

KARYA AKHIR

**PENGARUH EKSTRAK DAUN KERSEN (*Muntingia calabura L.*)
TERHADAP GLUKOSA DAN INSULIN TIKUS WISTAR
HIPERGLIKEMIA YANG DIINDUKSI ALLOXAN**

***THE EFFECT OF KERSEN LEAVES EXTRACT (*Muntingia calabura L.*)
IN BLOOD GLUCOSE AND INSULIN OF ALLOXAN-INDUCED
HYPERGLYCEMIC WISTAR RATS.***

NATHANIA SHERYL SUTISNA (C175191001)



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

2022

HAMALAN PENGESAHAN

HALAMAN PENGESAHAN KARYA AKHIR

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS TERPADU FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN

**Pengaruh Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia calabura L.*) terhadap Glukosa Darah dan
Insulin Tikus Wistar Hiperglikemia yang Diinduksi Alloxan**

Disetujui untuk diseminarkan:

Nama : dr. Nathania Sheryl Sutisna

Nomor Pokok : C175191001

Hari/Tanggal : Senin, 25 April 2022

Tempat : Ruang Pertemuan Gizi Klinik Lantai 5 RSP Unhas

Pembimbing I



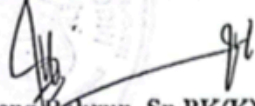
Prof. Dr. dr. Nurpudji A. Taslim, MPH, Sp.GK(K)

Pembimbing II



dr. Agussalim Bakhari, M.Med, Ph.D, Sp.GK(K)

Mengetahui,
Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis
Fakultas Kedokteran UNHAS



dr. Uleng Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D
NIP 19680518 199802 2 001

LEMBAR PENGESAHAN KARYA AKHIR

PENGARUH EKSTRAK DAUN KERSEN (*Muntingia calabura L.*) TERHADAP GLUKOSA DAN INSULIN TIKUS WISTAR HIPERGLIKEMIA YANG DIINDUKSI ALLOXAN

Disusun dan diajukan oleh:

Nathania Sheryl Sutisna
Nomor Pokok: C175191001

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:

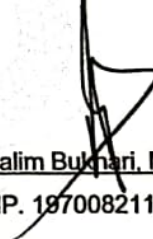
Pembimbing I



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

NIP. 195610201985032001

Pembimbing II



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

NIP. 197008211999031001

Ketua Program Studi,



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

NIP. 195610201985032001

Dekan Fakultas Kedokteran,



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

NIP. 196805301996032001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Nathania Sheryl Sutisna

No. Stambuk : C175191001

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,



Nathania S. Sutisna

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 antihiperqlikemia. Kersen sebagai salah satu tanaman lokal Indonesia sedang diteliti efeknya untuk pengobatan alternatif Diabetes Mellitus. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi sebuah batu loncatan untuk memahami lebih dalam efek kerja daun Kersen dalam hiperqlikemia.

Dalam kesempatan ini penulis dengan tulus menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada: Prof. Dr. dr. Nurpudji A. Taslim, MPH, Sp.GK(K) sebagai ketua Komisi Penasehat sekaligus Penasihat Akademik, dan dr. Agussalim Bukhari, M.Med, Ph.D, Sp.GK(K) 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. Suryani As'ad, M. Sc, Sp.GK(K), Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK, 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 dr. Aminuddin, M.Nut&Diet, Ph.D, Sp.GK sebagai Kepala Departemen Gizi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin beserta seluruh staf pengajar (*supervisor*) atas bimbingannya selama penulis menjalani pendidikan.

Orang tua saya terkasih, Andre Sutisna dan Swatianty Sanjoto atas kasih, dukungan serta doa yang tiada henti dan tak ternilai bagi penulis selama mengikuti pendidikan. Suami saya tercinta dr. Ivan Kurniadi Wijaya, B.MedSci(hons), Sp.DV yang dengan penuh kesabaran senantiasa mendoakan dan mendukung penulis dalam menjalani pendidikan dan menyelesaikan tesis ini.

Rekan penelitian saya dr. Fitri Tyas, 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,

Nathania S. Sutisna

ABSTRAK

NATHANIA S. SUTISNA, *Pengaruh Ekstrak Daun Kersen (Muntingia Calabura L.) terhadap Glukosa dan Insulin Tikus Wistar Hiperglikemia yang Diinduksi Alloxan (dibimbing oleh Nurpudji A. Taslim dan Agussallim Bukhari).*

Daun Kersen (*Muntingia Calabura L.*) banyak ditemukan di Indonesia dan diketahui memiliki efek antihiperglikemia karena memiliki *flavonoid* dan kapasitas antioksidan yang tinggi. Penelitian ini bertujuan meneliti efek dari ekstrak Daun Kersen terhadap glukosa dan insulin darah dari tikus wistar hiperglikemia. Penelitian ini merupakan penelitian hewan dengan menggunakan empat tikus wistar jantan dewasa yang terbagi menjadi empat kelompok. *Alloxan* (100 mg/kg BB) digunakan sebagai agen hiperglikemia pada kelompok K-2, K-3, dan K-4. Ekstrak Daun Kersen (500 mg/kg BB) diberikan kepada kelompok K-3 selama tujuh hari sebelum diberikan *alloxan* dan kelompok K-3 dan K-4 selama tujuh hari setelah kondisi hiperglikemia tercapai. Pada akhir penelitian, dari seluruh kelompok yang diberikan *alloxan*, hanya K-3 yang mencapai glukosa darah normal (< 200 mg/dl) dan yang lain tetap hiperglikemia. Kadar insulin pada kelompok K-3 pada hari terakhir (hari ke-17) menjadi yang tertinggi di antara semua kelompok dan hanya signifikan terhadap kelompok K-1 (kontrol) (Mediasi 16.77 vs 12.00 μ U/ml; $p = 0.02$). Jadi, Daun Kersen berpotensi memiliki efek preventif antihiperglikemia, kemungkinan karena peningkatan insulin dan berujung pada penurunan glukosa darah.

Kata kunci: *muntingia calabura*, hiperglikemia, ekstrak daun



ABSTRACT

NATHANIA S. SUTISNA. *The Effect of Kersen Leaves Extract (Muntingia Calabura L.) on Blood Glucose and Insulin of Alloxan-induced Hyperglycaemic Wistar Rats* (supervised by Nurpudji A. Taslim and Agussalim Bukhari)

Kersen leaves (*Muntingia calabura* L.) is commonly found in Indonesia and known to have anti-hyperglycemia effect due to its high flavonoid and antioxidative capacity. This study aims to examine the effect of its extract on blood glucose and insulin in hyperglycaemic wistar rats. An animal experiment was conducted by using 44 male adult wistar rats (*Rattus norvegicus*) divided into four groups. Alloxan (100 mg/kg body weight) was used as a hyperglycaemic agent in group K-2, K-3, and K-4. Kersen leaves extract (500 mg/kg body weight) were administered to K-3 group seven days prior to alloxan administration and to K-3 and K-4 groups seven days after hyperglycaemic condition was achieved. At the end of our study, among alloxan-induced groups, only K-3 achieves normal blood glucose (< 200 mg/dL), and the others are still hyperglycaemia. The insulin level in K-3 group on the last day (day-17) is the highest among all groups, but it is significant only to K-1 group (control group) (Median 16.77 vs 12.00 μ U/mL; $p = 0.02$). Kersen leaves has a potential preventive antihyperglycemic effect, probably by increasing insulin level and eventually leads to lower blood glucose.

Keywords: *Muntingia calabura*, hyperglycaemic, leaves extract



DAFTAR ISI

HAMALAN PENGESAHAN.....	i
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS.....	iii
PRAKATA	iv
ABSTRAK	vi
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR SINGKATAN.....	xi
BAB I PENDAHULUAN.....	12
A. Latar Belakang.....	12
B. Rumusan Masalah	13
C. Tujuan Penelitian	13
D. Manfaat Penelitian	14
E. Hipotesis Penelitian	15
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	16
2.1 Hiperglikemia.....	16
2.2 Glukosa Darah	21
2.3 Insulin	22
2.4 Tikus Wistar.....	23
2.5 Ekstrak Daun Kersen (<i>Muntingia calabura</i>)	25
2.6 Efek Ekstrak Daun Kersen (<i>Muntingia calabura</i>) terhadap Glukosa Darah.....	29
2.7 Efek Ekstrak Daun Kersen (<i>Muntingia calabura</i>) terhadap Insulin..	30
2.8 Efek Daun Kersen (<i>Muntingia calabura</i>) sebagai Agen Preventif pada Hiperglikemia.....	31
BAB III KERANGKA PENELITIAN.....	33
A. Kerangka Teori	33
B. Kerangka Konsep	33
BAB IV METODE PENELITIAN.....	34
A. Rancangan Penelitian.....	34

B. Alur Penelitian.....	35
B.1 Alur Penelitian.....	35
C. Tempat dan Waktu Penelitian.....	36
D. Sampel Penelitian.....	36
E. Perkiraan Besar Sampel.....	36
F. Kriteria Sampel.....	37
G. Alat Penelitian.....	37
H. Prosedur Penelitian	38
I. Izin Penelitian dan <i>Ethical Clearance</i>	40
J. Identifikasi Variabel	40
K. Definisi Operasional.....	40
L. Rencana Manajemen dan Analisis Data	41
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN	42
A. Glukosa Darah Sewaktu	43
B. Insulin.....	47
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	51
A. Kesimpulan	51
B. Saran	51
REFERENSI	52

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Karakteristik Dasar Kadar Insulin dan Glukosa Darah	42
Tabel 2. Nilai Glukosa Darah Sewaktu dalam Setiap Sub-kelompok.....	43
Tabel 3. Nilai Glukosa Darah Sewaktu pada Kelompok K-3	43
Tabel 4. Perbandingan Glukosa Darah Sewaktu dalam Setiap Kelompok	44
Tabel 5. Perbandingan antar Kelompok pada Hari-10 dan Hari-17 paska Pemberian Alloxan (Glukosa Darah Sewaktu).....	45
Tabel 6. Nilai Insulin dalam Setiap Sub-kelompok	47
Tabel 7. Nilai Insulin pada Kelompok K-3.....	47
Tabel 8. Perbandingan Insulin dalam Setiap Kelompok.....	48
Tabel 9. Perbandingan antar Kelompok pada Hari 10 dan Hari 17 paska Pemberian Alloxan (Insulin).....	49

DAFTAR SINGKATAN

<i>DM</i>	Diabetes Mellitus
<i>DMT1</i>	DM Tipe-1
<i>DMT2</i>	DM Tipe-2
<i>GDP</i>	Glukosa Darah Puasa
<i>GDS</i>	Glukosa Darah Sewaktu
<i>GIP</i>	<i>Glucose-dependent insulinotropic peptide</i>
<i>GLP-1</i>	<i>Glucose-like Peptide-1</i>
<i>GLUT-2</i>	<i>Glucose Transporter 2</i>
<i>GLUT-4</i>	<i>Glucose Transporter 4</i>
<i>NO</i>	<i>Nitric Oxide</i>
<i>PTM</i>	Penyakit Tidak Menular
<i>ROS</i>	<i>Reactive Oxygen Species</i>

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Hiperglikemia merupakan kondisi tingginya glukosa dalam darah yang dapat disebabkan oleh penurunan produksi insulin oleh sel beta-pankreas seperti pada Diabetes Mellitus Tipe 1 (DMT1) maupun karena hipofungsi dari insulin seperti pada Diabetes Mellitus Tipe 2 (DMT2). Prevalensi Diabetes Mellitus usia ≥ 15 tahun berdasarkan diagnosis dokter di Indonesia adalah 2% dengan prevalesinya pada Sulawesi Selatan adalah 1.8%. (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2018)

Diperkirakan hampir setengah pasien dengan diabetes tidak mengerti tentang penyakitnya dan rentan memiliki komplikasi diabetes. Komplikasi yang dapat timbul antara lain mikrovaskular (contoh: neuropati, nefropati, retinopati) dan makrovaskular (contoh: stroke, penyakit kardiovaskular, stroke dan penyakit arteri perifer). (Papatheodorou *et al.*, 2018) Menurut data dari International Diabetes Federation, lebih dari 12% pengeluaran kesehatan global diberikan kepada diabetes dan komplikasinya. (International Diabetes Federation, 2015) Pada tahun 2016, diperkirakan terjadi 1.6 juta kematian karena diabetes secara langsung dan menjadikan diabetes mellitus menjadi penyebab kematian ketujuh. Hampir setengah dari kematian ini terjadi pada usia di bawah 70 tahun. (World Health Organization (WHO), 2020)

Penatalaksanaan Diabetes Mellitus adalah dengan perubahan gaya hidup, terapi nutrisi dan tatalaksana farmakologis. (Rudijianto *et al.*, 2015) Efektivitas pengobatan herbal, sebagai pengobatan alternatif, telah tercatat lebih dari 1500 tahun lalu di buku Pengobatan Cina kuno. Pada dewasa ini, telah banyak penelitian ilmiah yang membuktikan efektivitas herbal untuk Diabetes Mellitus, khususnya sebagai antiinflamasi dan antioksidasi. (Pang *et al.*, 2019) Lebih lanjut lagi, tanaman herbal yang mengandung flavonoid

pernah ditemukan dapat memberikan efek preventif terhadap Diabetes Mellitus.(Alkhalidy, Wang and Liu, 2018)

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, antinosiseptif, 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 atau bahkan pencegahan hiperglikemia dan komplikasinya. Ekstrak daun *Muntingia calabura L.* yang diperoleh dengan metode pengeringan oven yang tinggi antioksidannya belum pernah dibuktikan pada penelitian. Selain itu, sejauh pengetahuan penulis belum ada penelitian yang melihat efek preventifnya terhadap hiperglikemia yang diinduksi dengan alloxan pada tikus. Oleh sebab itu, peneliti bermaksud untuk melihat potensi ekstrak *Muntingia calabura L.* (Kersen) pada hiperglikemia dan stres oksidatif dengan menilai efeknya terhadap glukosa darah dan kadar insulin.

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 glukosa darah dan insulin tikus Wistar hiperglikemia yang diinduksi alloxan?”

C. Tujuan Penelitian

C.1 Tujuan Umum

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

C.2 Tujuan Khusus

- Menilai hubungan antara ekstrak daun Kersen terhadap glukosa darah Tikus Wistar yang diinduksi dengan alloxan
- Menilai hubungan antara ekstrak daun Kersen terhadap glukosa darah Tikus Wistar sebelum diinduksi alloxan
- Menilai hubungan antara ekstrak daun Kersen terhadap kadar insulin Tikus Wistar yang diinduksi dengan alloxan

Menilai hubungan antara ekstrak daun Kersen terhadap kadar insulin Tikus Wistar sebelum diinduksi alloxan

D. Manfaat Penelitian

D.1 Pengembangan Ilmu Pengetahuan

- Penelitian ini diharapkan dapat memberi informasi tentang pengaruh ekstrak daun Kersen (*Muntingia calabura L.*) terhadap glukosa darah dan insulin pada tikus Wistar hiperglikemia sehingga menjadi informasi tambahan bagi penelitian selanjutnya.

D.2 Aplikasi

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

E. Hipotesis Penelitian

- Terdapat peningkatan insulin pada kelompok tikus Wistar yang diberikan ekstrak daun kersen dibandingkan dengan yang tidak diberikan ekstrak daun kersen
- Terdapat penurunan glukosa darah sewaktu pada tikus Wistar hiperglikemia yang diberikan ekstrak daun kersen dibandingkan dengan yang tidak diberikan ekstrak daun kersen

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Hiperglikemia

Hiperglikemia merupakan kondisi ketidakseimbangan glukosa dalam darah, yang dapat disebabkan oleh beberapa faktor, yaitu kurangnya sekresi insulin oleh sel beta pankreas (contoh: diabetes mellitus tipe 1), dan kurangnya penggunaan insulin pada sel perifer atau resistensi insulin (contoh: diabetes mellitus tipe 2). (Simon and Wittmann, 2019)

Berdasarkan data Riskesdas tahun 2018, prevalensi Diabetes Mellitus (DM) pada semua umur berdasarkan diagnosis dokter adalah 1.5% dan 2% untuk usia di atas 15 tahun. Angka ini meningkat dibandingkan data tahun 2013, yaitu 1.5% untuk usia di atas 15 tahun. (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2018) Berdasarkan data tahun 2013, DM (9.6%) merupakan penyebab kematian ke-3 setelah penyakit pembuluh darah di otak (20.7%) dan penyakit jantung iskemik (14.9%) di Indonesia. (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2013).

2.1.1 Fisiologi Keseimbangan Glukosa

Glukosa yang bersirkulasi pada darah berasal dari 3 sumber, yaitu absorpsi di usus paska pemberian makan, glikogenolisis dan glukoneogenesis. Faktor lain yang menentukan seberapa cepat glukosa akan muncul di darah setelah makan adalah kecepatan pengosongan lambung. Hormon yang berperan dalam regulasi glukosa antara lain insulin, glukagon, amilin, *Glucagone-like Peptide-1* (GLP-1), *glucose-dependent insulintropic peptide* (GIP), kortisol dan *growth hormone*. (Aronoff *et al.*, 2004)

Pada kondisi postprandial, sebagian besar glukosa akan diambil oleh otot skeletal dan adiposa utamanya oleh peran insulin. Pada waktu yang bersamaan, produksi glukosa akan ditekan selain oleh insulin melalui

vena porta hepatica, juga oleh efek parakrin atau komunikasi dalam pankreas antara sel alfa dan beta yang akan menurunkan glukagon.(Aronoff *et al.*, 2004)

2.1.2 Patofisiologi Hiperglikemia

Hiperglikemia dapat terjadi akibat defisiensi insulin seperti pada DM1 ataupun akibat resistensi insulin seperti pada DM2. Pada DM1 terjadi dismetabolisme hiperglikemia karena defisiensi insulin, dimana hiperglikemia dan ketosis dapat dilihat sebagai penanda defisiensi insulin. Lebih lanjut lagi, pada DM1, defisiensi insulin menyebabkan penurunan transpor reseptor insulin ke membran sel sehingga menyebabkan dismetabolisme sel-sel dalam sebuah organisme secara umum. Pada DM2, gangguan transduksi signal untuk proses kerja insulin dapat terjadi sehingga mengurangi asupan glukosa ke sel yang berujung pada hipofungsi dari insulin.(Simon and Wittmann, 2019)

2.1.2.1 Hiperglikemia dan Stres Oksidatif

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-oksidade 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*, *lipoxygenases*, *cyclooxygenases*, sintesis *nitric oxide* (NO) dan peroksidase.(Volpe *et al.*, 2018)

Hiperglikemia post prandial berhubungan dengan variabilitas kadar glukosa darah dan berhubungan dengan komplikasi diabetes mellitus yang bersifat kronis. Stres oksidatif dan peningkatan produksi anion superoksida

pada mitokondria pasien hiperglikemia berkontribusi terhadap terjadinya komplikasi ini.(Nishikawa *et al.*, 2000) Fluktuasi hiperglikemia selain berhubungan dengan stres oksidatif, juga berhubungan dengan penanda inflamasi, disfungsi endotel dan peningkatan molekul adhesi.(Corrales, Castaneda and Ampudia-Blasco, 2020)

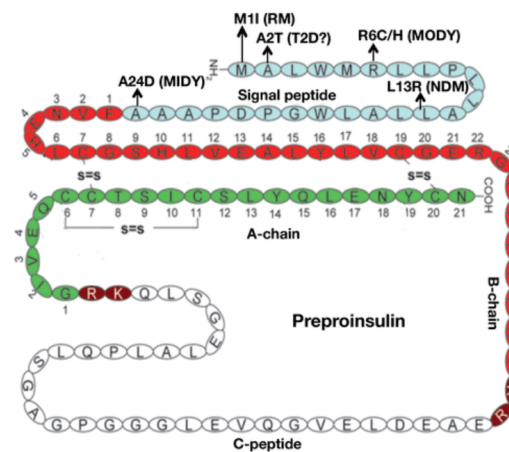
Peningkatan produksi ROS yang mengakibatkan stres oksidatif dapat menimbulkan aktivasi apoptosis pada sel beta-pankreas. Selanjutnya, apoptosis dan necroptosis memiliki peran penting pada progresi komplikasi diabetes dan membuat kerusakan jaringan jantung, retina, ginjal dan sistem saraf. Ketidakseimbangan antara autofagi dan apoptosis dapat menimbulkan progresi dari komplikasi diabetes.(Volpe *et al.*, 2018)

Sel-sel aerobik, termasuk beta pankreas, memproduksi ROS dalam bentuk anion superoksida ($O_2^{\cdot-}$) dan H_2O_2 saat fosforilasi oksidatif di mitokondria sebagai *by products*. Anion superoksida yang merupakan molekul yang sangat reaktif kemudian dikonversikan menjadi H_2O_2 oleh isoenzim superoksida dismutase (SOD) dan menjadi oksigen dan air oleh enzim katalase (CAT), *glutathione peroxidase* (GPx), dan *peroxiredoxin* (Prx). Namun, sel beta pankreas memiliki enzim antioksidatif yang rendah untuk melawan anion superoksida secara berkelanjutan, dimana hanya terdapat 50% SOD dan 5% H_2O_2 -*scavenging enzymes* GPx dan CAT dari jumlahnya di liver. Sehingga, sel beta pankreas menjadi sangat sensitif terhadap pensinyalan terkait ROS dan rawan terjadi stres oksidatif dan sitotoksitas.(Wang and Wang, 2017)

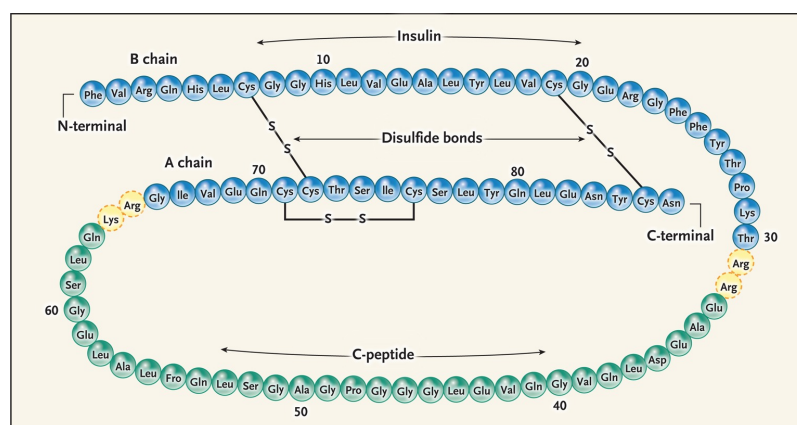
2.1.2.2 Produksi dan Defisiensi Insulin

Insulin diproduksi oleh sel beta pankreas dalam bentuk prekursor polipeptida rantai tunggal dengan 86 asam amino (preproinsulin) seperti pada Gambar 1. Selanjutnya, preproinsulin akan dimodifikasi dengan membuatn peptida amino-terminal signal dan menjadikannya proinsulin (Gambar 2. Proinsulin. Proinsulin secara struktural berhubungan dengan

insulin-like growth factors I dan II yang secara lemah berikatan dengan reseptor insulin. Pemotongan dari fragmen internal 31-residu proinsulin akan menciptakan C-peptide dengan rantai A (21 asam amino) dan rantai B (30 asam amino) yang dihubungkan melalui ikatan disulfida. Molekul insulin yang matang dan C peptide disimpan dan disekresikan bersamaan melalui granula sekretorik di sel beta pankreas. Karena C-peptide dibuang lebih lama dari insulin, C-peptide menjadi penanda penting untuk sekresi insulin dan membantu diskriminasi dari sumber endogen dan eksogen dari insulin pada evaluasi hipoglikemia. (Jameson *et al.*, 2018)



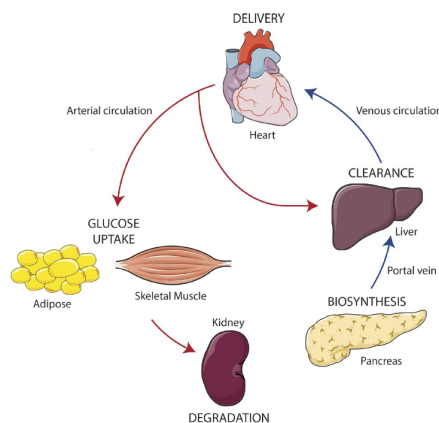
Gambar 1. Preproinsulin. (Liu et al., 2018)



Gambar 2. Proinsulin. (Polonsky, 2012)

Insulin ditranskripsi dan diekspresikan oleh sel beta pankreas yang kemudian diekspor melalui sirkulasi portal ke liver (Gambar 3). Pada

perjalan pertama ini, 50% insulin dibuang (*first pass*) oleh hepatosit dan sisanya akan keluar melalui vena hepatica yang kemudian menuju jantung melalui vena. Insulin kemudian didistribusikan ke seluruh tubuh melalui sirkulasi arteri. Sepanjang perjalanan arterial, insulin insulin merangsang vasodilatasi dan kemudian memasuki liver kembali, menjalankan aksi metabolik dan dibuang (*second pass*). Insulin keluar dari sirkulasi pada level mikrovaskularisasi, mencapai otot dan sel lemak dan berikatan dengan reseptor insulin. Insulin lain yang tersisa di darah kemudian akan didegradasi oleh ginjal. (Tokarz, MacDonald and Klip, 2018)



Gambar 3. Perjalanan Insulin. (Tokarz, MacDonald and Klip, 2018)

Insulin bekerja dengan cara memicu penyimpanan nutrisi atau bersifat anabolik. Pada sel target, insulin berikatan dengan reseptor insulin (IR) yang merupakan reseptor heterotetramerik tirosin kinase dengan 2 rantai sub-unit (rantai a dan b). Interaksi ini kemudian membuat terjadinya autofosforilasi pada reseptor tersebut dan aktivasi protein intraselular yaitu *insulin receptor substrates* (IRSs) dan kemudian terjadi fosforilasi *phosphoinositide 3-kinase* (PI3K) yang berujung pada aktivasi *3-phosphoinositide-dependent protein kintase 1* (PDK1). Proses ini kemudian membuat terjadinya migrasi dan aktivasi dari protein kinase B (PKB/Akt) dan atipikal PKC yang kemudian membuat translokasi GLUT4 dari intraselular ke membran sel. Hasil akhir dari proses ini adalah masuknya glukosa ke dalam sel melalui GLUT4 dan selanjutnya akan dimetabolisme.

Sintesis protein pada sel otot juga bersifat responsif terhadap sinyal Akt dengan beberapa jalur efektor *downstream* seperti mTOR. (Newsholme *et al.*, 2014)

Kerusakan sel beta pankreas pada diabetes mellitus tipe 1 disebabkan oleh autoimun yang menyebabkan defisiensi insulin yang bersifat absolut. Sementara itu, pada diabetes mellitus tipe 2, terjadi penurunan progresif dari sekresi insulin beta pankreas dengan adanya resistensi insulin. Pada DM1, kerusakan akibat proses autoimun pada sel beta pankreas yang menyebabkan disfungsi dan apoptosis merupakan konsekuensi dari interaksi kompleks antara makrofag dan sel-T yang melepaskan berbagai kemokin dan sitokin. Interaksi ini dipengaruhi oleh gen, usia, dan faktor lingkungan seperti infeksi virus dan diet. Pada defisiensi insulin relatif yang terjadi pada DM2, disfungsi sel beta pankreas merupakan kunci penting. (Eizirik, Pasquali and Cnop, 2020)

2.2 Glukosa Darah

Pemeriksaan glukosa darah dapat dilakukan secara acak maupun dengan puasa. Glukosa darah sewaktu (GDS) diperiksa tanpa persiapan. Glukosa darah puasa (GDP) diukur setelah puasa minimal 8 jam. Setelah puasa, glukosa dilepaskan oleh liver di aliran darah untuk diambil oleh jaringan sensitif-insulin seperti otot dan jaringan dengan respons minimal terhadap insulin seperti otak. Glukosa yang dilepaskan oleh liver adalah yang diturunkan dari glikogenolisis dan glukoneogenesis. Perbedaan dari laju glukosa masuk dan keluar ke aliran darah akan menentukan apakah glukosa darah naik, turun atau tetap sama. (Rizza, 2010)

Glukosa Darah diukur dengan menggunakan berbagai metode enzimatik. Metode heksokinase/glukosa-6-fosfat dehidrogenase (G6PD) digunakan sebagai referensi untuk menentukan kadar glukosa darah. Metode lain seperti metode reduksi tembaga, o-toluidine, assay glukosa oksidase dan *glucose-oxidase and peroxidase* (GOD-POD) metode juga

dapat digunakan (Ambade, Sharma and Somani, 1998; Duxbury, 2004). Pada metode heksokinase/G6PD mengukur NADH yang diproduksi oleh hasil konversi glukosa-6-fosfat menjadi 6-fosfoglukonat. NADH ini kemudian diidentifikasi melalui deteksi spektrofotometrik dari peningkatan penyerapan (Abbott Laboratories, 2017).

2.3 Insulin

Konsentrasi insulin pada plasma darah merupakan hasil dari sekresi dan klirens. Sekresi insulin umumnya sulit diukur secara langsung karena adanya inaksesibilitas ke sirkulasi portal. Sehingga, untuk pemeriksaan sekresi insulin *in-vivo*, metode yang menggunakan penghitungan *C-peptide* saat ini banyak digunakan. *C-peptide* merupakan polipeptida disekresikan bersamaan dengan insulin pada jumlah equimolar dalam bentuk proinsulin dan tidak di ekstraksi di liver. (Ferrannini and Mari, 2020)

Fisiologi dari *C-peptide* membuatnya baik untuk menilai sekresi insulin. Pada aplikasi klinis, *C-peptide* digunakan untuk memonitor terapi pada pasien dengan terapi insulin, khususnya pada kasus gangguan sel beta-pankreas. Kadar *C-peptide* terstimulasi < 0.2 nmol/L (puasa < 0.08 mmol/L dan/atau rasio *C-peptide*:kreatinin post-prandial < 0.2 nmol/mmol) akan mengkonfirmasi adanya defisiensi insulin dan ketergantungan insulin absolut. (Jones and Hattersley, 2013) Referensi lain merekomendasikan untuk *cut off* dari *C-peptide* puasa di bawah 0.075 nmol/L. Pemeriksaan *C-peptide* puasa memiliki kelemahan kurang baik dalam mendeteksi adanya peningkatan yang kecil. (Leighton, Sainsbury and Jones, 2017)

Klirens dari insulin melewati dua fase, yaitu: (1) klirens insulin perifer (eksogen) atau pMCR1 dan (2) klirens insulin prehepatik (endogen) atau eMCR1. Perkiraan pMCR1 dapat ditentukan saat eksperimen melalui klam euglikemik-hiperinsulinemik sebagai rasio dari laju infus insulin eksogen terhadap konsentrasi insulin plasma arteri. Perkiraan klirens insulin endogen dapat ditentukan dengan menghitung perbandingan sekresi

insulin endogen (yang direkonstruksi dari *C-peptide*) dengan konsentrasi insulin plasma arteri. (Ferrannini and Mari, 2020)

Pada manusia dewasa normoglikemia setelah kondisi puasa (10 – 14 jam), laju sekresi insulin bervariasi secara proporsional kasar dengan derajat obesitas (dan resistensi insulin). Pada obesitas, sekresi insulin puasa secara fisiologis bergantung pada kadar glukosa puasa. Sehingga, pada pasien hiperglikemia, sekresi insulin puasa secara umum lebih tinggi dibandingkan subjek normoglikemi. Pada pengambilan insulin vena, kadar insulin berrfluktuasi dengan *detectable pluses* pada interval 5- sampai 14 menit. Pulsabilitas dari sekresi insulin ini terkait dengan pankreas dan menggambarkan perbedaan laju glikolisis dan fluks yang terkait dengan ion kalsium. Perbandingan (rasio) dari konsentrasi proinsulin terhadap insulin pada kondisi plasma darah puasa telah diajukan sebagai penanda fungsi sel-beta pankreas. Pada studi epidemiologi, peningkatan rasio proinsulin terhadap insulin atau proinsulin terhadap *C-peptide* terkait dengan insidensi diabetes. (Ferrannini and Mari, 2020)

2.4 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 membantumenyeragamkan 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°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. Streptozotocin diberikan dengan dosis 60 mg/kgBB secara intravena dan akan menyebabkan diabetes dalam 3 hari dengan merusak sel beta pankreas. Hasilnya, tikus Wistar yang diinduksi Streptozocin memiliki kadar glukosa, konsumsi air dan makanan yang lebih tinggi dibandingkan tikus Wistar normal. Sebaliknya, kadar insulin dan *C-peptide* ditemukan lebih rendah pada tikus diabetes ini.(Akbarzadeh *et al.*, 2007)

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 150 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)

2.5 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)



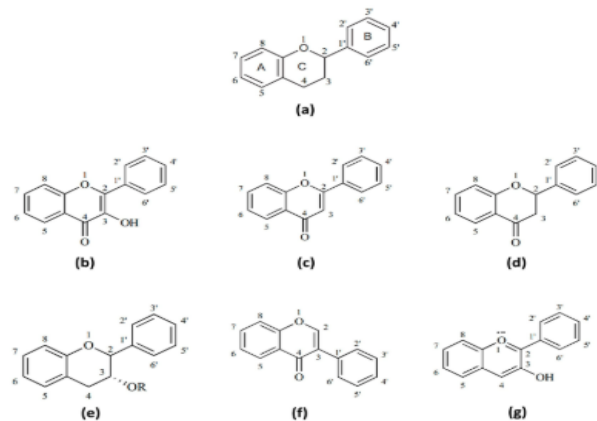
Gambar 4. Tanaman *Muntingia calabura* (Kersen). a. Pohon; b. Daun; c. Bunga; d. Buah (Mahmood et al., 2014)

Daun Kersen (*Muntingia calabura L.*) mengandung alkaloid, saponin, fenolik, flavonoid dan tannin. Fenolik dan flavonoid merupakan komponen yang memiliki aktivitas antioksidan. Dan total dari kedua komponen ini berhubungan dengan aktivitas antioksidan yang diukur dengan cara pengukuran radikal bebas dengan cara 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH) secara *in vitro*. (Puspitasari and Wulandari, 2017) Lebih lanjut lagi, ekstrak etanol dari daun Kersen (*Muntingia calabura L.*) memiliki efek antioksidan terkuat dibandingkan dengan tanaman lain seperti *Syzygium cumini* (Jamblang), *Ocimum basilicum* (Selasih) dan *Eleutherine bulbosa* (Bawang Dayak). (Haerani, Chaerunisa and Subarnas, 2019)

Metode pengambilan ekstrak atau simplisia daun Kersen dapat dilakukan dengan berbagai metode. Pada penelitian yang menggunakan metode etanol 96%, 70% dan 50%. Kandungan flavonoid tertinggi

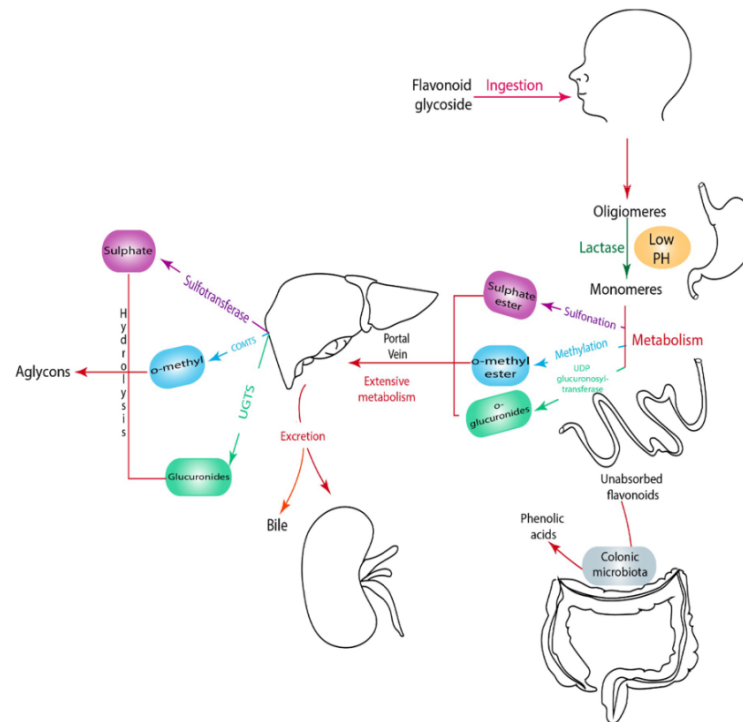
didapatkan pada metode etanol 96% yaitu sebesar 3.4%, sementara quercetin didapatkan paling tinggi pada metode etanol 50%.(Pertwi *et al.*, 2020) Pada penelitian Taslim, *et al* (2021), telah membandingkan metode *oven blower* dengan *oven vacuum* ditemukan kandungan flavonoid adalah 3.6% dan 4.7% secara berurutan, sementara kandungan polifenolnya adalah 14.85% dan 16.21% secara berurutan. Lebih lanjut, aktivitas antioksidan pada simplisia yang diperlakukan dengan *oven vacuum* memiliki nilai IC50 17.26%, dan *oven blower* 17.77%. Perbedaan ini bermakna secara statistik dimana semakin kecil nilai IC50, maka semakin tinggi kapasitas antioksidannya.(Taslim *et al.*, 2021)

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 5).(Peluso, Raguzzini and Serafini, 2013)



Gambar 5 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, konjugas 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 6. Metabolisme Flavonoid pada Tubuh Manusia (Al-Ishaq et al., 2019)

2.6 Efek Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia calabura*) terhadap Glukosa Darah

Sridhar, *et al*, (2011) menemukan efek hipoglikemi dari ekstrak daun Kersen baik pada tikus normoglikemik-euglikemik dan tikus diabetes yang diinduksi dengan alloxan pada jam ke-4 hingga maksimum jam ke-6 pasca pemberian. Efek pemberian ekstrak daun Kersen 500 mg/kgBB sebanding dengan efek hipoglikemik yang ditimbulkan oleh Glipizide dosis 5 mg/kgBB. Metode pengeringan dan ekstraksi daun Kersen dilakukan dengan menggunakan metanol. Secara signifikan, efek hipoglikemik timbul pada menit ke-60 sampai 90 bila dibandingkan dengan kelompok kontrol. Peneliti memprediksi bahwa hal ini dapat terjadi karena daun Kersen dapat menstimulasi sel beta pankreas yang tersisa untuk melepaskan insulin atau meningkatkan pengambilan glukosa. (Sridhar *et al.*, 2011)

Penelitian Suci, *et al*, (2019) menemukan bahwa ekstrak etanol dari Kersen dapat menurunkan glukosa darah pada tikus Wistar diabetes yang

diinduksi Streptozocin. Penurunan kadar glukosa muncul pada hari ke-9 pada dosis 125 mg/kgBB dan berbeda signifikan dengan kontrol negatif. Ekstraksi daun Kersen yang digunakan pada penelitian ini adalah dengan menggunakan ethanol 96%. (Suci, Urip and Tri, 2019)

Efek positif pada keseimbangan glukosa darah diduga adalah akibat dari flavonoid yang terkandung pada daun Kersen (*Muntingia calabura L.*). Efek ini mungkin timbul akibat beberapa mekanisme, yaitu peningkatan sekresi insulin dari sel beta pankreas, dan inhibisi dari α -glucosidase (enzim pada *brush-border* usus sehingga menurunkan absorpsi glukosa). Efek kedua dapat ditimbulkan oleh flavonol (*quercetin, myricetin, kaempferol dan isohamnetin*), flavon (luteolin), dan flavon C-glycosides (*vitexin, isovitexin, swertisin, apigenin-6-C-glycosyl-7-O-glucoside*). Efek lain yang dapat ditimbulkan adalah peningkatan pemasukan glukosa ke dalam sel dengan mempengaruhi transportasi glukosa dan sinyal reseptor-insulin serta menurunkan pemecahan glikogen dengan cara meningkatkan kadar glukokinase (meningkatkan sintesis glikogen), menurunkan *glucose-6-phosphatase* dan menurunkan ekspresi gen *phosphoenolpyruvate carboxykinase* yang dapat mencegah terjadinya glukoneogenesis dan/atau glikogenolisis. (Chen *et al.*, 2015)

2.7 Efek Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia calabura*) terhadap Insulin

Efek peningkatan insulin ditemukan dapat terjadi pada pemberian ekstrak daun Kersen pada dosis 250 mg/kgBB dan 500 mg/kgBB. Mekanisme ini diduga akibat adanya flavonoid yang menghambat fosfodiesterase sehingga terjadi peningkatan cAMP pada sel beta pankreas yang menstimulasi sekresi insulin. (Aligita *et al.*, 2018)

Flavonoid merupakan senyawa yang terkandung pada ekstrak daun Kersen yang memiliki properti antidiabetes yang memiliki kemampuan untuk mengambil radikal bebas dan melakukan kelasi pada besi. Flavonoid memiliki struktur dengan 2 cincin aromatik (cincin A dan B) yang terikat

dengan rantai 3-karbon yang membentuk cincin heterosiklik teroksigenasi (cincin C). Terdapat 6 subkelas dari flavonoid yaitu *flavones*, *flavonols*, *flavanones*, *flavonols*, *isoflavones* dan *anthocyanidins* berdasarkan struktur cincin C. (Vinayagam and Xu, 2015)

Dari beberapa literatur, hampir semua sub kelas flavonoid dapat memodulasi sekresi insulin melalui beberapa jalur. Peningkatan sekresi insulin yang dipicu oleh flavonoid dapat terjadi karena pengaruh terhadap influks kalsium pada kanalinya, peningkatan *cyclic Adenosine Monophosphate* (cAMP), aktivasi CaMK II, atau faktor transkripsinya atau genotipnya seperti PDX-1, GLP-1, IRS-2, Insig-1 dan lainnya. (Dias Soares *et al.*, 2017)

Flavonol merupakan salah satu kelompok terbesar dari flavonoid. Quercetin merupakan komponen paling banyak di flavonol dan dapat meningkatkan pemasukan glukosa dari insulin perifer dengan kemampuannya meregenerasi sel beta pankreas untuk meningkatkan pelepasan insulin. Pelepasan ini dapat terjadi salah satunya adalah dengan memodulasi Ca^{2+} melalui influks atau dengan mobilisasi intraselular dari retikulum endoplasma dan mengaktivasi kanal kalsium. Kaempferol, bagian lain dari flavonol dapat berperan sebagai inhibitor *alpha-glucosidase* dan meningkatkan generasi ATP pada sel beta pankreas sehingga meningkatkan aktivasi transkripsional yang dimediasi oleh insulin melalui sinyal *cyclic Adenosine Monophosphate* (cAMP). (Dias Soares *et al.*, 2017)

2.8 Efek Daun Kersen (*Muntingia calabura*) sebagai Agen Preventif pada Hiperglikemia

Belum ada penelitian yang meneliti tentang efek preventif daun Kersen (*Muntingia calabura*) terhadap hiperglikemia dan DM. Penelitian lain menemukan bahwa flavonoid memiliki beberapa fitur yang berpotensi preventif terhadap terjaidnya diabetes mellitus, antara lain:

- (i) menurunkan glukosa darah post prandial dengan mengganggu enzim digestif dan/atau transporter glukosa (contoh: menghambat GLUT-2, SGLT1 dan α -glikosidase).
- (ii) Meningkatkan pengambilan glukosa oleh jaringan perifer, baik melalui jalur insulin-dependen dan insulin-independen. (Alkhalidy, Wang and Liu, 2018)

Asupan diet yang tinggi flavonoid, seperti konsumsi teh ditemukan dapat menurunkan glukosa puasa dan risiko diabetes mellitus tipe 2. (Panagiotakos *et al.*, 2009; Liu *et al.*, 2014)