingannya selama penulis menjalani pendidikan.

Orang tua saya terkasih, Sigit Subiarso dan Sri Murniati atas kasih, dukungan serta doa yang tiada henti dan tak ternilai bagi penulis selama mengikuti pendidikan. Suami saya tercinta dr. Roni Aldiano, Sp.KK yang dengan penuh kesabaran senantiasa mendoakan dan mendukung penulis dalam menjalani pendidikan dan menyelesaikan tesis ini. Kedua anak saya, Raditya Anathan Aldiano dan Radika Athaya Aldiano atas segala pengertian selama penulis menempuh pendidikan.

Rekan penelitian saya dr. Nathania, dr. Musyayyadah, dan dr. Rabiah yang telah bekerja sama dengan baik selama penelitian ini. Teman-teman residen dan para pegawai di Bagian Gizi Universitas Hasanuddin serta semua pihak yang tidak sempat penulis sebutkan satu persatu yang telah membantu penyelesaian tesis ini.

Makassar, 21 April 2022

Yang menyatakan,

Fitri Tyas

ABSTRAK
PENGARUH EKSTRAK DAUN KERSEN (*Muntingia calabura L.*)
TERHADAP KADAR MALONDIALDEHID TIKUS WISTAR
HIPERGLIKEMIA YANG DIINDUKSI ALLOXAN

Fitri Tyas (dibimbing Agussalim Bukhari dan Haerani Rasyid)

Muntingia calabura L. (Kersen) merupakan tanaman herbal yang banyak diteliti sebagai antidiabetik, antioksidan, antinosisseptif, dan antiinflamasi karena tingginya kandungan antioksidan pada tanaman ini, terutama pada bagian daun, dengan tehnik pengolahan yang tepat. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh antara ekstrak daun Kersen terhadap kadar malondialdehid (MDA) pada tikus Wistar hiperglikemia yang diinduksi alloxan. Penelitian ini menggunakan metode eksperimental laboratorik terhadap 44 ekor tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) jantan dewasa usia 8 – 10 minggu dipilih secara acak dan dibagi menjadi 4 kelompok. Ekstrak daun Kersen (500 mg/kgBB) diberikan kepada kelompok K-3 selama 7 hari sebelum diberikan alloxan dan kelompok K-2 dan K-4 selama 7 hari setelah kondisi hiperglikemia tercapai. Alloxan (100 mg/kgBB) digunakan sebagai agen hiperglikemia pada kelompok K-2, K-3, dan K-4. Perbandingan kadar MDA pada akhir penelitian menunjukkan peningkatan kadar MDA yang lebih terkontrol pada tikus yang diberikan ekstrak daun kersen. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun Kersen 500 mg/kgBB pada tikus wistar hiperglikemia yang diinduksi alloxan mampu berperan mampu mengatasi peningkatan kadar malondialdehid, sehingga ekstrak daun dengan dosis 500 mg/kgBB berpotensi menjadi agen preventif dalam pencegahan dan pengendalian hiperglikemia.

Kata Kunci: Malondialdehid, Alloxan, Hiperglikemia, *Muntingia calabura L.*

ABSTRACT
THE EFFECT OF KERSEN LEAVES EXTRACT (*Muntingia calabura L.*)
ON MALONDIALDEHYDE LEVEL IN ALLOXAN-INDUCED
HYPERGLYCEMIC WISTAR RATS

Fitri Tyas (supervised by Agussalim Bukhari and Haerani Rasyid)

Kersen (*Muntingia calabura L.*) is a herbal plant that has been widely studied as an antidiabetic, antioxidant, antinociceptive, and anti-inflammatory because of the high antioxidant content in this plant, especially in the leaves, with proper processing techniques. The aim of this study was to determine the effect of Kersen leaf extract on malondialdehyde (MDA) levels in alloxan-induced hyperglycemic Wistar rats. This was an experimental model of laboratory study on 44 adult male Wistar (*Rattus norvegicus*) rats aged 8-10 weeks, randomly selected and divided into 4 different groups. Kersen leaves extract (500 mg/kgBW) was given to the K-3 group for 7 days prior to alloxan administration and to the K-3 and K-4 groups for 7 days after the hyperglycemia was achieved. Alloxan (100 mg/kgBW) was used as a hyperglycemic agent in groups K-2, K-3, and K-4. Comparison of MDA levels at the end of the study showed better control in MDA levels in rats given Kersen leaves extract. The results showed that administration of 500 mg/kgBW Kersen leaves extract in alloxan-induced hyperglycemic wistar rats was able to play a role in overcoming the increase in malondialdehyde levels proved that the leaf extract at a dose of 500 mg/kgBW had the potential to be a preventive agent in the prevention and control of hyperglycemia.

Keywords: Malondialdehyde, Alloxan, Hyperglycemia, *Muntingia calabura*

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	iii
PRAKATA.....	iv
ABSTRAK.....	vi
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian	3
C.1. Tujuan Umum	3
C.2. Tujuan Khusus	4
D. Manfaat Penelitian.....	4
E. Hipotesis Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
a. Hiperglikemia	5
A.1. Definisi.....	5
A.2. Etiologi Hiperglikemia	5
A.3. Patofisiologi Hiperglikemia	6
A.3.1. Resistensi Insulin.....	6
A.3.2. Kerusakan Sel Beta Pankreas	7
A.3.3. Hospital-Related Hyperglycemia.....	9
b. Diabetes Melitus.....	11
B.1. Definisi.....	11
B.2. Epidemiologi	11

B.3. Diagnosis	12
B.4. Klasifikasi	13
B.5. Hiperglikemia dan Diabetes Mellitus	15
B.5.1. Glikasi Protein	15
B.5.2. Stress Oksidatif	16
c. Stress Oksidatif Pada Hiperglikemia	19
d. Malondialdehyde (MDA)	20
e. Tikus Wistar	22
f. Alloxan	23
g. Ekstrak Daun Kersen (<i>Muntingia calabura</i>)	24
G.1. Kandungan Daun Kersen	26
G.2. Manfaat Daun Kersen	30
h. Efek Ekstrak Daun Kersen (<i>Muntingia calabura</i>) terhadap kadar <i>Malondialdehyde</i> (MDA)	30
BAB III KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP PENELITIAN...	33
A. Kerangka Teori	33
B. Kerangka Konsep	34
BAB IV METODOLOGI PENELITIAN	35
A. Rancangan Penelitian	35
B. Tempat dan Waktu Penelitian	35
C. Populasi dan Sampel Penelitian	36
D. Besar Sampel	36
E. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	36
E.1. Kriteria Inklusi	36
E.2. Kriteria Eksklusi	37
E.3. Kriteria Drop Out	37
F. Identifikasi dan Klasifikasi Variabel	37
F.1. Identifikasi Variabel	37
F.2. Klasifikasi Variabel	37
G. Definisi Operasional	38
H. Kriteria Objektif	38

I.	Alur Penelitian dan Metode Kerja	39
I.1.	Alur Penelitian.....	39
I.2.	Alat dan Bahan Penelitian.....	40
I.3.	Metode Kerja	41
I.3.1.	Pembuatan Ekstrak Daun Kersen.....	41
I.3.2.	Persiapan dan Prosedur Habitulasi	41
I.3.3.	Prosedur Induksi Alloxan	42
I.3.4.	Prosedur Pemberian Asupan Ekstrak Daun <i>Muntingia calabura L.</i> (Kersen) Sebelum dan Setelah Induksi Alloxan ..	42
I.3.5.	Prosedur Pembiusan dan Pengambilan Sampel.....	43
I.3.6.	Prosedur Pengukuran Kadar MDA	43
J.	Izin Penelitian.....	43
K.	Analisis Data	43
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN		44
A.	Hasil Penelitian	45
A.1.	Gambaran Penelitian	45
A.2.	Analisis Univariat dan Bivariat.....	46
B.	Pembahasan	54
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN		60
A.	Kesimpulan	59
B.	Saran	60
DAFTAR PUSTAKA.....		62
LAMPIRAN.....		66

DAFTAR TABEL DAN GRAFIK

Tabel 1. Karakteristik Dasar Kadar Malondialdehid dan Glukosa Darah ..	46
Tabel 2. Analisis Post Hoc Kadar Malondialdehid Antar Kelompok	47
Tabel 3. Nilai Glukosa Darah Sewaktu dalam Setiap Sub-kelompok	48
Tabel 4. Nilai Glukosa Darah Sewaktu pada Kelompok K3	48
Tabel 5. Perbandingan Glukosa Darah Sewaktu dalam Setiap Kelompok	49
Tabel 6. Perbandingan Glukosa Darah Sewaktu dalam Setiap Kelompok	50
Tabel 7. Nilai kadar MDA dalam Setiap Sub-kelompok	51
Tabel 8. Nilai MDA pada Kelompok K3.....	51
Tabel 9. Perbandingan Kadar Malondialdehid dalam Setiap Kelompok...	53
Tabel 10. Perbandingan antar Kelompok pada Hari 10 dan Hari 17 paska Pemberian Alloxan (Malondialdehid).....	54
Grafik 1. Perubahan Kadar MDA Pada Berbagai Kelompok Perlakuan...	57

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Kerusakan Sel β Pankreas : <i>The Egregious Eleven</i>	8
Gambar 2.	Penyebab <i>Hospital-related Hyperglycemia</i>	9
Gambar 3.	Metabolisme Glukosa pada Stress Hiperglikemia	10
Gambar 4.	Kriteria Diagnostik Diabetes Mellitus	12
Gambar 5.	Hubungan Spektrum Hiperglikemia dengan Tipe Diabetes Mellitus.	15
Gambar 6.	Alur yang menunjukkan hubungan hiperglikemia dengan komplikasi diabetes.....	19
Gambar 7.	Struktur kimia MDA	22
Gambar 8.	Tanaman <i>Muntingia calabura</i> (Kersen). a. Pohon; b. Daun; c. Bunga; d. Buah	25
Gambar 9.	Struktur Kimia Flavonoid. Struktur dari (a) rangka flavonoid dasar; (b) flavonols; (c) flavones; (d) flavanones; (e) flavanols; (f) isoflavones and (g) anthocyanidins.....	27
Gambar 10.	Metabolisme Flavonoid pada Tubuh Manusia	28
Gambar 11.	Kerangka Teori	33
Gambar 12.	Kerangka Konsep	34
Gambar 13.	Alur Penelitian.....	39

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Alur Penelitian	65
--	-----------

DAFTAR SINGKATAN

ADA	: <i>American Diabetes Association</i>
AGEs	: <i>Advanced Glycation Endproducts</i>
ATP	: Adenosin Trifosfat
CD4	: <i>Cluster Of Differentiation 4</i>
CRP	: <i>C-Reactive Protein</i>
DKA	: Diabetic Ketoacidosis
DM	: Diabetes Mellitus
DMT1	: Diabetes Mellitus Tipe-1
DMT2	: Diabetes Mellitus Tipe 2
FADH2	: Flavin Adenin Dinukleotida
GDP	: Glukosa Darah Puasa
GDS	: Glukosa Darah Sewaktu
GLP-1	: <i>Glucose-like Peptide-1</i>
GLUT2	: <i>Glucose Transporter 2</i>
GLUT4	: <i>Glucose Transporter 4</i>
IFN	: Interferon
IL	: Interleukin
LDL	: <i>Low Density Lipoprotein</i>
MDA	: Malondialdehid
NADPH	: <i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate</i>
NADH	: Dinukleotida Adenin Nikotinamid
NK	: Natural Killer
PUFA	: <i>Poly Unsaturated Fatty Acid</i>
PKC	: Protein Kinase C
RNS	: <i>Reactive Nitrogen Species</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
TBAR	: <i>Thriarbituric Acid Reactive Substance</i>
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Hiperglikemia adalah keadaan dimana kadar glukosa darah lebih dari normal, bilamana dengan kadar glukosa darah sesaat ≥ 200 mg/dL dan kadar glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dL dan merupakan kriteria diabetes mellitus. Diabetes mellitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia. (Perkeni, 2019).

Secara global, diperkirakan 422 juta orang dewasa hidup dengan diabetes pada tahun 2014, dibandingkan dengan 108 juta pada tahun 1980. Prevalensi diabetes di dunia (dengan usia yang distandarisasi) telah meningkat hampir dua kali lipat sejak tahun 1980, meningkat dari 4,7% menjadi 8,5% pada populasi orang dewasa. Hal ini mencerminkan peningkatan faktor risiko terkait seperti kelebihan berat badan atau obesitas. Selama beberapa dekade terakhir, prevalensi diabetes meningkat lebih cepat di negara berpenghasilan rendah dan menengah daripada di negara berpenghasilan tinggi. (Riskesdas, 2018)

Kondisi hiperglikemia yang terjadi pada penderita diabetes melitus dapat menyebabkan proses autooksidasi glukosa, glikasi protein, dan aktivasi jalur metabolisme poliol yang selanjutnya akan mempercepat pembentukan senyawa oksigen reaktif. Glukosa yang mengalami proses autooksidasi akan membentuk radikal hidroksil sementara glukosa yang bereaksi dengan protein akan membentuk *Amadori products* yang bila dibiarkan terus menerus akan diikuti dengan pembentukan *Advanced Glycosylation End-Product* (AGEs). Akumulasi AGEs pada berbagai jaringan merupakan sumber utama dari *Reactive Oxygen Species* (ROS). Peningkatan dari senyawa oksigen reaktif tersebut selanjutnya dapat menyebabkan kerusakan pada lipid, DNA, dan protein pada berbagai jaringan sehingga mengakibatkan ketidakseimbangan antara antioksidan protektif (pertahanan antioksidan) dan peningkatan produksi radikal

bebasyang dikenal sebagai stres oksidatif. Stress oksidatif juga dikatakan sebagai suatu keadaan ketidakseimbangan antara radikal bebas dengan antioksidan. *Reactive oxygen species* terjadi secara alami, namun akumulasinya dapat menjadi penanda dari terjadinya stres oksidatif. Akibat dari peningkatan radikal bebas, peroksidasi lipid membran sel juga akan meningkatkan produk akhir yaitu malondialdehid (MDA). (Ang Lin Kang; Vinodhkumar Ramalingam, 2018; Rani, 2019)

Peroksidasi lipid pada membran sel yang disebabkan oleh reaksi antara radikal bebas dengan asam lemak tak jenuh dapat ditandai dengan peningkatan produksi senyawa malondialdehid (MDA). Malondialdehid adalah hasil produk akhir dari proses peroksidasi lipid di dalam tubuh. Senyawa MDA dapat ditemukan pada jaringan dan darah sehingga dapat digunakan sebagai biomarker stres oksidatif. Penggunaan kadar MDA untuk menilai stres oksidatif disebabkan karena pembentukan MDA yang akan terus meningkat sesuai dengan kondisi stres oksidatif yang terjadi dan tersedianya pengukuran kadar MDA yang mudah dilakukan serta memberikan hasil yang akurat. (Mistry, Dabhi and Joshi, 2020)

Peroksidasi lipid dari hasil radikal bebas dapat dicegah dengan menggunakan senyawa antioksidan. Berdasarkan sumbernya senyawa antioksidan terbagi menjadi dua yaitu antioksidan endogen yang diproduksi oleh tubuh secara alami dan antioksidan eksogen yang didapatkan dari luar tubuh. Antioksidan endogen antara lain adalah enzim-enzim yang diproduksi oleh tubuh seperti superoksida dismutase (SOD), katalase dan glutathion peroksidase. Sumber antioksidan eksogen dapat berupa zat sintetis ataupun bahan-bahan alami seperti buah-buahan, sayur, kacang-kacangan dan tanaman lain. (Khiraoui *et al.*, 2018)

Penggunaan bahan-bahan alami dalam pengobatan kini sangat giat dikembangkan. Hal ini dikarenakan obat-obatan dari alam cenderung lebih mudah didapatkan dan memiliki harga yang lebih murah, serta efek samping dari penggunaan bahan-bahan alami sebagai obat lebih kecil sehingga relatif lebih aman dibandingkan dengan obat yang terbuat dari

bahan sintetis. Pemerintah juga menetapkan Keputusan Menteri Kesehatan RI No. 381/Menkes/SK/III/2007 dalam salah satu subsistem dari Sistem Kesehatan Nasional. Dalam keputusan Menkes tersebut, disebutkan bahwa pengembangan dan peningkatan penelitian uji klinis pemanfaatan obat tradisional ditujukan agar diperoleh obat tradisional yang bermutu tinggi, aman, memiliki khasiat nyata yang teruji secara ilmiah, dan dimanfaatkan secara luas, baik digunakan sendiri maupun dalam pelayanan kesehatan formal. (Dwisatyadini, 2010)

Muntingia calabura L. atau dikenal secara lokal dengan Kersen (Makassar), atau Talok (Jawa), atau Kerukup Siam (Malaysia) merupakan tanaman herbal pengobatan yang saat ini sedang banyak diteliti dalam efeknya sebagai antidiabetik, antioksidan, antinosisseptif, antiulkus dan antiinflamasi. Tanaman ini berasal dari Meksiko Selatan, namun banyak ditemukan juga di Asia Tenggara. (Mahmood *et al.*, 2014). Sebagai salah satu tanaman yang banyak dan mudah ditemukan di Indonesia, *Muntingia calabura L.* (Kersen) berpotensi menjadi salah satu pengobatan DM.

Oleh sebab itu, peneliti bermaksud untuk melihat potensi ekstrak *Muntingia calabura L.* (Kersen) terhadap kadar malondialdehid (MDA) pada tikus wistar hiperglikemia yang diinduksi aloksan.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

“Apakah ada pengaruh antara ekstrak daun Kersen (*Muntingia calabura L.*) terhadap kadar malondialdehid tikus Wistar hiperglikemia yang diinduksi alloxan?”

C. Tujuan Penelitian

C.1. Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh antara ekstrak daun Kersen (*Muntingia calabura L.*) terhadap kadar malondialdehid pada tikus Wistar hiperglikemia yang diinduksi alloxan.

C.2. Tujuan Khusus

1. Menilai hubungan antara ekstrak daun Kersen terhadap glukosa darah Tikus Wistar yang diinduksi dengan alloxan
2. Menilai hubungan antara ekstrak daun Kersen terhadap glukosa darah Tikus Wistar sebelum diinduksi alloxan
3. Menilai hubungan antara ekstrak daun Kersen terhadap kadar malondialdehid Tikus Wistar yang diinduksi dengan alloxan
4. Menilai hubungan antara ekstrak daun Kersen terhadap kadar malondialdehid Tikus Wistar sebelum diinduksi alloxan

D. Manfaat Penelitian

Adapun manfaat penelitian ini adalah :

1. Pengembangan Ilmu Pengetahuan

Penelitian ini diharapkan dapat memberi informasi tentang pengaruh ekstrak daun Kersen (*Muntingia calabura L.*) terhadap kadar malondialdehid pada tikus Wistar hiperglikemia yang diinduksi alloxan sehingga menjadi informasi tambahan bagi penelitian selanjutnya.

2. Aplikasi

Penelitian ini diharapkan dapat memberi pemahaman proses penyakit, kemungkinan pengembangan upaya preventif, tatalaksana, penentuan prognosis dan pemantauan.

E. Hipotesis Penelitian

- Didapatkan penurunan glukosa darah sewaktu pada tikus Wistar hiperglikemia yang diberikan ekstrak daun kersen dibandingkan dengan yang tidak diberikan ekstrak daun kersen
- Didapatkan peningkatan kadar malondialdehid yang lebih rendah pada kelompok tikus Wistar yang diberikan ekstrak daun kersen dibandingkan dengan yang tidak diberikan ekstrak daun kersen

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

a. Hiperglikemia

A.1. Definisi

Hiperglikemia adalah keadaan dimana kadar glukosa darah lebih dari normal, bilamana dengan kadar glukosa darah sesaat ≥ 200 mg/dL dan kadar glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dL dan merupakan kriteria diabetes mellitus (Perkeni, 2019). Penyebab hiperglikemia pada pasien diabetes merupakan kombinasi dari resistensi insulin dan gangguan pada sekresi β pankreas. Timbulnya resistensi insulin ini ditandai dengan keadaan tubuh yang tidak dapat memproduksi glukosa di hati secara sentral, sehingga terjadinya gangguan sinyal pada post-reseptor insulin dan menurunnya peran glukosa transporter (GLUT)-4 sebagai tambahan, TNF α dan interleukin 1 menghambat sinyal post-reseptor insulin yang akan memperberat respon inflamasi, stres oksidatif dan sitokin yang dapat menimbulkan hiperglikemia lebih lanjut (Dugan KM, 2009)

Hiperglikemia dilaporkan mempunyai prevalensi dari 38% hingga 40% di Amerika Serikat (Corsino, 2017). Hiperglikemia dapat terjadi oleh berbagai sebab seperti genetic, gaya hidup, dan aging yang membutuhkan suatu manajemen tergantung etiologi yang dapat berupa perubahan gaya hidup, pemberian insulin, medikamentosa, dan intervensi lainnya. (Lee, 2017)

A.2. Etiologi Hiperglikemia

Peningkatan kadar gula darah bisa disebabkan oleh banyak hal misalnya terlalu banyak mengonsumsi karbohidrat, diabetes mellitus yang belum terdiagnosis, diabetes mellitus yang tidak terkontrol, bahkan dalam keadaan stress atau sakit juga dapat memicu

peningkatan kadar glukosa darah, yang sering disebut sebagai *hospital-related hyperglycemia* (Pakhetra et al,2011).

A.3. Patofisiologi Hiperglikemia

A.3.1. Resistensi Insulin

Insulin adalah hormon yang diproduksi oleh sel beta yang terdapat di pankreas. Pada keadaan normal, kadar insulin dalam darah akan berfluktuasi tergantung kadar gula dalam darah. Glukosa merupakan karbohidrat sederhana yang terdapat dalam darah dan perangsang atau stimulator utama pelepasan insulin dari sel beta (Bilous dkk, 2014).

Secara klinis, makna resistensi insulin adalah adanya konsentrasi insulin yang lebih tinggi dari normal yang dibutuhkan untuk mempertahankan normoglikemia. Pada tingkat seluler, resistensi insulin menunjukkan kemampuan yang tidak adekuat dari insulin signaling mulai dari pre reseptor, reseptor, dan post reseptor. Secara molekuler beberapa faktor yang diduga terlibat dalam patogenesis resistensi insulin antara lain, perubahan pada protein kinase B, mutasi protein Insulin Receptor Substrate (IRS), peningkatan fosforilasi serin dari protein IRS, Phosphatidylinositol 3 Kinase (PI3 Kinase), protein kinase C, dan mekanisme molekuler dari inhibisi transkripsi gen IR (*Insulin Receptor*). (Newsholme et al., 2014)

Resistensi insulin merupakan kondisi umum bagi orang-orang dengan berat badan *overweight* atau obesitas. Insulin tidak dapat bekerja secara optimal di sel otot, lemak, dan hati sehingga memaksa pankreas mengkompensasi untuk memproduksi insulin lebih banyak. Ketika produksi insulin oleh sel beta pankreas tidak adekuat guna mengkompensasi peningkatan resistensi insulin, maka kadar glukosa darah akan meningkat, pada saatnya akan terjadi hiperglikemia.

A.3.2. Kerusakan Sel Beta Pankreas

Sel beta pankreas merupakan sel yang sangat penting diantara sel lainnya seperti sel alfa, sel delta, dan sel jaringan ikat pada pankreas. Disfungsi sel beta pankreas terjadi akibat kombinasi faktor genetik dan faktor lingkungan. Jumlah dan kualitas sel beta pankreas dipengaruhi oleh beberapa hal antara lain proses regenerasi dan kelangsungan hidup sel beta itu sendiri, mekanisme selular sebagai pengatur sel beta, kemampuan adaptasi sel beta ataupun kegagalan mengkompensasi beban metabolik dan proses apoptosis sel. (Ozougwu, 2013)

Pada orang dewasa, sel beta memiliki waktu hidup 60 hari. Pada kondisi normal, 0,5 % sel beta mengalami apoptosis tetapi diimbangi dengan replikasi dan neogenesis. Normalnya, ukuran sel beta relatif konstan sehingga jumlah sel beta dipertahankan pada kadar optimal selama masa dewasa. Seiring dengan bertambahnya usia, jumlah sel beta akan menurun karena proses apoptosis melebihi replikasi dan neogenesis. (Ozougwu, 2013)

Pada masa dewasa, jumlah sel beta bersifat adaptif terhadap perubahan homeostasis metabolik. Jumlah sel beta dapat beradaptasi terhadap peningkatan beban metabolik yang disebabkan oleh obesitas dan resistensi insulin. Peningkatan jumlah sel beta ini terjadi melalui peningkatan replikasi dan neogenesis, serta hipertrofi sel beta. (Ozougwu, 2013)

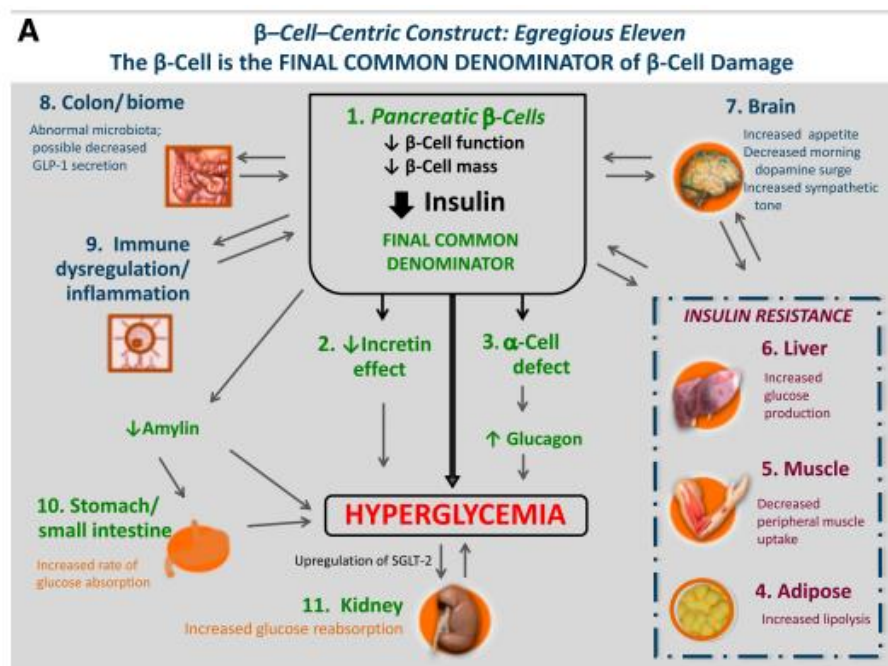
Insulin yang disekresi oleh sel beta pankreas berfungsi untuk mengatur kadar glukosa darah dalam tubuh. Kadar glukosa darah yang tinggi akan menstimulasi sel beta pankreas untuk mensekresi insulin (Hanum, 2013). Sel beta pankreas yang tidak berfungsi secara optimal sehingga berakibat pada kurangnya sekresi insulin menjadi penyebab kadar glukosa darah tinggi (hiperglikemia).

Efek hiperglikemia terhadap sel beta pankreas dapat muncul dalam beberapa bentuk. Pertama adalah desensitasi sel beta

pankreas, yaitu gangguan sementara sel beta yang dirangsang oleh hiperglikemia yang berulang. Keadaan ini akan kembali normal bila glukosa darah dinormalkan. Kedua adalah ausnya sel beta pankreas yang merupakan kelainan yang masih reversibel dan terjadi lebih dini dibandingkan glukotoksisitas. Ketiga adalah kerusakan sel beta yang menetap. (Elksnis *et al.*, 2019)

Sel beta pankreas yang terpajan dengan hiperglikemia akan memproduksi reactive oxygen species (ROS). Peningkatan ROS yang berlebihan akan menyebabkan kerusakan sel beta pankreas. Hiperglikemia kronik merupakan keadaan yang dapat menyebabkan berkurangnya sintesis dan sekresi insulin di satu sisi dan merusak sel beta secara gradual. (Elksnis *et al.*, 2019)

Jalur mediasi hiperglikemia yang berkontribusi pada disfungsi sel-b termasuk hati, otot, dan jaringan adiposa serta berbagai organ lain termasuk sistem imun. Ada 11 jalur yang saling terkait dan berkontribusi terhadap hiperglikemia. (Schwartz *et al.*, 2016)

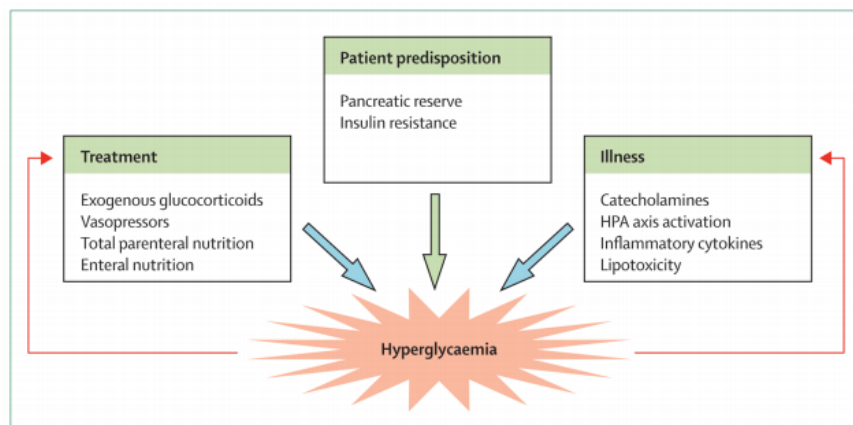


Gambar 1. Kerusakan Sel β Pankreas : *The Egregious Eleven*

(Schwartz *et al.*, 2016)

A.3.3. Hospital-Related Hyperglycemia

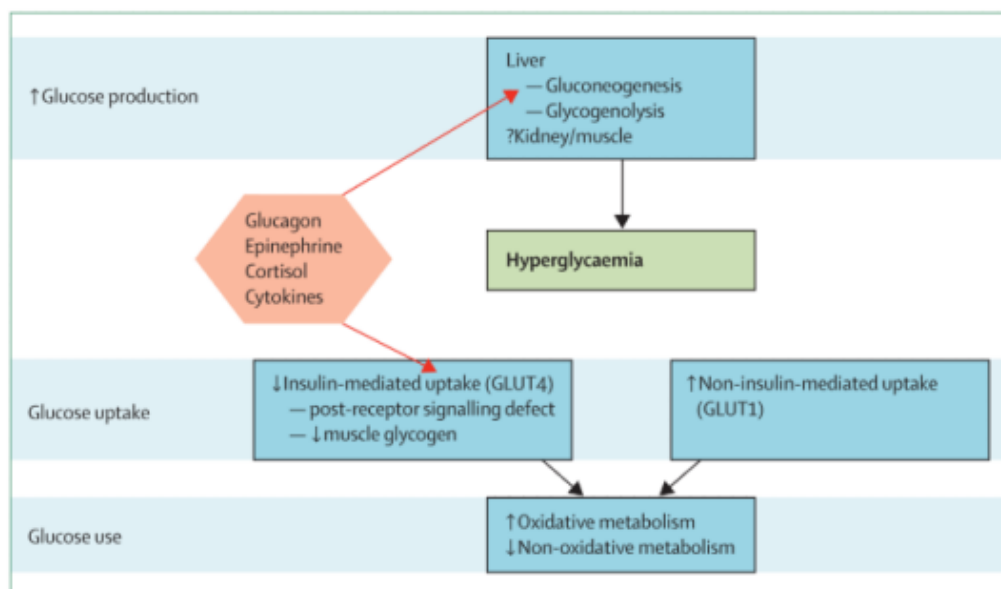
Pada keadaan sakit atau stress akan terjadi aktivasi sistem aksis Hipotalamus-Pituitary-Adrenal (HPA) dengan dilepaskannya kortisol dari kelenjar adrenal. Peningkatan kortisol mengakibatkan peningkatan dari pelepasan epinefrin, norepinefrin, glukagon dan growth hormone. Produksi glukosa di hati yang berlebihan terutama melalui proses glukoneogenesis, tampaknya memegang peranan terpenting dalam menimbulkan stress hiperglikemia. Sekresi glukagon yang berlebihan adalah mediator utama timbulnya glukoneogenesis, meskipun epinefrin dan kortisol juga ikut berperan. Tumor nekrosis faktor- α (TNF- α) juga dapat memicu glukoneogenesis dengan merangsang produksi glukagon. (Dungan, 2019)



Gambar 2. Penyebab *Hospital-related Hyperglycemia*
(Dungan, *et al.*, 2009)

Stress hiperglikemia adalah hiperglikemia yang timbul pada saat seseorang menderita sakit dimana individu tersebut terbukti tidak menderita diabetes sebelumnya. Timbulnya resistensi insulin pada saat sakit ditandai dengan kegagalan dalam menghambat produksi glukosa di hati secara sentral. Sedangkan di perifer, resistensi insulin terjadi melalui dua jalur utama. Berkurangnya ambilan glukosa yang

diperantarai oleh insulin sebagai akibat dari adanya gangguan sinyal pada post-receptor insulin dan menurunnya peran glukosa transporter (GLUT)-4. Sebagai tambahan, penyimpanan glukosa non-oksidatif juga terganggu kemungkinan disebabkan oleh adanya penurunan sintesis glikogen pada otot rangka.



Gambar 3. Metabolisme Glukosa pada Stress Hiperglikemia
(Dungan, *et al*, 2009)

Sekresi hormon kortisol dan epinefrin yang berlebihan juga akan menurunkan ambilan glukosa yang diperantarai oleh insulin. Beberapa sitokin seperti TNF α dan interleukin 1 menghambat sinyal post-reseptor insulin. Keparahan dari penyakit berkaitan dengan peningkatan kadar sitokin dan resistensi Insulin secara proporsional. Lebih jauh lagi, kondisi hiperglikemia akan memperberat respons inflamasi, stress oksidatif dan sitokin yang secara potensial akan menciptakan suatu siklus di mana hiperglikemia akan menimbulkan hiperglikemia lebih lanjut. Resolusi dari hiperglikemia berkaitan dengan kembali normalnya respons inflamasi. (Dungan, *et al*, 2009)

b. Diabetes Melitus

B.1. Definisi

Diabetes Melitus merupakan penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya. Hiperglikemia kronik pada DM berhubungan dengan komplikasi akut dan kronik yang berhubungan dengan tingginya angka morbiditas dan mortalitas. (Suyono et al., 2009). Secara umum, penyakit ini dibagi atas dua tipe, yaitu tipe 1 dengan kerusakan sel beta pankreas akibat faktor autoimun, genetik atau idiopatik dan tipe 2 yang umumnya timbul akibat resistensi insulin yang terkait dengan perubahan gaya hidup (Riskesdas, 2013)

Diabetes adalah penyakit kronis serius yang terjadi karena pankreas tidak menghasilkan cukup insulin (hormon yang mengatur gula darah atau glukosa), atau ketika tubuh tidak dapat secara efektif menggunakan insulin yang dihasilkannya. Diabetes adalah masalah kesehatan masyarakat yang penting, menjadi salah satu dari empat penyakit tidak menular prioritas di dunia. Jumlah kasus dan prevalensi diabetes terus meningkat selama beberapa dekade terakhir. (WHO Global Report, 2016)

B.2. Epidemiologi

Prevalensi Diabetes Melitus (DM) secara global berdasarkan data *World Health Organization* (WHO) adalah sekitar 108 juta orang pada tahun 1980 menjadi 422 juta orang pada tahun 2014 dan menempati urutan ketujuh dari seluruh penyebab kematian secara global pada tahun 2030 (WHO, 2016). Organisasi *International Diabetes Federation* pada tahun 2019 menempatkan Indonesia di peringkat nomor 6 di dunia dengan jumlah penderita DM sebanyak 10 juta orang. (IDF Diabetes Atlas, 2019)

Hasil Riskesdas 2018 menunjukkan bahwa prevalensi diabetes melitus di Indonesia berdasarkan diagnosis dokter pada umur 15

tahun sebesar 2%. Angka ini menunjukkan peningkatan dibandingkan prevalensi diabetes melitus pada penduduk 15 tahun pada hasil Riskesdas 2013 sebesar 1,5%. Namun prevalensi diabetes melitus menurut hasil pemeriksaan gula darah meningkat dari 6,9% pada 2013 menjadi 8,5% pada tahun 2018. Angka ini menunjukkan bahwa baru sekitar 25% penderita diabetes yang mengetahui bahwa dirinya menderita diabetes.

B.3. Diagnosis

Berbagai keluhan dapat ditemukan pada pasien diabetes. Kecurigaan adanya DM perlu dipikirkan apabila terdapat keluhan klasik DM seperti poliuria, polidipsia, polifagia dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya. Keluhan lain dapat berupa lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur dan disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulvae pada wanita. Apabila ditemukan keluhan klasik DM, pemeriksaan glukosa darah abnormal satu kali saja sudah cukup untuk menegakkan diagnosis, namun apabila tidak ditemukan keluhan klasik DM, maka diperlukan dua kali pemeriksaan glukosa darah abnormal (PERKENI, 2011). Diagnosis DM juga dapat ditegakkan melalui cara pada tabel 1.

Pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL. Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam.(B)
Atau
Pemeriksaan glukosa plasma ≥ 200 mg/dL 2-jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram. (B)
Atau
Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dL dengan keluhan klasik.
Atau
Pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5\%$ dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh <i>National Glycohaemoglobin Standarization Program (NGSP)</i>. (B)

Gambar 4. Kriteria Diagnostik Diabetes Mellitus

(Rudijanto *et al.*, 2015)

Kadar glukosa darah yang tinggi selanjutnya berakibat pada proses filtrasi yang melebihi transpor maksimum. Keadaan ini

mengakibatkan glukosa dalam darah masuk ke dalam urin (glukosuria) sehingga terjadi diuresis osmotik yang ditandai dengan pengeluaran urin yang berlebihan (poliuria). Banyaknya cairan yang keluar menimbulkan sensasi rasa haus (polidipsia). Glukosa yang hilang melalui urin dan resistensi insulin menyebabkan kurangnya glukosa yang akan diubah menjadi energi sehingga menimbulkan rasa lapar yang meningkat (polifagia) sebagai kompensasi terhadap kebutuhan energi. Penderita akan merasa mudah lelah dan mengantuk jika tidak ada kompensasi terhadap kebutuhan energi tersebut (Hanum, 2013).

B.4. Klasifikasi

DM merupakan suatu penyakit menahun yang ditandai oleh kadar glukosa darah melebihi normal yang disebabkan oleh kekurangan hormon insulin secara relatif maupun absolut (*American Diabetes Association, 2015*).

Diabetes dibagi menjadi:

1. Diabetes tipe 1 (*insulin-dependent diabetes*) terjadi karena adanya gangguan pada pankreas, menyebabkan pankreas tidak mampu memproduksi insulin dengan optimal. Pankreas memproduksi insulin dengan kadar yang sedikit dan dapat berkembang menjadi tidak mampu lagi memproduksi insulin. Akibatnya, penderita diabetes tipe 1 harus mendapat injeksi insulin dari luar. (WHO, 2016).
2. Diabetes tipe 2 merupakan penyakit diabetes yang disebabkan karena sel-sel tubuh tidak merespon insulin yang dilepaskan oleh pancreas. Diabetes tipe 2 dialami hampir 90% manusia didunia, dan secara umum penyakit ini adalah hasil dari berat badan berlebih dan kurangnya aktifitas fisik. Gejalanya mirip dengan diabetes tipe 1, tetapi biasanya tidak terasa. Hasilnya, penyakit ini terdiagnosa bertahun-tahun setelah awal mula terjadinya penyakit, ketika sudah timbul komplikasi (WHO, 2016).

3. Diabetes gestasional adalah diabetes yang disebabkan karena kondisi kehamilan. Gejala diabetes gestasional mirip dengan gejala diabetes tipe 2. Diabetes gestasional lebih sering terdiagnosa melalui prenatal skrining dari pada gejala yang dilaporkan (WHO, 2016).
4. Diabetes tipe lain. Diabetes melitus tipe khusus merupakan diabetes yang terjadi karena adanya kerusakan pada pankreas yang memproduksi insulin dan mutasi gen serta mengganggu sel beta pankreas, sehingga mengakibatkan kegagalan dalam menghasilkan insulin secara teratur sesuai dengan kebutuhan tubuh. Subkelas DM di mana individu mengalami hiperglikemia akibat kelainan spesifik (kelainan genetik fungsi sel beta), endokrinopati (penyakit Cushing's, akromegali), penggunaan obat yang mengganggu fungsi sel beta (dilantin), penggunaan obat yang mengganggu kerja insulin (b-adrenergik), dan infeksi/sindroma genetic (Down's, Klinefelter's) (*American Diabetes Association*, 2015).

Type of Diabetes	Normal glucose tolerance	Hyperglycemia	
		Pre-diabetes*	Diabetes Mellitus
		Impaired fasting glucose or impaired glucose tolerance	Not insulin requiring Insulin required for control Insulin required for survival
Type 1			
Type 2			
Specific types			
Gestational diabetes			
Time (years)			
FPG	<5.6 mmol/L (100 mg/dL)	5.6–6.9 mmol/L (100–125 mg/dL)	≥7.0 mmol/L (126 mg/dL)
2-h PG	<7.8 mmol/L (140 mg/dL)	7.8–11.0 mmol/L (140–199 mg/dL)	≥11.1 mmol/L (200 mg/dL)
HbA1C	<5.6%	5.7–6.4%	≥6.5%

Gambar 5. Hubungan Spektrum Hiperglikemia dengan Tipe Diabetes Mellitus. (Jameson et al., 2018)

B.5. Hiperglikemia dan Diabetes Mellitus

Hiperglikemia kronik dan fluktuasi kadar glukosa darah akut dari puncak ke nadir merupakan komponen yang menyebabkan terjadinya komplikasi kronik DM melalui dua mekanisme utama, yaitu glikasi protein yang berlebihan dan stres oksidatif. (Lotfy *et al.*, 2016; Unuofin and Lebelo, 2020)

B.5.1. Glikasi Protein

Glikasi Protein adalah proses non-enzimatik, pertama kali ditemukan oleh Louis Camille Mailard pada tahun 1900-an. Ikatan antara glukosa dengan protein serum dalam suatu reaksi non-enzimatik ini terjadi secara proporsional sesuai kadar glukosa serum. Hemoglobin, albumin, lipoprotein, dan protein jaringan lainnya dapat mengalami glikosilasi secara non-enzimatik. Persentase atau kadar protein yang terglykasilasi ini dapat dipergunakan untuk memperkirakan rata-rata status glikemik, secara klinis digunakan untuk evaluasi keterkendalian diabetes. (WHO Report, 2011)

B.5.2. Stress Oksidatif

Stres oksidatif adalah ketidakseimbangan antara antioksidan dan pro oksidan yang berpotensi untuk menyebabkan kerusakan. Hiperglikemia kronik akan menyebabkan apoptosis sel endotel vaskuler melalui overproduksi superoksida mitokondria. Metabolisme glukosa yang berlebihan akan menghasilkan radikal bebas. (Lotfy *et al.*, 2016)

Pada kondisi normal di dalam tubuh terjadi keseimbangan antara produksi radikal bebas yang berperan sebagai oksidan dengan antioksidan. Beberapa jalur metabolik yang dapat menyebabkan stress metabolik pada penderita DM2 adalah sebagai berikut:

a. Jalur poliol

Saat kadar glukosa intrasel meningkat, jalur poliol pada metabolisme glukosa menjadi aktif. Enzim pertama pada jalur ini adalah aldosa reduktase yang mereduksi glukosa menjadi sorbitol menggunakan NADPH sebagai kofaktor. Afinitas aldosa reduktase untuk peningkatan glukosa pada kondisi hiperglikemik menyebabkan sorbitol berakumulasi dan menggunakan lebih banyak NADPH. Aktivasi enzim aldosa reduktase sendiri memudahkan timbulnya kerusakan sel. Aktivasi jalur poliol akan meningkatkan kadar sorbitol dan fruktosa. Sorbitol dan fruktosa merupakan agen glikosilasi yang berperan dalam pembentukan AGEs.

Penggunaan yang berlebihan NADPH akibat overaktivitas aldosa reduktase menyebabkan berkurangnya kofaktor yang tersedia untuk proses metabolisme seluler dan enzim. Hal ini akan mengurangi kapabilitas sel untuk merespon stres oksidatif, sehingga terjadi peningkatan aktivitas mekanisme kompensasi seperti aktivitas glucose monophosphate shunt, penyedia NADPH seluler. Di sisi lain, penggunaan NAD oleh sorbitol dehidrogenase menyebabkan

peningkatan rasio NADPH/NAD yang diartikan sebagai kondisi pseudohipoksia.(Yan, 2018)

b. Jalur heksosamin

Jalur ini teraktivasi jika terjadi akumulasi berlebihan dari metabolit glikolisis. Pada kondisi normal 1-3% glukosa memasuki jalur ini. Pada kondisi hiperglikemia terjadi peningkatan pembentukan ROS sehingga terjadi akumulasi metabolit teroksidasi.(Lotfy *et al.*, 2016)

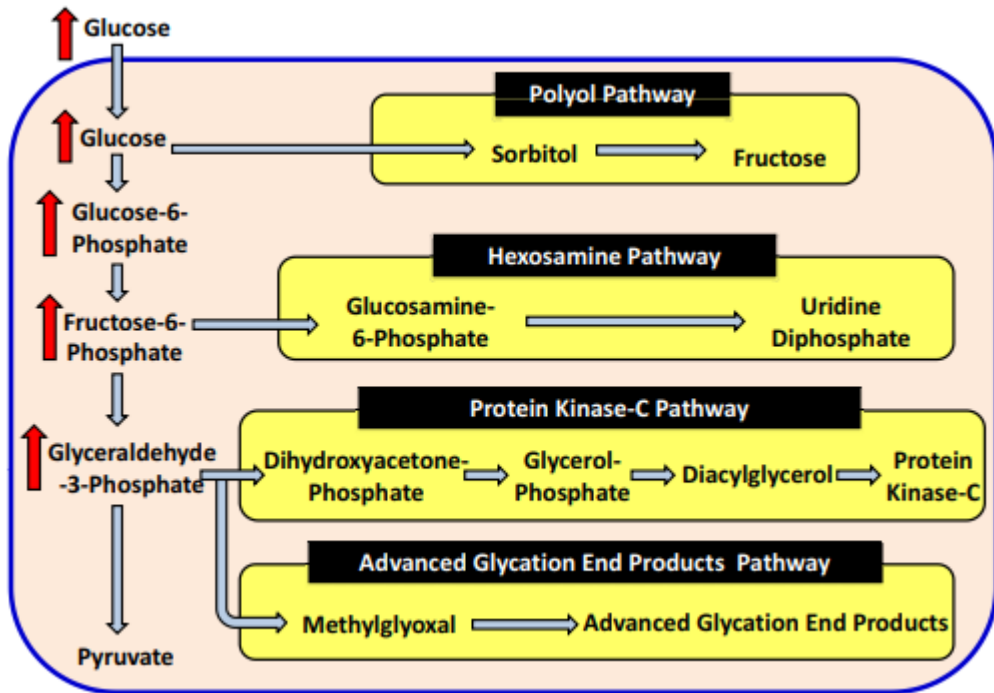
c. Aktivasi protein kinase C (PKC)

Lingkungan yang hiperglikemik merangsang peningkatan aktivitas PKC- β 2 di sel endotelial ginjal untuk memproduksi prostaglandin E2 dan tromboksan A2, substansi yang mengatur permeabilitas dan respon terhadap angiotensin II sel vaskuler. Aktivasi PKC juga mempengaruhi akumulasi protein matriks mikrovaskuler di sel mesangial. Kondisi ini disebabkan oleh inhibisi terhadap produksi NO. (Lotfy *et al.*, 2016)

d. Advanced glycation end products (AGEs)

Pada diabetes, protein yang terglisosilasi secara nonenzimatik akan berubah menjadi produk irreversibel yaitu AGEs. Kemudian AGEs akan berikatan dengan reseptor AGEs pada sel mesangial dan menyebabkan kerusakan jaringan.(Lotfy *et al.*, 2016)

Hiperglikemia menyebabkan beberapa jalur sinyal metabolik yang dapat berujung pada inflamasi, sekresi sitokin, kematian sel dan komplikasi diabetes. Selain itu, hiperglikemia ditemukan dapat mengaktifkan beberapa rute metabolik yang melibatkan *diacylglycerol* (DAG) – protein kinase C (PKC) dan NADPH-oksidadase yang menyebabkan timbulnya *Reactive Oxygen Species* (ROS). Proses *signaling* ini mendapatkan perhatian untuk kontrol dari angiogenesis, stres oksidatif akibat ROS dan kematian selular. Saat ini ROS ditemukan diinduksi oleh hiperglikemia pada pasien diabetes melalui berbagai enzim pada respirasi di mitokondria, *xanthine oxidases*,



Gambar 6. Alur yang menunjukkan hubungan hiperglikemia dengan komplikasi diabetes. (Lotfy et al., 2016)

c. Stress Oksidatif Pada Hiperglikemia

Hiperglikemia dapat menyebabkan peningkatan produksi radikal bebas. Produksi massal radikal bebas yang melebihi antioksidan enzimatis akan menyebabkan stres oksidatif. Munculnya stres oksidatif pada pasien diabetes dapat bersifat endogen atau eksogen. Beberapa pemicu stres oksidatif endogen adalah keturunan, usia, dan fosforilasi oksidatif. Pada saat yang sama, pemicu eksternal dari stres oksidatif adalah aktivitas fisik yang berlebihan, kondisi patologis, asupan makanan yang tidak seimbang, polusi, dan sinar ultraviolet. Radikal bebas endogen merupakan hasil metabolisme molekuler dalam tubuh yang bersifat agresif seperti oksidan dan dapat menarik elektron di sekitarnya. Setiap radikal bebas adalah oksidan, tetapi setiap oksidan belum tentu merupakan radikal bebas. Oksidan adalah senyawa yang menerima elektron atau senyawa yang dapat menarik elektron, sedangkan radikal bebas adalah molekul dengan satu atau lebih elektron tidak berpasangan. Molekul ini sangat reaktif dan akan menyerang molekul stabil di dekatnya secara berantai sehingga menjadi radikal bebas. (Situmorang, Utara and Utara, 2020)

Radikal bebas terdiri dari *reactive oxygen species* (ROS) yang terdiri dari ion superoksida (O_2^-), hidrogen peroksida (H_2O_2), radikal bebas hidroksil (OH^-), dan radikal peroksida (OOH^-). Sedangkan *reactive nitrogen species* (RNS) adalah *nitric oxide* (NO), *nitrous oxide* (N_2O), *peroxynitrite* (NO_3^-), *nitroxyl anion* (HNO) dan *peroxynitrous acid* (HNO_3^-).

Reactive Oxygen Species (ROS) adalah radikal bebas yang berupa oksigen dan turunannya yang sangat reaktif. Radikal bebas tersebut dapat menyebabkan kerusakan oksidatif terhadap molekul protein, DNA, lemak membran sel, dan komponen sel atau jaringan yang lain, oleh karena itu *Reactive Oxygen Species* (ROS) memiliki satu atau lebih atom yang

tidak berpasangan. *Reactive Oxygen Species* (ROS) dihasilkan pada saat terjadinya metabolisme oksidatif dalam tubuh seperti proses oksidasi makanan menjadi energi (Schieber M & Chandel NS; 2014)

Reactive Oxygen Species (ROS) merupakan kelompok radikal bebas yang paling penting dihasilkan oleh tubuh. Molekul oksigen (dioksigen) memiliki konfigurasi elektronik yang unik dan itu sendiri merupakan radikal. Penambahan satu electron untuk membentuk dioksigen anion superoksida radikal ($O_2^{\bullet-}$). Superoksida anion, yang terbentuk baik melalui proses metabolisme atau aktivasi oksigen oleh radiasi fisik, dianggap sebagai ROS primer yang selanjutnya dapat berinteraksi dengan molekul lain untuk menghasilkan ROS sekunder, baik secara langsung maupun melalui proses enzimatik atau yang dikatalisis logam (Valko et al., 2007 & Anuj et al., 2016).

d. Malondialdehyde (MDA)

Malondialdehid merupakan metabolit hasil peroksidasi lipid oleh radikal bebas dengan rumus $C_3H_4O_2$. Malondialdehyde dapat dijadikan menjadi salah satu indikator yang paling sering digunakan pada peroksidasi lemak. Sanchez (2008) memperkuat pernyataan tersebut dengan menyatakan bahwa mediator MDA merupakan suatu produk akhir peroksidasi lemak yang digunakan sebagai biomarker biologis peroksidasi lemak serta dapat menggambarkan derajat stres oksidatif. Kerusakan sel organ terjadi pada asam lemak tak jenuh fosfolipid membran sel, sehingga terbentuk peroksida lipid. Pada akhir rangkaian degradasi peroksida lipid akan menghasilkan etana, pentana dan MDA. Malondialdehyde ini dapat dijadikan sebagai indikator peningkatan peroksida lipid yang terbentuk akibat radikal bebas.

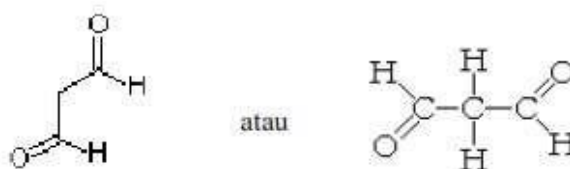
Kerusakan oksidatif pada senyawa lipid terjadi ketika senyawa radikal bebas bereaksi dengan senyawa *polyunsaturated fatty acid* (PUFA). Lipid membran bilayer diketahui merupakan campuran fosfolipid dan glikolipid yang berikatan dengan asam lemak pada C1 dan C2 rantai

gliserol. Tingkat maupun jenis reaksi oksidasi pada berbagai asam lemak akan berlainan. Perbedaan ini sangat bergantung pada jumlah dan posisi ikatan rangkap pada rantai asam lemaknya (Muchtadi 2013).

Peroksidasi lipid merupakan inisiasi reaksi berantai oleh radikal hidrogen atau oksigen yang menyebabkan teroksidasinya PUFA. PUFA lebih rentan terhadap reaksi radikal bebas dibandingkan asam lemak jenuh. Jembatan metilen yang dimiliki PUFA merupakan sasaran utama radikal bebas yang akan membentuk radikal alkil, peroksil, dan alkoksil. Bentuk produk oksidasi lipid yang banyak ditemukan dalam cairan biologis antara lain diena terkonjugasi dalam plasma, hidroperoksida dalam plasma, LDL teroksidasi dalam plasma, aldehid dalam plasma seperti TBARs, MDA dan 4- hidroksinoneal. (Situmorang, Utara and Utara, 2020)

Kadar MDA dapat digunakan sebagai biomarker kerusakan membran sel. Membran sel terutama tersusun atas asam lemak tidak jenuh ganda. Asam lemak tidak jenuh ganda tersebut lebih rentan terhadap radikal bebas dibandingkan dengan asam lemak jenuh. Oksidasi asam lemak tidak jenuh ganda akan menghasilkan sekitar 82% MDA sehingga MDA digunakan secara luas sebagai biomarker kerusakan membran sel. (Situmorang, Utara and Utara, 2020)

MDA dapat bereaksi dengan komponen nukleofilik atau elektrofilik. Aktivitas non spesifiknya, MDA dapat berikatan dengan berbagai molekul biologis seperti protein, asam nukleat dan aminofosfolipid secara kovalen (Muchtadi 2013). Efek negatif senyawa radikal maupun metabolit elektrofilik dapat diredam oleh antioksidan, baik antioksidan zat gizi maupun antioksidan non gizi. Oleh karena itu, tinggi rendahnya kadar MDA sangat bergantung pada status antioksidan dalam tubuh seseorang. (Situmorang, Utara and Utara, 2020)



Gambar 7. Struktur kimia MDA (Situmorang, Utara and Utara, 2020)

Malondialdehyde (MDA) dapat terbentuk apabila radikal bebas hidroksil seperti Reactive Oxygen Species (ROS) bereaksi dengan komponen asam lemak dari membran sel sehingga terjadi reaksi berantai yang dikenal dengan peroksidasi lemak. Peroksidasi lemak tersebut akan menyebabkan terputusnya rantai asam lemak menjadi berbagai senyawa toksik dan menyebabkan kerusakan pada membran sel.

e. Tikus Wistar

Tikus Wistar dengan nama latin *Rattus norvegicus* merupakan tikus yang ada di alam dan banyak digunakan pada eksperimen laboratorium dan dianggap sebagai mamalia pertama yang dilakukan domestikasi untuk keperluan penelitian. Secara umum, tikus penelitian dibagi menjadi 2 kelompok yaitu *inbred* dan *outbred*. Jenis *outbred* lebih banyak digunakan untuk penelitian secara umum, sementara jenis *inbred* merupakan jenis yang lebih baik digunakan pada studi genetik dan karakteristik fenotip. Tikus Wistar merupakan Tikus yang dikembangkan oleh The Wistar Institute, Philadelphia, Pennsylvania, USA tahun 1906 dengan warna bulu putih dan jenis *outbred*. (Modlinska and Pisula, 2020) Tikus Wistar dan Sprague-Dawley (SD) merupakan tikus standar untuk tipe eksperimen yang berhubungan dengan diet karena mudah menjadi obesitas dan terjadi resistensi insulin yang diinduksi dengan diet. (Buettner, Schölmerich and Bollheimer, 2007)

Sebagai hewan percobaan, data biologis tikus penting dalam membantu menyeragamkan hasil penelitian dunia medis. Berikut ini terdapat data biologis tikus putih (*Rattus sp.*), yaitu diantaranya:

Konsumsi pakan perhari	: 5 gram/100 gram BB
Konsumsi air minum perhari	: 8-11 mL/ 100 gram BB

Diet Protein	: 12 %
Ekskresi Urin Perhari	: 5,5 mL/ 100 gram BB
Lama hidup	: 2,5-3 tahun
Bobot badan dewasa jantan	: 300-400 gram
Bobot badan dewasa betina	: 250-300 gram
Bobot lahir	: 5-6 gram
Siklus estrus	: 21 hari
Rasio Kawin	: 1 jantan dengan 3 atau 4 betina
Jumlah kromosom	: 42
Suhu rektal	: 37,5 ⁰ C
Laju respirasi	: 87 x/menit
Denyut jantung	: 300-500x/ menit

Proses induksi diabetes melitus pada tikus Wistar dapat dilakukan dengan metode pemberian Streptozocin atau Alloxan.

f. Alloxan

Alloxan merupakan senyawa dengan nama kimia 5,5-dihydroxyl pyrimidine-2,4,6-trione, sebuah derivat dari urea, bersifat karsinogenik dan analog sitotoksik glukosa. Penginduksian diabetes dengan alloxan akan membuat sebuah *insulin-dependent diabetes mellitus* yang umumnya dilakukan pada hewan coba seperti kelinci, tikus, mencit, monyet, kucing dan anjing. Dosis yang paling umum digunakan adalah 100 mg/kgBB secara intraperitoneum. Dua efek patologis yang ditimbulkan dari alloxan adalah inhibisi selektif dari sekresi insulin yang distimulasi oleh glukosa (dengan penghambatan spesifik terhadap glukokinase) dan adanya nekrosis selektif pada sel beta pankreas akibat pembentukan ROS. Alloxan memiliki karakteristik kimia yang menyerupai glukosa dan merusak sel beta pankreas dengan cara masuk sel beta pankreas melalui GLUT2. Namun di samping itu, alloxan juga dapat masuk menyerupai glukosa melalui transporter lain selain GLUT2 sehingga dapat

mengakibatkan efek toksik sistemik.(Ighodaro, Adeosun and Akinloye, 2017)

Aloksan menginduksi diabetes dengan adanya ketosis, toksisitas *Reactive Oxygen Species*, dan tingginya angka mortalitas. (Ighodaro, Adeosun and Akinloye, 2017) Pada beberapa jam paska pemberian alloxan, dapat terjadi peningkatan insulin yang diikuti dengan hipoglikemia yang dapat berujung pada komplikasi dan kematian. Selain itu, reversibilitas menjadi normoglikemi lebih cepat dicapai pada diabetes yang diinduksi oleh alloxan. (Radenković, Stojanović and Prostran, 2016)

g. Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia calabura*)

Muntingia calabura L. atau dikenal secara lokal dengan Kersen (Makassar), atau Talok (Jawa), atau Kerukup Siam (Malaysia) merupakan tanaman herbal pengobatan yang saat ini sedang banyak diteliti dalam efeknya sebagai antidiabetik, antinosiseptif, antiulkus dan antiinflamasi. Tanaman ini berasal dari Meksiko Selatan, namun banyak ditemukan juga di Asia Tenggara. (Mahmood *et al.*, 2014) Tanaman ini merupakan pohon yang dapat tumbuh cepat dengan ketinggian sekitar 7.5 – 12 meter. Daunnya abadi-hijau dengan ukuran sekitar 5 – 12.5 cm panjangnya dengan sisinya bergerigi tidak teratur. Daun Kersen (*Muntingia calabura*) banyak digunakan secara tradisional untuk penyakit infeksi dan non-infeksi. (Mahmood *et al.*, 2014)



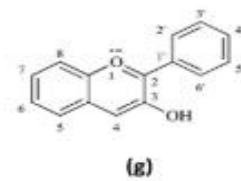
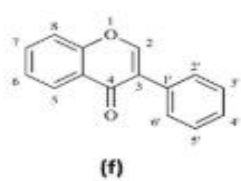
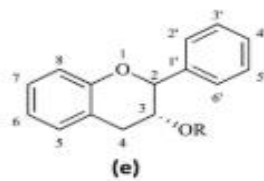
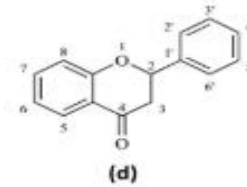
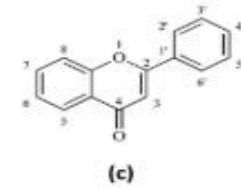
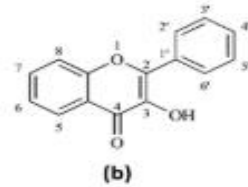
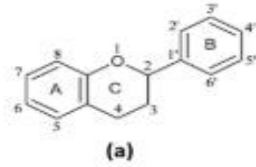
Gambar 8. Tanaman *Muntingia calabura* (Kersen). a. Pohon; b. Daun; c. Bunga; d. Buah (Mahmood et al., 2014)

Dalam sistematika (taksonomi) tumbuhan, tanaman kersen diklasifikasikan sebagai berikut. (Sari,2012)

Kingdom : *Plantae* (tumbuhan)
Sub kingdom : *Tracheobionta* (berpembuluh)
Super divisi : *Spermatophyta* (berbiji)
Divisi : *Magnoliophyta* (berbunga)
Kelas : *Magnoliopsida* (berkeping dua / dikotil)
Sub kelas : *Dilleniidae*
Bangsa : *Malvales* (Columniferae)
Suku : *Elaeocarpaceae*
Marga : *Muntingia*

G.

say
me
dal
yar
dip
Wt
(M



dengan tanaman lain seperti *Syzygium cumini* (Jambiang), *Ocimum basilicum* (Selasih) dan *Eleutherine bulbosa* (Bawang Dayak). (Haerani, Chaerunisa and Subarnas, 2019)

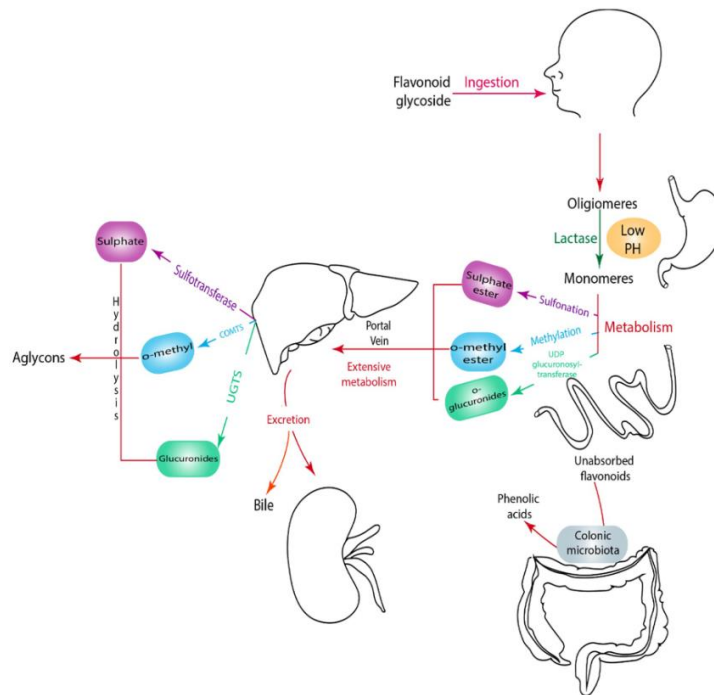
- Flavonoid

Flavonoid mewakili kelas polifenol terbesar, yang merupakan senyawa bioaktif turunan tumbuhan paling melimpah. Struktur kimia flavonoid memiliki struktur C6 – C3 – C6 yang khas. Secara khusus, terdiri dari dua cincin aromatik (juga disebut cincin A dan B) yang dihubungkan oleh rantai tiga karbon, menghasilkan heterosiklus teroksigenasi (cincin C). (Farzaei *et al.*, 2019) Berdasarkan struktur heterosiklusnya, Flavonoid, dibagi dalam subclass yang berbeda: flavonol (quercetin dan kaempferol), flavon (luteolin dan apigenin), flavanol (katekin dan proantosianidin), antosianidin, flavanon (naringenin dan hesperetin), dan isoflavon (genistein dan daidzein), banyak terdapat di sebagian besar tanaman (Gambar). (Peluso, Raguzzini and Serafini, 2013)

d,
id
al
in
1-
id
in
in

Gambar 9. Struktur Kimia Flavonoid. Struktur dari (a) rangka flavonoid dasar; (b) flavonols; (c) flavones; (d) flavanones; (e) flavanols; (f) isoflavones and (g) anthocyanidins. (Leyva-López et al., 2016)

Flavonoid terkandung dalam daun Kersen ditemukan banyak memiliki manfaat, salah satunya sebagai antidiabetik. Secara umum, glikosida dari flavonoid memasuki badan melalui oral dan dicerna secara enzimatik pada lambung sehingga memecah flavonoid menjadi molekul yang lebih sederhana. Pada usus kecil, konjugasi flavonoid terjadi saat beberapa reaksi terjadi seperti sulfasi dan metilasi, membuat adanya *o-glucoronides*, *o-methyl ester*, dan *sulfate ester*. Konjugasi kedua dari flavonoid terjadi di hepar untuk memproduksi turunan sulfat dan glukoronida yang dapat diekskresikan pada empedu dan urin. Flavonoid yang tidak diserap tubuh akan masuk ke kolon untuk dilakukan hidrolisis dan difermentasi menjadi komponen molekular yang bisa diserap. (Al-Ishaq *et al.*, 2019)



Gambar 10. Metabolisme Flavonoid pada Tubuh Manusia
(Al-Ishaq et al., 2019)

- Alkaloid

Alkaloid merupakan metabolit sekunder terbesar yang banyak ditemukan pada tumbuhan tingkat tinggi dan mempunyai susunan basa nitrogen, yaitu satu atau 2 atom nitrogen. Alkaloid sering beracun bagi manusia dan mempunyai efek fisiologis yang menonjol, sehingga sering digunakan untuk pengobatan. Alkaloid dibentuk berdasarkan prinsip pembentukan campuran dan terbagi menjadi 3 bagian, yaitu elemen yang mengandung N terlibat pada pembentukan alkaloid, elemen tanpa N yang ditemukan dalam molekul alkaloid dan reaksi yang terjadi untuk pengikatan khas elemen-elemen pada alkaloid (Harborne, 1987).

Alkaloid tidak mempunyai tata nama sistematis, oleh karena itu, suatu alkaloid dinyatakan dengan nama trivial yang berakhiran –in. Fungsi alkaloid dalam tumbuhan belum diketahui secara pasti. Namun alkaloid berfungsi sebagai pengatur tumbuh atau penghalau dan

penarik serangga. Alkaloid merupakan kelompok senyawa yang mengandung nitrogen dalam bentuk gugus fungsi amin. Alkaloid merupakan golongan zat tumbuhan sekunder yang besar. Pada umumnya, alkaloid mencakup senyawa yang bersifat basa yang mengandung satu atau lebih atom N sebagai bagian dalam surem siklik. Alkaloid berperan sebagai obat antinyeri, antiparasit, anestesi local dan antioksidan. (Harborne, 1987 & Soni et al., 2014).

- Saponin

Saponin merupakan glikosida alami yang terikat dengan steroid alkaloid atau triterpena. Saponin mempunyai aktivitas farmakologi yang cukup luas seperti imunomodulator, antitumor, antiinflamasi, antivirus, antijamur, efek hipoglikemik, dan efek hipokolesterol. Saponin juga mempunyai sifat yang beragam seperti terasa manis, pahit, dapat berbentuk buih, dapat menstabilkan emulsi, dan dapat menyebabkan haemolisis (Robinson, 1995)

- Tanin

Tanin merupakan senyawa aktif metabolit sekunder yang diketahui mempunyai beberapa khasiat yaitu sebagai astringen, anti diare, anti bakteri dan antioksidan. Tanin merupakan komponen zat organik yang sangat kompleks, terdiri dari senyawa fenolik yang sukar dipisahkan dan sukar mengkristal, mengendapkan protein dari larutannya dan bersenyawa dengan protein tersebut (Desmiaty et al., 2008). Tanin dibagi menjadi dua kelompok yaitu tanin terhidrolisis dan tanin terkondensasi. Tanin memiliki peranan biologis yang kompleks mulai dari pengendap protein hingga pengkhelet logam. Tanin juga dapat berfungsi sebagai antioksidan biologis (Hagerman, 2002).

- Polifenol

Polifenol memiliki tanda khas yakni memiliki banyak gugus hidroksil dalam molekulnya. Zat ini juga dikenal dengan nama *soluble tanin*, merupakan metabolit sekunder yang terdapat dalam daun, biji dan buah dari tumbuhan tingkat tinggi yang bersifat antioksidan kuat.

Polifenol secara alami dapat ditemukan dalam sayuran, buah, kacang, minyak zaitun, dan minuman (Nawaekasari, 2012).

G.2. Manfaat Daun Kersen

Kersen merupakan salah satu jenis dari marga *Muntingia* yang tumbuh selalu hijau sepanjang tahun. Tumbuhan ini kaya senyawa flavonoid dengan jenis flavon, flavonon, flavan dan biflavon sebagai kandungan yang penting. Salah satu manfaat dari kandungan flavonoid adalah sebagai antioksidan dan berkhasiat mengobati penyakit seperti diabetes, asam urat, kolesterol tinggi, dll.. Aktivitasnya telah banyak diteliti bahwa flavonoid memiliki kemampuan untuk mengubah atau mereduksi radikal bebas dan juga sebagai anti radikal bebas. Selain itu juga memiliki kemampuan prooksidan tergantung dari konsentrasi dan sumber radikal bebasnya. Flavonoid berguna sebagai antioksidan melawan radikal bebas tetapi dapat juga berperan sebagai prooksidan jika digunakan pada logam transisi. (Binawati & Amillah, 2013)

h. Efek Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia calabura*) terhadap kadar *Malondialdehyde* (MDA)

Flavonoid dapat menurunkan kadar glukosa darah dengan kemampuannya sebagai zat antioksidan. Flavonoid bersifat protektif terhadap kerusakan sel β sebagai penghasil insulin serta dapat meningkatkan sensitivitas insulin. Antioksidan dapat menekan apoptosis sel beta tanpa mengubah proliferasi dari sel beta pankreas. Antioksidan dapat mengikat radikal bebas yang telah dibuktikan dalam penelitian ruhe et al., sehingga dapat mengurangi resistensi insulin. Antioksidan dapat menurunkan Reactive Oxygen Spesies (ROS). Dalam pembentukan ROS, oksigen akan berikatan dengan elektron bebas yang keluar karena bocornya rantai elektron. Reaksi antara oksigen dan elektron bebas inilah yang menghasilkan ROS dalam mitokondria. Antioksidan pada flavonoid

dapat menyumbangkan atom hidrogennya. Flavonoid akan teroksidasi dan berikatan dengan radikal bebas sehingga radikal bebas menjadi senyawa yang lebih stabil. (Panche, Diwan and Chandra, 2016)

Kegunaan flavonoid dapat mencegah jejas akibat radikal bebas dalam beberapa cara. Salah satunya dengan membersihkan radikal bebas secara langsung. Flavonoid akan teroksidasi oleh radikal bebas sehingga menjadikan radikal lebih stabil dan kurang reaktif. Dengan kata lain flavonoid menstabilkan ROS dan bereaksi dengan senyawa radikal yang reaktif.(Panche, Diwan and Chandra, 2016)

Flavonoid diketahui bertindak sebagai penangkal radikal hidroksi dan superhidroksi dengan demikian melindungi lipid membran sel β pankreas terhadap reaksi yang merusak. Selain itu flavonoid juga diketahui dapat mengurangi peroksidasi lipid dan mengembalikan sensitivitas reseptor insulin pada sel. Kondisi tersebut menyebabkan penurunan kadar glukosa darah.(Coskun *et al.*, 2005)

Senyawa polifenol terutama flavonoid diduga berperan dalam penghambatan peroksidasi lipid karena senyawa tersebut memiliki kemampuan menangkap radikal bebas. Flavonoid mendonasikan sebuah atom (H) dari gugus hidroksil (OH) fenolik pada saat bereaksi dengan radikal bebas.(Farzaei *et al.*, 2019)

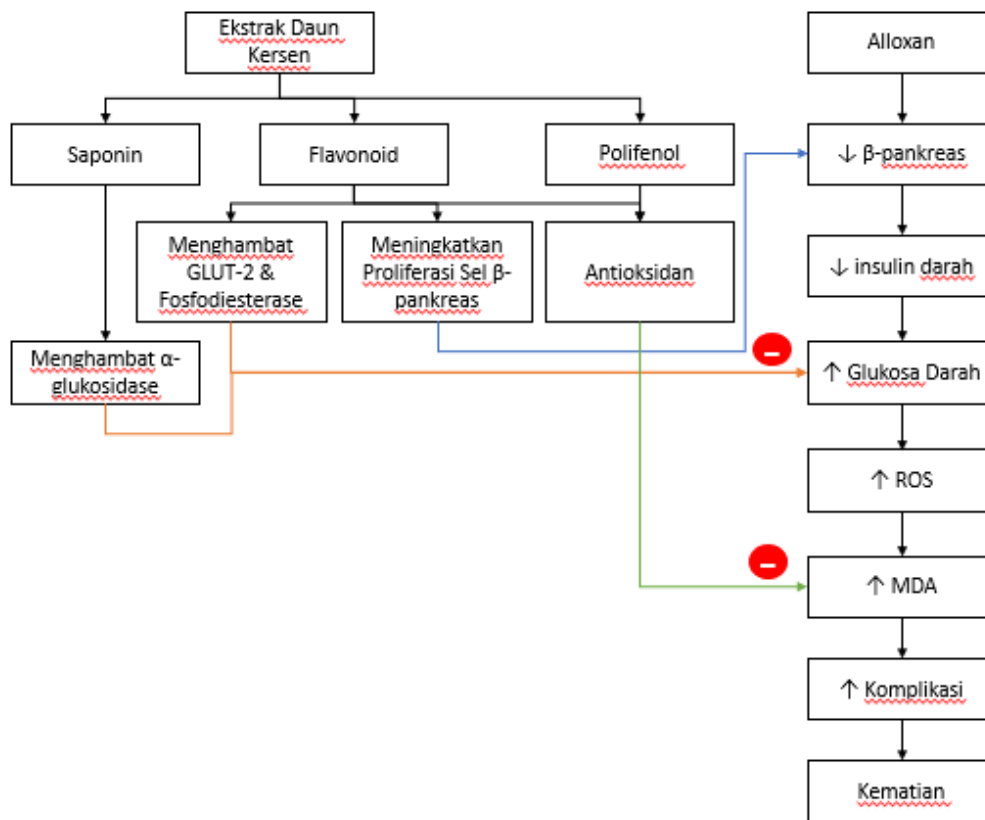
Kemampuan flavonoid sebagai antioksidan disebabkan karena flavonoid bertindak sebagai scavenger radikal bebas. Berdasarkan struktur kimianya, flavonoid bertindak sebagai scavenger radikal bebas. Terjadi abstraksi atom hidrogen sebagai radikal bebas ($R\cdot$) sehingga dapat menghasilkan radikal fenoksil flavonoid ($FIO\cdot$) yang memiliki reaktifitas lebih rendah. Radikal fenoksil flavonoid ($FIO\cdot$) dapat diserang kembali sehingga terbentuk fenoksil flavonoid ($FIO\cdot$) kedua. Radikal fenoksil flavonoid ($FIO\cdot$) memiliki ikatan rangkap terkonjugasi sehingga dapat menstabilkan strukturnya dengan delokalisasi elektron ataupun resonansi untuk menghilangkan efek radikal bebas sehingga pada akhirnya menurunkan kadar MDA.(Panche, Diwan and Chandra, 2016)

Pemberian antioksidan terbukti dapat menurunkan kadar MDA. Antioksidan dapat menurunkan MDA dengan cara langsung dan tidak langsung, secara langsung yaitu dengan cara menangkap ROS dan mekanisme tidak langsung dengan menginduksi enzim antioksidan, menghambat enzim prooksidan, dan menghasilkan enzim detoksifikasi fase II dan enzim antioksidan. (Situmorang, Utara and Utara, 2020)

BAB III

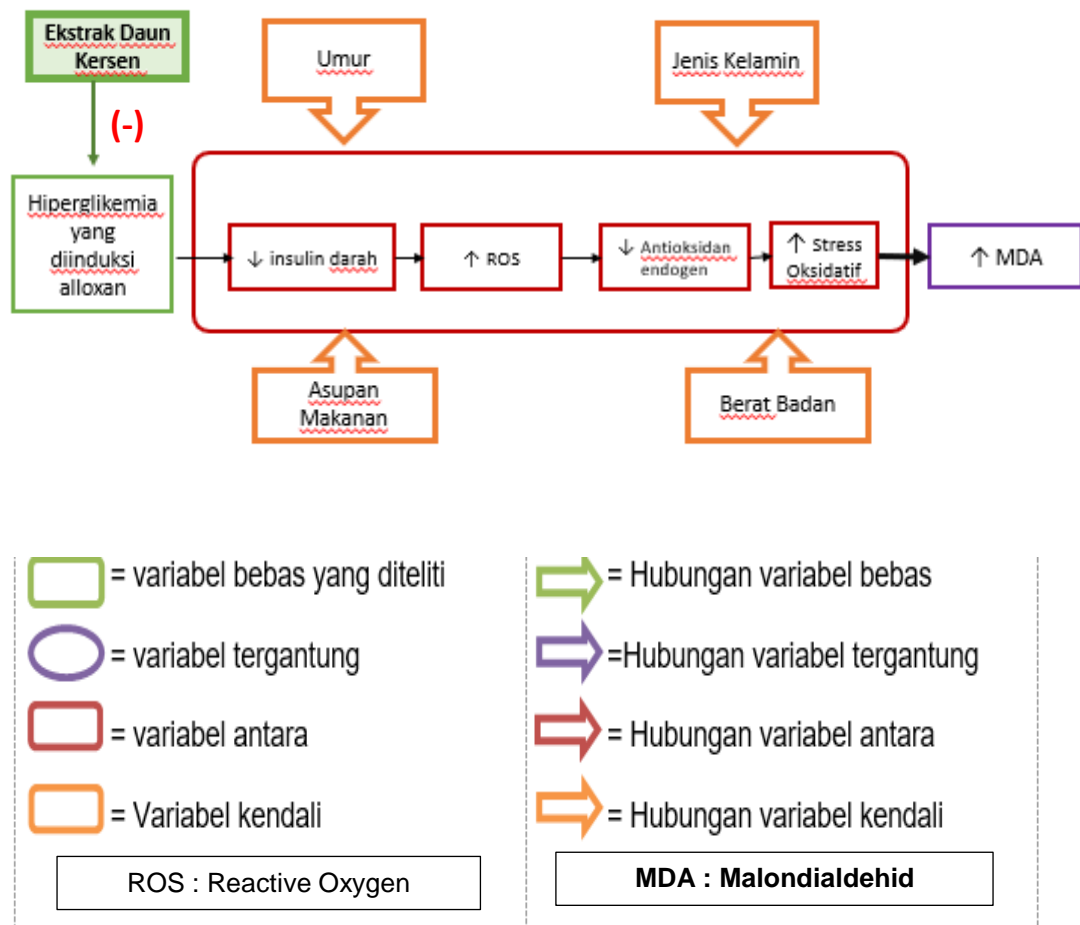
KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP PENELITIAN

A. Kerangka Teori



Gambar 11. Kerangka Teori

B. Kerangka Konsep



Gambar 12. Kerangka Konsep