

UJIAN AKHIR PENELITIAN

EFEK EKSTRAK BUAH MERAH (*Pandanus conoideus Lamk.*) TERHADAP DENSITAS DAN APOPTOSIS SEL FOTORESEPTOR DAN SEL GANGLION RETINA PADA TIKUS MODEL DIABETIK

Effect of Red Fruit Extract (*Pandanus conoideus Lamk.*) on Density and Apoptosis of Photoreceptor Cells and Retina Ganglion Cells in Diabetic Rats Model

dr. Susan Waterina Salle
C025201003



Pembimbing:

Prof. dr. Andi Muhammad Ichsan, Ph.D, Sp.M(K)

Prof. Subehan, S.Si., M. Pharm.Sc., Ph.D., Apt.

Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM

Penguji:

Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.MedEd

Dr. dr. Habibah S. Muhiddin, Sp.M(K)

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS TERPADU
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN MATA
FAKULTAS KEDOKTERAN UNHAS
MAKASSAR
2024**

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

EFEK EKSTRAK BUAH MERAH (PANDAN CONOIDEUS LAMK,) TERHADAP DENSITAS DAN APOPTOSIS SEL FOTORESEPTOR DAN SEL GANGLION RETINA PADA TIKUS MODEL DIABETIK

Disusun dan diajukan oleh

Susan Waterina Salle

Nomor Pokok : C025 201 003

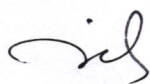
Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Penyakit Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

pada tanggal 8 Agustus 2024

dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

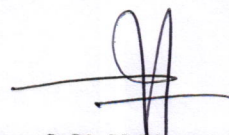
Menyetujui

Pembimbing Utama,




Prof. dr. Andi Muhammad Ichsan, Ph.D, Sp.M(K)
NIP. 19700212 200801 1 013

Pembimbing Pendamping,



Prof. Subehan, S.Si, M.Pharm.Sc., Ph.D, Apt.
NIP. 19750925 200112 1 002

Ketua Program Studi,



Dr. dr. Habibah S. Muhiddin, Sp.M(K)
NIP. 19611215 198803 2 001

Dekan Fakultas Kedokteran,



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, KGH, FINASIM., Sp.GK
NIP. 19680530 199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis yang berjudul "Efek Ekstrak Buah Merah (*Pandanus oboideus Lamk.*) Terhadap Densitas dan Apoptosis Sel Fotoreseptor dan Sel Ganglion Retina Pada Tikus Model Diabetik" adalah benar karya saya dengan arahan dari komisi pembimbing (Prof. dr. Andi Muhammad Ichsan, Ph.D, Sp.M(K), sebagai Pembimbing Utama dan Prof. Subehan, S.Si., M. Pharm.Sc., Ph.D., Apt. sebagai Pembimbing Pendamping). Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam daftar pustaka tesis ini.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, 8 Agustus 2024


METERAI
TEMPEL
676ALX158826996
SUSAN WATERINA SALLE
C025 201 003

PRAKATA

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Kuasa atas segala penyertaan dan perlindungan-Nya sehingga karya akhir ini dapat disusun dan diselesaikan dengan baik. Karya akhir dengan judul “**Efek Ekstrak Buah Merah (Pandanus Conoideus Lamk) Terhadap Densitas dan Apoptosis Sel Fotoreseptor dan Sel Ganglion Retina pada Tikus Model Diabetik**” diajukan sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Mata, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin.

Pertama-tama, penulis menyampaikan rasa hormat dan terima kasih yang tak terhingga kepada kedua orang tua terkasih, Prof. Dr. Agustinus Salle, SE., M.Ec., dan Dra. Sophia M. Longe; mertua saya, Latif, SE., dan Dra. Margaretha P. Kaditti, S.Pd; suami tercinta, dr. Lory Iswanto Latif; anak tersayang, Gavi Eleazar Latif; kakak-kakak dan adik-adik serta ponakan-ponakan tersayang, dan keluarga besar atas segala doa, kesabaran, nasihat, kasih sayang, dan dukungan yang telah diberikan hingga saat ini.

Keberhasilan penyusunan karya ini tidak lepas dari bantuan, bimbingan, nasehat dan dorongan dari berbagai pihak. Melalui kesempatan ini penulis dengan tulus dan rasa hormat menyampaikan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada:

1. Rektor Universitas Hasanuddin, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, dan Ketua Tim Koordinasi Program Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesediaannya menerima penulis sebagai peserta didik di Program Pendidikan Dokter Spesialis Universitas Hasanuddin.
2. **dr. Muhammad Abrar Ismail, Sp.M(K), M.Kes**, selaku Ketua Departemen Program Studi Ilmu Kesehatan Mata dan dosen Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas segala bimbingan dan dukungan yang besar kepada penulis dalam menjalani masa pendidikan spesialis.
3. **Dr. dr. Habibah S. Muhiddin, Sp.M(K)**, selaku Ketua Program Studi Ilmu Kesehatan Mata, dosen Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan juga sebagai penguji karya akhir penulis, atas

bimbingan dan masukan yang diberikan kepada penulis sejak awal hingga penyelesaian karya ini dengan baik.

4. **Prof. dr. Andi Muhammad Ichsan, Ph.D, Sp.M(K)**, selaku Penasehat Akademis penulis dan Pembimbing Utama karya akhir ini, atas seluruh masukan, nasihat, motivasi dan bantuan yang luar biasa kepada penulis dari saat penulis memasuki Pendidikan sampai saat ini.
5. **Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.MedEd**, Dosen Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan penguji karya akhir penulis atas segala bantuan, bimbingan kepada penulis selama pendidikan dan dalam menyelesaikan karya akhir ini.
6. **Prof. Subehan, S.Si., M. Pharm.Sc., Ph.D., Apt. dan Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM**, selaku pembimbing karya akhir penulis, atas segala bimbingan, bantuan, dan kesabaran yang tidak terhitung selama penelitian dan penulisan karya akhir penulis.
7. Seluruh staf pengajar Departemen Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin : Prof. Dr. dr. Rukiah Syawal, Sp M(K), dr. Rahasiah Taufik, Sp.M(K), Dr.dr. Halimah Pagarra, Sp.M(K), dr. Hamzah, Sp.M(K), Dr. dr. Noro Waspodo, Sp.M, dr. Suliati P. Amir, Sp.M, MedEd, Dr. dr. Noor Syamsu, Sp.M(K), MARS, M.Kes, dr. Junaedi Sirajuddin, Sp.M (K), Dr. dr. Batari Todja Umar, Sp.M(K), Dr. dr. Yunita, Sp.M(K), M.Kes, Dr. dr. Ahmad Ashraf, Sp.M(K), MPH, dr. Andi Tenrisanna Devi, Sp.M(K) M.Si, M.Kes, Dr. dr. Marlyanti N. Akib, Sp.M(K), M.Kes MHPE, dr. Hasnah Eka, Sp.M(K), dr. Soraya Taufik, Sp.M, M.Kes, dr. Adelina T. Poli, Sp.M, dr. Ririn Nislawati, Sp.M, M.Kes., dr. Ratih Natasha, Sp.M, M.Kes, dr. Nursyamsi, Sp.M, M.Kes, dr. Andi Pratiwi, Sp.M, M.Kes, dr. Andi Akhmad Faisal, Sp.M, M.Kes, dr. Idayani Panggalo, Sp.M, dr. Andi Suryanita Tadjuddin, Sp.M, dr. Rani Yunita Patong, Sp.M, dr. Muh. Irfan Kamaruddin, Sp.M, MARS, MHPE, dr. Dyah Ayu Windy, Sp.M, dr. Sukriyah Sofyan, Sp.M, dan dr. Sultan Hasanuddin, Sp.M atas segala bentuk bimbingan, nasehat, dan ilmu yang telah diberikan selama proses pendidikan.
8. Saudara seangkatan "**ACE**": dr. Diah Gemala Ibrahim, dr. Humairah Bachmid, dr. Khariun Nisa, dr. Muh Nur Agung Mappatanga, dr. Indah Tri Handayani, dr. Fadhilah Putri Wulandari, dan dr. Andi Ayu Lestari yang telah banyak membantu dan menyertai perjalanan pendidikan residensi sejak awal hingga saat ini.

9. Semua teman sejawat peserta PPDS Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang selalu memberikan dukungan selama ini.
10. Kepada pihak-pihak yang turut membantu penelitian akhir penulis: dr. Itzar Chaidir Islam, staf laboratorium Patologi Anatomi RS Unhas (Kak Tati), staf laboratorium hewan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin (Theo) yang telah membantu selama penelitian akhir ini dilaksanakan.
11. Seluruh staf administrasi Departemen Ilmu Kesehatan Mata yang selama ini begitu banyak membantu selama proses pendidikan berjalan serta dalam penyelesaian penelitian dan karya akhir ini, terkhusus kepada Ibu Endang Sri Wahyuningsih, SE dan Nurul Puspita, Mutmainnah Burhanuddin, Masita dan Sudirman yang selalu membantu.

Ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya juga penulis sampaikan kepada semua pihak yang tidak tercantum dalam prakata ini tetapi telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan karya akhir ini. Semoga karya akhir ini dapat bermanfaat dan dapat digunakan untuk kemajuan pengetahuan pada umumnya dan Departemen Ilmu Kesehatan Mata Universitas Hasanuddin pada khususnya.

Makassar, 8 Agustus 2024

Susan Waterina Salle

**Effect of Red Fruit Extract (*Pandanus conoideus Lamk.*)
on Density and Apoptosis of Photoreceptor Cells and Retina Ganglion
Cells in Diabetic Rats Model**

Salle, Susan W., Ichsan, A.M., Subehan., Zainuddin, A.A., Budu., Muhiddin, H.S.

ABSTRACT

Purpose: Diabetic retinopathy (DR) is a microvascular disorder of the retina caused by the long-term effects of diabetes mellitus. Our research investigates the effect of red fruit extract (*Pandanus conoideus Lamk.*) on the density and apoptosis of the retina in diabetic rat models.

Methods: A total of 30 male *Rattus norvegicus* rats, weighing 120-150 grams, were induced with diabetes using Alloxan. Each test rat had their blood sugar levels checked before and after Alloxan induction and before termination. The rats were divided into 5 groups: Group A (normal control), Group B (diabetic control), Group C (diabetic + red fruit extract 1 mL), Group D (diabetic + red fruit extract 1,5 mL), and Group E (diabetic + red fruit extract 2 mL). The red fruit extract used in this study was steamed and centrifuged to obtain red fruit oil, where every 1 mL of red fruit extract is equivalent to 12 mg of total carotenoids, 10 mg of total tocopherols, 1,348 mg of alpha-tocopherol, and 3,4 mg of beta-carotene. The red fruit extract was administered for 14 days, after which the rats were terminated, and their eyes enucleated. The retinal tissue was then examined using *HE* staining to assess the density of photoreceptor and ganglion cells and *Immunohistochemistry Caspase 3* test to assess apoptosis of photoreceptor and ganglion cells. The results of photoreceptor cell density, ganglion cell density, and caspase 3 expression in ganglion cells were averaged and analyzed using One Way ANOVA, while caspase 3 expression in photoreceptor cells was analyzed using the Kruskal-Wallis test. Post hoc tests were conducted using LSD and Mann Whitney approaches.

Results: The results showed that the density of photoreceptor and ganglion cells in Group C (diabetic + red fruit extract 1 mL) with equivalent total carotenoids of 12 mg, total tocopherols of 10 mg, alpha-tocopherol of 1.348 mg, and beta-carotene of 3.4 mg had densities nearly approaching the cell density values in Group A (normal control) (photoreceptor cell density 722.52 ± 147.56 and ganglion cell density 18.73 ± 5.61). The post hoc test showed statistically significant protective effects of red fruit extract on photoreceptor and ganglion cells in Group C. However, the red fruit extract in our study did not exhibit apoptosis inhibitory effects on photoreceptor and ganglion cells, with p-values in the post hoc test for each group being >0.05 .

Conclusion: The red fruit extract (*Pandanus conoideus Lamk.*) has protective effects on photoreceptor and retinal ganglion cells in diabetic rat models over a duration of 14 days at a dose of 1 mL, equivalent to 12 mg of total carotenoids, 10 mg of total tocopherols, 1,348 mg of alpha-tocopherol, and 3,4 mg of beta-carotene. However, in our study, we did not find any inhibitory effects on apoptosis in ganglion cells of the test rats.

Keywords: Diabetic retinopathy, effect of red fruit extract, retinal cell density, retinal cell apoptosis

**EFEK EKSTRAK BUAH MERAH (*Pandanus conoideus Lamk.*)
TERHADAP DENSITAS DAN APOPTOSIS SEL FOTORESEPTOR DAN
SEL GANGLION RETINA PADA TIKUS MODEL DIABETIK**

Salle, Susan W., Ichsan, A.M., Subehan., Zainuddin, A.A., Budu., Muhiddin, H.S.

ABSTRAK

Tujuan: Retinopati diabetik (RD) merupakan kelainan mikrovaskular pada retina yang terjadi akibat efek jangka panjang dari diabetes melitus. Penelitian kami meneliti efek ekstrak buah merah (*Pandanus conoideus Lamk.*) yang diujikan pada tikus model diabetik terhadap densitas dan apoptosis retina.

Metode: Sebanyak 30 sampel tikus *Rattus novergicus* jenis kelamin jantan, dengan berat badan 120-150 gram yang diinduksi diabetik dengan Alloxan. Setiap tikus coba diperiksa level gula darah sebelum dan sesudah induksi alloxan dan sebelum terminasi. Tikus dibagi ke dalam 5 kelompok: kelompok A (kontrol normal), B (kontrol diabetik), kelompok C (diabetik + ekstrak buah merah 1 mL), kelompok D (diabetik + ekstrak buah merah 1,5 mL), dan kelompok E (diabetik + ekstrak buah merah 2 mL). Ekstrak buah merah pada penelitian ini diolah dengan cara dikukus dan disentrifus sehingga diperoleh minyak buah merah dimana setiap 1 mL ekstrak buah merah setara dengan total karotenoid 12 mg, total tokoferol 10 mg, alfa tokoferol 1,348 mg, dan betakaroten 3,4 mg. Pemberian ekstrak buah merah diberikan selama 14 hari kemudian diterminasi dan dilakukan enukleasi pada mata tikus. Setelah itu, jaringan retina diperiksa dengan pewarnaan HE untuk menilai densitas sel fotoreseptor dan ganglion dan IHC Caspase 3 untuk menilai apoptosis sel fotoreseptor dan ganglion. Hasil densitas sel fotoreseptor, sel ganglion, dan ekspresi caspase 3 sel ganglion dinilai reratanya dan dianalisa dengan uji One Way ANOVA, sedangkan ekspresi caspase 3 sel fotoreseptor dengan uji Kruskal-Wallis. Uji *post hoc* dilakukan dengan pendekatan LSD dan Mann Whitney.

Hasil: Hasil penelitian menunjukkan densitas sel fotoreseptor dan ganglion pada kelompok C (diabetik + ekstrak buah merah 1 mL) yang setara dengan total karotenoid 12 mg, total tokoferol 10 mg, alfa tokoferol 1,348 mg, dan betakaroten 3,4 mg memiliki densitas yang hampir mendekati nilai densitas sel pada kelompok A kontrol normal (densitas sel fotoreseptor 722.52 ± 147.56 dan densitas sel ganglion 18.73 ± 5.61). Uji *post hoc* menunjukkan adanya efek perlindungan ekstrak buah merah secara statistik pada sel fotoreseptor dan sel ganglion pada kelompok C. Sedangkan ekstrak buah merah pada penelitian kami belum memiliki efek penghambat apoptosis pada sel fotoreseptor dan sel ganglion dengan nilai-p pada uji *post hoc* masing-masing kelompok >0.05 .

Kesimpulan: Efek ekstrak buah merah (*Pandanus conoideus Lamk.*) memiliki efek perlindungan pada sel fotoreseptor dan sel ganglion retina tikus model diabetik dengan durasi 14 hari pada dosis 1 mL yang setara dengan total karotenoid 12 mg, total tokoferol 10 mg, alfa tokoferol 1,348 mg, dan betakaroten 3,4 mg. Namun pada penelitian kami belum ditemukan adanya efek penghambatan apoptosis pada sel fotoreseptor dan sel ganglion tikus coba.

Kata Kunci: Retinopati diabetik, efek ekstrak buah merah, densitas sel retina, apoptosis sel retina

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
DAFTAR ISI	iv
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	4
1.3. Tujuan Penelitian.....	4
1.4. Manfaat Penelitian.....	5
1.5. Hipotesis.....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1. Retinopati Diabetik	7
2.2. Apoptosis Pada Retinopati Diabetik	10
2.3. Peran Tanaman Alami Dalam Menghambat Progresivitas Retinopati Diabetik	12
2.4. Buah Merah Papua (<i>Pandanus conoideus</i> Lamk.) sebagai Tanaman Alami Dalam Menghambat Progresivitas Diabetes Melitus.....	14
2.5. Kerangka Teori Penelitian	18
2.6. Kerangka Konsep Penelitian	19
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	20
3.1. Desain penelitian.....	20
3.2. Waktu dan tempat penelitian.....	20
3.3. Sampel penelitian.....	20
3.4. Definisi Operasional	21
3.5. Teknik pengumpulan data	23
BAB IV HASIL PENELITIAN	30
4.1. Profil berat badan dan gula darah sewaktu pada hewan coba.....	30
4.2. Densitas sel fotoreseptor dan densitas sel ganglion pada hewan coba.....	32
4.3. Apoptosis sel fotoreseptor dan sel ganglion pada hewan coba.....	35
BAB V PEMBAHASAN.....	40
BAB VI PENUTUP	46
6.1. Kesimpulan.....	46

6.2.	Saran.....	47
	DAFTAR PUSTAKA.....	48
	LAMPIRAN.....	54

DAFTAR TABEL

No Urut	Halaman
1 Faktor risiko retinopati diabetik	7
2 Kandungan nutrisi ekstrak minyak buah merah per 100 gram.....	17
3 Profil berat badan hewan coba.....	31
4 Profil gula darah hewan coba.....	32
5 Densitas sel fotoreseptor dan sel ganglion hewan coba.....	34
6 Perbandingan densitas sel fotoreseptor dan sel ganglion hewan coba.....	35
7 Ekspresi caspase 3 sel fotoreseptor hewan coba.....	37
8 Ekspresi caspase 3 sel ganglion hewan coba	38
9 Perbandingan ekspresi caspase 3 sel fotoreseptor dan sel ganglion hewan coba	39

DAFTAR GAMBAR

Nomor Urut	Halaman
1 Skematik patofisiologi pada retinopati diabetik merah.....	9
2 Jalur molekuler yang dimodulasi oleh produk natural pada retinopati diabetik...	13
3 Karakteristik buah merah	16
4 Kerangka Teori Penelitian	18
5 Kerangka Konsep Penelitian.....	19
6 Gambar representatif densitas sel fotoreseptor dan densitas sel ganglion	33
7 Gambar representatif apoptosis sel fotoreseptor dan sel ganglion.....	36

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor Urut	Halaman
1 Rangkuman hasil studi peran antioksidan pada retinopati diabetik.....	54
2 Penelitian terkait peran ekstrak buah merah pada tikus model diabetik.....	69
3 Hasil uji post hoc LSD.....	70
4 Hasil uji post hoc Mann Whitney.....	73
5 Izin Etik Penelitian.....	74

DAFTAR SINGKATAN

Lambang/Singkatan	Arti/Keterangan
RD	Retinopati Diabetik
DM	Diabetes Mellitus
DME	<i>Diabetic Macular Edema</i>
PDR	<i>Proliferative Diabetic Retinopathy</i>
NPDR	<i>Non Proliferative Diabetic Retinopathy</i>
Anti-VEGF	<i>Anti Vascular Endothelial Growth Factor</i>
RGC	<i>Retinal Ganglion Cell</i>
PKC	Protein Kinase C
AGEs	<i>Advanced Glication End Products</i>
IRMA	<i>Intraretinal Microvascular Abnormality</i>
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i>
BRB	<i>Blood Retinal Barrier</i>
NADPH	<i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate</i>
NO	Nitrit Oksida
α -TTP	α -tocopherol transfer protein
IHC	<i>Immunohistochemistry</i>
μ g	<i>Microgram</i>
g	<i>Gram</i>
kg	<i>Kilogram</i>
BB	Berat badan

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Retinopati diabetik (RD) merupakan kelainan mikrovaskular pada retina yang terjadi akibat efek jangka panjang dari diabetes melitus (DM). (Shukla and Tripathy, 2023) Retinopati diabetik secara klasik dijelaskan oleh perubahan progresif pada mikrovaskulatur yang menyebabkan iskemia retina, neovaskularisasi, perubahan permeabilitas retina, dan edema makula. Studi terbaru menunjukkan bahwa neurodegenerasi retina adalah sifat penting yang terkait dengan progresivitas penyakit dan bahwa cedera saraf retina dini sebenarnya lebih dulu terjadi sebelum mikroangiopati. Risiko seseorang untuk menderita komplikasi akibat DM meningkat seiring lama waktu menderitanya. Retinopati diabetik merupakan komplikasi yang paling banyak ditemukan setelah nefropati, dengan prevalensi 75% pada penderita DM selama 20 tahun. Deteksi awal dan kontrol teratur penting untuk menghindari kebutaan akibat RD. (Soewondo, Ferrario and Tahapary, 2013)

Retinopati diabetik adalah penyebab utama kebutaan secara global. Dari sekitar 285 juta orang dengan DM di seluruh dunia, sekitar sepertiganya memiliki tanda-tanda RD dan dari jumlah tersebut, sepertiga dari RD adalah RD yang mengancam penglihatan, termasuk *diabetic macular edema* (DME). Prevalensi RD dan *proliferative diabetic retinopathy* (PDR) lebih tinggi pada mereka dengan DM tipe 1, dibandingkan dengan DM tipe 2 (77,3 vs 25,2% untuk RD jenis apapun, 32,4 vs 3,0% untuk PDR). Secara umum, pasien dengan DM tipe 2 di negara barat memiliki prevalensi RD yang lebih tinggi daripada mereka yang tinggal di kawasan Asia. (Vashist et al., 2011) Prevalensi RD di Indonesia secara umum adalah 43,1% dengan angka *sight threatening* sebesar 26,1%. (Sasongko et al., 2017)

Stres oksidatif merupakan faktor penyebab yang terlibat dalam meningkatnya permeabilitas kapiler, kerusakan *blood retinal barrier* (BRB), apoptosis sel-sel kapiler retina, kelainan mikrovaskuler hingga terjadinya neovaskularisasi. Adapun tatalaksana RD pada umumnya dengan kontrol glikemik ketat dan rutin kontrol. Semakin parah derajat RD, maka semakin ketat jadwal kontrolnya. Pada pasien *non proliferative diabetic retinopathy* (NPDR) derajat berat dapat dilakukan kontrol hingga 2-4 bulan sekali. Adapun pada pasien dengan PDR, terapi lini pertama adalah *anti-vascular endothelial growth factor* (anti-VEGF). Hanya saja, terapi ini hanya efektif untuk menangani kasus DME. Terapi RD saat ini masih terlalu berfokus pada penanganan stadium lanjut RD, seringkali setelah kerusakan permanen terjadi; dengan demikian, perawatan yang bersifat preventif atau mengatasi patologi dini sangat diperlukan. Suplemen makanan dengan antioksidan dikatakan berhubungan dalam menghambat abnormalitas metabolisme retina, mengurangi apoptosis dan membantu dalam restorasi perisit. (Domènech and Marfany, 2020)

Antioksidan menurut *Panel on Dietary Anti-oxidant and Related Compounds of The Food and Nutrition Board* adalah bahan makanan yang secara bermakna mampu mengurangi dampak buruk senyawa oksigen reaktif, senyawa nitrogen reaktif atau keduanya dalam kondisi fungsi fisiologis normal pada manusia. Penderita DM memerlukan asupan antioksidan dalam jumlah besar karena peningkatan radikal bebas akibat hiperglikemia. (Rasmussen and Johnson, 2013)

Beberapa suplemen vitamin telah banyak dilaporkan memiliki manfaat pada RD. Seperti vitamin E (alfa tokoferol) yang merupakan mikronutrien esensial dan antioksidan yang larut dalam lemak dengan peran yang diusulkan dalam melindungi jaringan dari peroksidasi lipid yang tidak terkendali. Vitamin ini juga memiliki fungsi protein penting dan efek modulasi gen. (Galli et al., 2022) Dalam sebuah meta-analisis didapatkan bahwa suplementasi alfa tokoferol dapat menurunkan kadar *total cholesterol* (TC) dan meningkatkan *high density lipoprotein cholesterol* (HDL-C) bila ditambahkan untuk durasi ≥ 12 minggu. Meskipun suplementasi alfa tokoferol tidak mempengaruhi parameter lipid darah pada pasien dengan DM, suplemen ini dapat menjadi faktor yang berguna

dalam menurunkan faktor risiko kardiovaskular pada pasien dengan DM.(Mohammad et al., 2021) Dalam studi praklinis, senyawa retinol dan alfa tokoferol mempertahankan kepadatan dan mencegah kematian fotoreseptor dan *retinal ganglion cell* (RGC) pada tikus diabetik. Alfa tokoferol lebih menjanjikan daripada retinol atau kombinasinya dalam pencegahan apoptosis sel retina. Mekanismenya diduga karena penurunan ekspresi caspase-3 dan -7, protein sentral yang mengatur proses apoptosis.(Ichsan et al., 2022)

Tanaman alami saat ini menjadi satu pilihan dalam tatalaksana penyakit-penyakit akibat metabolik seperti DM. Beberapa studi telah melaporkan hasil yang signifikan bermanfaat bagi DM dan komplikasinya seperti RD. Produk-produk alami tersebut dikatakan mudah ditemui dalam kehidupan sehari-hari sehingga di masa yang akan datang dipercayai bahwa suplemen ini dapat membantu pengobatan RD saat ini.(Zhao Yuxuan, Chen Yi, Yan Naihong; 2024)

Salah satu tanaman alami yang memiliki banyak manfaat yang dapat ditemukan di Indonesia adalah buah merah atau *red fruit* (*Pandanus conoideus Lamk*). Tanaman ini merupakan tanaman asli dari Papua, Indonesia yang termasuk dalam genus *Pandanus*. Tanaman ini dimanfaatkan sebagai bahan makanan dan dapat dikonsumsi secara langsung, sebagai penyedap makanan atau sebagai bahan pengobatan tradisional. Minyak buah merah diketahui memiliki kandungan asam lemak tak jenuh tunggal (asam oleat) yang tinggi dan berbagai molekul biokimiawi seperti -karoten, -cryptoxanthin, -tokoferol, senyawa fenolik dan flavonoid yang berpotensi menjadi pangan dan obat fungsional. Komposisi kimia buah merah bervariasi antara lain: nilai rata-rata protein 3,12- 6,48%, lemak 11,21-30,72%, karbohidrat 43,86-79,66%, vitamin C 3,78-21,88 mg/100g, vitamin B1 0,97-3,14 mg/100g, kalsium (Ca) 0,53-1,11%, besi (Fe) 8,32- 123,03%, fosfor (P) 0,01-0,33%, total karotenoid 333-3309 ppm dan tokoferol total 964-11918 ppm.(Murtiningrum, S., et al, 2011) Minyak buah merah secara empiris dimanfaatkan oleh masyarakat sekitar sebagai obat alami berbagai penyakit seperti kanker, rheumatoid arthritis, stroke, dan HIV AIDS.(Wismandanu et al., 2016)

Terkait fungsinya sebagai bahan dasar obat, minyak buah merah telah dianalisis kandungan kimianya dan diketahui mengandung asam lemak dan proksimat. Sebuah uji toksisitas akut minyak buah merah secara oral dilakukan pada tikus *Sprague dawley* umur 8 minggu dengan dosis tunggal 300, 2.000 dan 5.000 mg/kgBB kemudian dilakukan pengamatan selama 4 jam pertama dan 14 hari setelah pemberian. Efek samping yang pernah dilaporkan pada pemberian buah merah ialah diare yang terjadi 60 menit pertama setelah pemberian tetapi tidak terjadi gejala toksisitas lebih lanjut dan dikatakan minyak buah merah tampaknya aman pada tingkat dosis 5.000 mg/kgBB. Hal ini menunjukkan bahwa minyak buah merah praktis tidak beracun. Temuan tersebut memiliki kesamaan dengan penelitian lain oleh Widowati 2009. Semua hewan dalam penelitian tersebut mengalami peningkatan berat badan, bukti ilmiah menegaskan bahwa kenaikan atau penurunan berat badan disertai dengan akumulasi lemak dan respons adaptasi fisiologis terhadap tanaman daripada efek toksik kimia.(Wismandanu et al., 2016)

Pada penelitian ini peneliti akan melakukan uji pemanfaatan ekstrak buah merah yang diujikan pada organ mata tikus model diabetik. Hasil penelitian diharapkan dapat menjadi dasar untuk menelusuri efek pemberian ekstrak buah merah terhadap perbaikan sel retina pada kasus RD.

1.2. Rumusan Masalah

- a. Bagaimana hubungan antara pemberian ekstrak buah merah dengan perbaikan sel-sel pada lapisan retina tikus model diabetik berdasarkan pemeriksaan histopatologi?
- b. Berapa dosis terbaik pemberian ekstrak buah merah yang dapat digunakan untuk perbaikan sel-sel pada lapisan retina tikus model diabetik?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui efek ekstrak buah merah terhadap perbaikan sel-sel pada lapisan retina tikus model diabetik.

1.3.2. Tujuan Khusus

- a. Untuk mengetahui struktur histomorfologi sel ganglion dan sel fotoreseptor retina pada kelompok tikus yang tidak diberi perlakuan apapun.
- b. Untuk mengetahui struktur histomorfologi sel ganglion dan sel fotoreseptor retina pada kelompok tikus yang hanya diinduksi dengan Alloxan.
- c. Untuk mengetahui struktur histomorfologi sel ganglion dan sel fotoreseptor retina pada kelompok tikus yang diinduksi dengan Alloxan kemudian diberikan ekstrak buah merah dengan konsentrasi 1 mL.
- d. Untuk mengetahui struktur histomorfologi sel ganglion dan sel fotoreseptor retina pada kelompok tikus yang diinduksi dengan Alloxan kemudian diberikan ekstrak buah merah dengan konsentrasi 1,5 mL.
- e. Untuk mengetahui struktur histomorfologi sel ganglion dan sel fotoreseptor retina pada kelompok tikus yang diinduksi dengan Alloxan kemudian diberikan ekstrak buah merah dengan konsentrasi 2 mL.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Keilmuan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar dalam pengembangan riset mengenai pemanfaatan ekstrak buah merah terhadap perbaikan jaringan atau organ pada tikus model diabetik.

1.4.2. Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran tentang ekstrak buah merah terhadap perbaikan sel-sel pada lapisan retina tikus model diabetik.

1.5. Hipotesis

- a. Ekstrak buah merah memiliki efek dalam mempertahankan densitas sel fotoreseptor pada tikus model diabetik.
- b. Ekstrak buah merah memiliki efek dalam mempertahankan densitas sel ganglion retina pada tikus model diabetik.
- c. Ekstrak buah merah memiliki efek dalam menghambat apoptosis sel fotoreseptor retina pada tikus model diabetik.
- d. Ekstrak buah merah memiliki efek dalam menghambat apoptosis sel ganglion retina pada tikus model diabetik.
- e. Ekstrak buah merah memiliki efek terbaik pada tikus model diabetik yang diberikan ekstrak buah merah dengan konsentrasi 2 mL.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Retinopati Diabetik

Retinopati diabetik telah mempengaruhi sebanyak 93 juta orang di dunia. Pasien DM tipe 1 memiliki prevalensi retinopati diabetik lebih tinggi dibanding pasien DM tipe 2 (77,3% vs. 25,1%), dengan 25% hingga 30% dari pasien tersebut diperkirakan mengalami DME yang mengancam penglihatan. Sekitar rentang antara 5% dan 8% pasien dengan RD memerlukan terapi laser fotokoagulasi, sebanyak 5% pasien akan membutuhkan operasi vitrektomi. Retinopati diabetik mempengaruhi orang dengan DM mellitus yang terdiagnosis atau tidak terdiagnosis. Kemungkinan berkembangnya retinopati diabetik secara langsung berkorelasi dengan usia pasien, lamanya DM, kontrol glikemik, dan tingkat tekanan darah. Retinopati diabetik memiliki faktor risiko yang dapat dimodifikasi, tidak dapat dimodifikasi, maupun yang faktor risiko terbaru sebagaimana ditunjukkan pada Tabel 1. (Shukla and Tripathy, 2023)

Tabel 1. Faktor risiko retinopati diabetik

Tidak bisa dimodifikasi	Bisa dimodifikasi	Faktor Risiko Terbaru
-Puberitas -Kehamilan	-Hipertensi -Obesitas -Dislipidemia -Kontrol glikemik buruk -Nefropati	-Inflamasi -Apolipoprotein -Pengaruh hormonal-leptin dan adiponektin -Vitamin D -Stres oksidatif -Faktor genetik

Sumber: Shukla, U. V and Tripathy, K. (2023) 'Diabetic Retinopathy.', in. *Treasure Island (FL)*.

Pada patomekanisme RD, hiperglikemia kronis dianggap sebagai faktor patogen utama. Sejumlah jalur biokimia yang saling berhubungan berkontribusi pada patogenesis RD. Jalur utama yang terlibat dalam patogenesis RD termasuk peningkatan fluks glukosa melalui jalur heksosamin, aktivasi protein kinase C (PKC), aktivasi berlebihan dari jalur kallikrein-kinin (PKK) plasma dan akumulasi *advanced glycation end products* (AGEs). Aktivasi sitokin, faktor pertumbuhan, dan disfungsi endotel vaskular yang dihasilkan dari jalur alternatif ini akhirnya menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskular dan oklusi

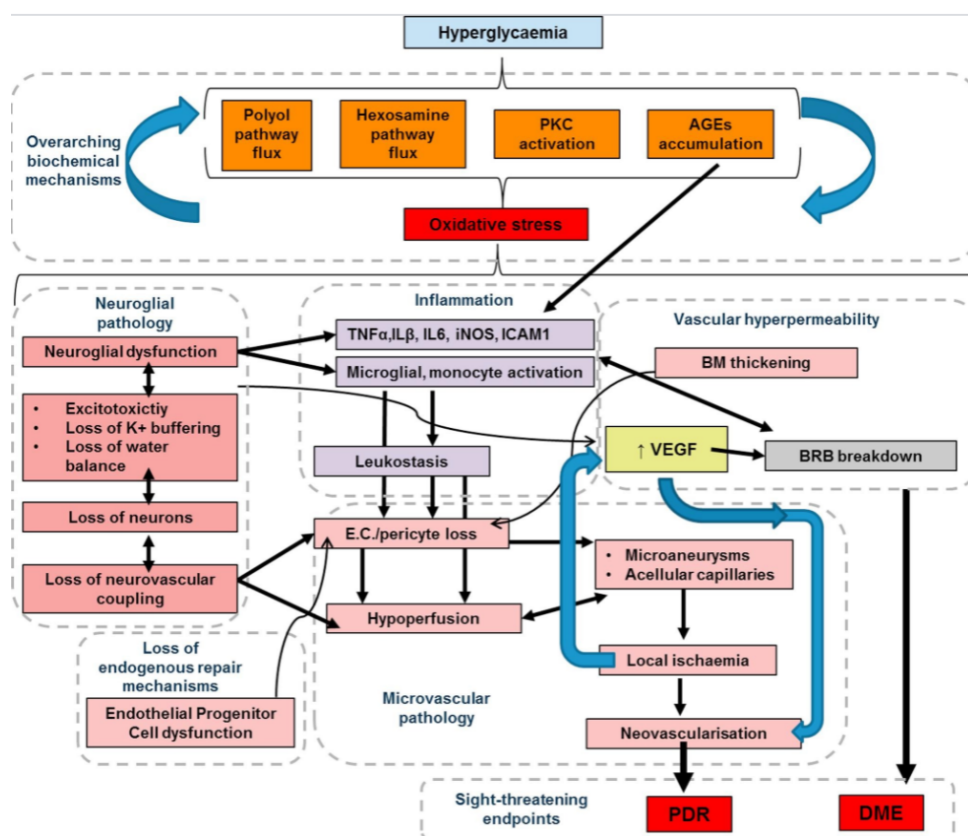
mikrovaskular. Penyumbatan mikrovaskular menyebabkan iskemia retina, yang menyebabkan terjadinya *intraretinal microvascular abnormality* (IRMA) dan neovaskularisasi. Aldosa reduktase adalah enzim yang mengubah glukosa menjadi sorbitol dalam jalur poliol. Karena sorbitol tidak dapat ditembus, sorbitol menumpuk di dalam semua sel retina, menyebabkan kerusakan osmotik pada sel. Selain itu, *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (NADPH) yang telah direduksi yang digunakan selama proses reduksi menyebabkan kerusakan oksidatif tambahan. (Wilkinson-Berka and Miller, 2008)

Faktor patogenik lainnya yang diduga berperan pada RD adalah stress oksidatif. Peningkatan kadar *reactive oxygen species* (ROS) menyebabkan stres oksidatif, yang merusak sel dan jaringan. Dalam proses pensinyalan, PKC juga terlibat. Aktivasi PKC menyebabkan perubahan pada membran dasar dan struktur pembuluh darah, termasuk stasis pembuluh darah, oklusi kapiler, peningkatan permeabilitas pembuluh darah, dan pelepasan faktor pertumbuhan angiogenik. Dalam glikasi protein non-enzimatik, gula pereduksi berinteraksi dengan asam amino bebas dari protein, lipid, dan asam nukleat untuk menghasilkan produk akhir glikasi lanjut yang bertugas mengubah protein matriks ekstraseluler. (Shukla and Tripathy, 2023)

Abnormalitas vaskularisasi pada RD menunjukkan perubahan morfologis seperti hilangnya sel perisit, penebalan membran basal, hilangnya sel endotel, peningkatan permeabilitas vaskular, agregasi platelet, leukostasis, dan dropout kapiler. Pembuluh darah retina yang sehat, komponen glial seperti sel Muller, komponen saraf seperti fotoreseptor, dan mikroglia yang tidak aktif adalah komponen retina yang normal dan sehat. *Blood retinal barrier* (BRB) baik di dalam maupun di luar normalnya dalam kondisi intak. Pada retinopati diabetik, retina mengalami berbagai kelainan, termasuk perubahan vaskular (mikroaneurisma, degenerasi kapiler, dan neovaskularisasi), lesi yang terkait dengan kerusakan vaskular (*hard exudate*), disfungsi glial, termasuk pembengkakan sel Muller, kerusakan saraf, mikroglia teraktivasi, kerusakan *retinal pigmen epithelium* (RPE), dan penipisan BRB menyebabkan penumpukan cairan di retina, yang dapat dilihat sebagai

edema, penebalan lapisan retina, dan cairan subretina. (Balasopoulou *et al.*, 2017)

Mekanisme patogenesis RD melalui interaksi kompleks antara neuroglial dan kerusakan vaskular yang diakibatkan oleh stress metabolik akibat hiperglikemia dijelaskan pada gambar 1. Berdasarkan perspektif mikrovaskular, adanya hipoperfusi pada awal penyakit akibat hilangnya sel perisit menyebabkan pertumbuhan kompensasi neovascular yang rapuh dan mudah mengalami kebocoran vaskular. Kompromi terhadap integritas BRB menyebabkan ekstravasasi cairan dan mediator inflamasi, menciptakan DME yang mengancam penglihatan dan memperburuk keadaan inflamasi. Disfungsi neuroglial yang terjadi bersamaan atau sebelumnya akan terus menyebabkan kerusakan. (Lechner, O'Leary and Stitt, 2017)



Gambar 1. Skematik patofisiologi pada retinopati diabetik.
 Sumber: Lechner *et al*, 2017. *The pathology associated with diabetic retinopathy*

2.2. Apoptosis pada Retinopati Diabetik

Pada retinopati diabetik telah diketahui adanya kondisi hiperglikemia yang menyebabkan kerusakan atau kematian sel pada retina. Telah diketahui beberapa proses kematian sel pada retinopati diabetik, antara lain nekrosis, apoptosis, pyroptosis, ferroptosis dan nekroptosis. Diantara berbagai proses tersebut, apoptosis diyakini adalah bentuk kematian sel retina utama pada RD. Penelitian terkait apoptosis pada RD telah banyak diteliti dan paling banyak dapat diidentifikasi dengan berbagai uji/assay sehingga studi-studi terkait terapi anti apoptosis banyak diminati. (Oshitari T., et al, 2023)

Apoptosis merupakan proses kematian sel terprogram. Faktor penyebab apoptosis dibagi menjadi 2 berdasarkan faktor pemicunya, yaitu jalur intrinsik dan jalur ekstrinsik. Jalur ekstrinsik dapat menyebabkan apoptosis dengan menstimuli eksternal sel. Kematian sel pada jalur ini disebabkan oleh pengikatan ligan seperti ligan FAS/CD95, TNF-alfa, atau ligan yang menginduksi apoptosis TNF (TRAIL) dengan reseptor masing-masing. Pada jalur ekstrinsik, caspase 8 aktif dan melakukan pembelahan pada caspase 3 sebagai caspase eksekutor dan memulai proses apoptosis. Pada jalur intrinsik atau yang dikenal dengan jalur mitokondria juga ditemukan aktivasi dari caspase eksekutor yakni caspase 3. Berbeda dengan jalur ekstrinsik yang terjadi pengikatan antara ligan, maka apoptosis pada jalur intrinsik terjadi karena stres intrasel seperti kerusakan DNA, ROS, atau keadaan eksitoksisitas. Baik pada jalur ekstrinsik maupun jalur intrinsik, caspase 3 terlibat dalam kerusakan sel retina. Berbagai jalur caspase ini masih diteliti dan pengklasifikasian kelompok caspase masih didasarkan karena kemiripan tiap karakter pada jalur-jalur tersebut. Secara umum, apoptosis akan mengaktifkan jalur caspase dengan mengaktifkan nuklease yang merusak nukleus dan mengaktifkan protease yang merusak sitoplasma dan sitoskeleton yang keduanya merupakan struktur penyokong suatu sel. Kedua jalur ini akan berujung pada kematian sel. (Feenestra D., et al, 2013)

Apoptosis neuron retinal dapat diamati pada tikus diabetik paling cepat satu 1 minggu sampai 1 bulan setelah induksi diabetik. Peningkatan

regulasi molekul pro-apoptosis seperti pembelahan caspase-3, Bax dan Fas telah terdeteksi di neuron retinal pada hewan dan pasien DM. Disfungsi mitokondria telah terlibat dalam degenerasi retinal di RD.(Kowluru & Mishra, 2015) Dalam retina tikus diabetik, didapatkan ROS meningkat secara signifikan. Penekanan pembentukan ROS secara efektif menghambat gangguan penglihatan dan apoptosis neuron retina yang dimediasi oleh caspase-3. Pada tikus diabetik, hilangnya sel ganglion dan penurunan ketebalan retinal diamati sebelum adanya perubahan mikrovaskuler. Hal ini juga ditemukan pada studi tikus wistar (*Rattus norvegicus*) model diabetes yang diinjeksi Streptozotocin dimana dalam periode 1 minggu terbukti terjadi penurunan densitas dan telah terjadi dari periode 1 minggu paska hiperglikemi dan semakin memburuk seiring waktu. Caspase 3 juga meningkat mulai dari minggu awal terjadi hiperglikemi dan hal ini signifikan ditemukan pada lapisan ganglion dan fotoreseptor.(Latama, F., 2022).

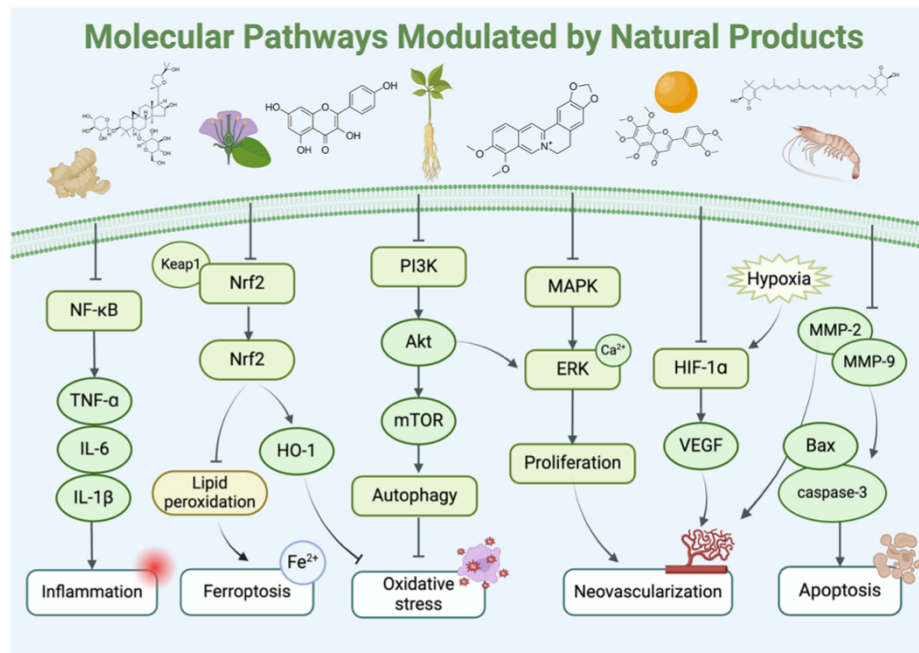
Pada donor mata dari subjek DM, ekspresi retinal dari protein mitokondria pro-apoptosis seperti sitokrom C dan faktor penginduksi apoptosis (AIF) ditemukan meningkat secara signifikan. Studi in vitro menunjukkan bahwa paparan glukosa yang tinggi dikaitkan dengan peningkatan fragmentasi mitokondria dan apoptosis sel. Selain kerusakan mitokondria, keterlibatan stres oksidatif pada degenerasi retina akibat DM juga telah diteliti secara luas. Penipisan *inner layer* retina dapat terdeteksi tanpa tanda-tanda RD atau dalam kondisi adanya mikroaneurisma. Oleh karena itu, penyelidikan lebih lanjut dari mekanisme molekuler yang mendasari neurodegenerasi retinal dapat memberikan target terapeutik potensial untuk intervensi dini pada RD.(Wang and Lo, 2018).

Menurut *Diabetes Visual Function Suppelement Study* (DiVFuSS), prevalensi DM dan RD akan terus meningkat, dan banyak pasien tidak dapat mempertahankan kontrol metabolik dengan baik. Walaupun terapi laser fotokoagulasi dan farmakoterapi pada RD yang mengancam visus sangat efektif untuk mencegah penurunan visus katastropik, tatalaksana-tatalaksana tersebut belum efektif secara universal atau masih memiliki efek samping dan juga dikatakan masih mahal. Studi DiVFuSS mengusulkan adanya pemberian formula multikomponen yang dapat

memberikan perlindungan kepada beberapa pasien terhadap fungsi visus yang berkaitan dengan progresivitas RD.(Chous AP, 2016)

2.3. Peran Tanaman Alami Dalam Menghambat Progresivitas Retinopati Diabetik

Tanaman alami dalam menghambat diabetes telah lama dikenal dan diteliti perannya. Modifikasi diet dan gaya hidup pada pasien DM telah menjadi strategi modifikasi dalam tatalaksana DM. Tanaman alami yang dianggap sebagai suplemen sehari-hari telah menjadi perhatian dalam penelitian terkait RD akhir-akhir ini. Adapun peran protetektif pada RD dari tanaman alami ini antara lain sebagai: antiinflamasi, menurunkan ekspresi VEGF, menurunkan ROS, menurunkan sel apoptosis, menurunkan akumulasi AGE, menurunkan ekspresi MMP-2, menghambat perlengketan leukosit. Suatu tinjauan pustaka membahas peran produk natural seperti resveratrol pada buah anggur, magnolol pada bunga magnolia, isoflavones pada kacang hazelnut, astaxanthin dari udang, dan lainnya, memiliki peran sebagai suplementasi pada RD baik dalam penelitian manusia ataupun hewan coba seperti tikus. Beberapa peran yang dilaporkan antara lain sebagai antiinflamasi, menghambat stres oksidasi, menghambat terbentuknya neovaskularisasi dan juga berperan dalam menghambat apoptosis dengan bantuan marker caspase 3 seperti terlihat pada Gambar 2. Produk-produk natural ini dikatakan berperan sebagai terapi yang non infasif dengan potensi terapi yang tinggi dan dapat dimanfaatkan baik terapi tunggal ataupun kombinasi dengan pengobatan obat-obat anti diabetik oral atau injeksi insulin pada masa yang akan datang.(Zhao Yuxuan, Chen Yi, Yan Naihong; 2024)



Gambar 2. Jalur molekuler yang dimodulasi oleh produk natural pada retinopati diabetik.

Sumber: Zhao Yuxuan, Chen Yi, Yan Naihong; 2024. *The Role of Natural Products in Diabetic Retinopathy*.

Secara khusus pemberian suplemen mikronutrien merupakan salah satu usaha menghambat produksi radikal bebas intraseluler atau meningkatkan kemampuan enzim pertahanan terhadap radikal bebas guna mencegah munculnya stres oksidatif dan komplikasi vaskular terkait DM. Berbagai macam suplemen yang mengandung antioksidan dan atau faktor yang dapat meningkatkan produksi nitrit oksida (NO) berpotensi untuk memperbaiki disfungsi endotel dan fungsi mitokondria dalam sel, serta menurunkan aktifitas dari enzim NADPH oksidase. Dalam kasus komplikasi makrovaskular/mikrovaskular pada penderita DM, terapi antioksidan bermanfaat apabila diberikan bersamaan dengan terapi untuk mengendalikan tekanan darah, kondisi dislipidemia, dan kontrol kadar glukosa secara optimal. Beberapa biomarker antioksidan yang berperan melawan stres oksidatif pada pasien DM seperti: aminoguanidine, asam askorbat, asetat, alfa tokoferol, beta karoten, selenium, kurkumin, vitamin C dan vitamin E, Zinc dan sebagainya. Peran alfa tokoferol sendiri pada pasien DM diyakini dapat menurunkan aktivasi PKC pada retina, dan peroksida lipid, mencegah radikal, GR dan katalase. (Garcia-Medina, J.J., et al, 2020) Pemberian antioksidan pada tikus diabetik mampu mencegah

perkembangan RD dan dianggap berperan dalam pengendalian metabolisme abnormal retina yang dapat berkembang ke suatu retinopati. Menurut DiVFuSS, beberapa mikronutrien yang berperan pada RD baik pada pasien DM ataupun hewan coba model diabetik salah satunya adalah peran Vitamin C/E, dimana kedua vitamin ini pada hewan coba berperan menghambat progresivitas RD dan juga menurunkan ROS, aktivitas Polyol dan menurunkan NF-K. sedangkan pada pasien DM meningkatkan perbaikan disfungsi endotel dan memperbaiki kondisi dislipidemia.(Chous, A.P, et al, 2016)

Adapun hasil positif pada pencegahan disfungsi vaskular terkait DM pada tikus diabetik, pemberian antioksidan vitamin E dosis tinggi, terlihat pada RD oleh aktivitas radikal bebas di luar sel melalui mekanisme non enzimatis. Studi pada manusia menyarankan bahwa terapi antioksidan vitamin E mungkin dapat menormalkan hemodinamik retina pada pasien DM. (Baptista *et al.*, 2010) Beberapa studi terkait hubungan antara pemberian tokoferol ataupun vitamin E pada penderita RD ataupun hewan coba seperti tikus model diabetik diketahui dapat membantu menghambat progresivitas penyakit RD dijelaskan lebih lanjut pada lampiran 1.

2.4. Buah Merah Papua (*Pandanus conoidenus Lamk.*) sebagai Tanaman Alami Dalam Menghambat Progresivitas Diabetes Melitus

Penelitian mengenai peran tanaman alami pada RD masih sangat terbuka luas dan baru diketahui beberapa di antaranya. Beberapa tanaman yang telah diteliti dan menunjukkan potensi dalam pengobatan RD antara lain: *Annona muricata*, *Camellia sinensis* (kelompok teh hijau), *Curcuma longa*, *Ginkgo biloba*, *Paenonia suffruticosa*, *Pinus pinaster*, *Trigonella foenum graecum*, *Vaccinium mytilus*, *Vitis vinifera*.(Nazarian-Samani et al, 2018)

Buah merah asal Papua merupakan salah satu tanaman alami yang dikenal bermanfaat di Indonesia. Kultivar buah merah Papua dibedakan berdasarkan ukuran buah, warna buah, dan bentuk buah. Kultivar yang dikenal antara lain adalah kultivar merah pendek, merah coklat, merah sedang, merah panjang, kuning panjang, dan kuning

pendek. Umumnya tanaman berumur hingga 10 tahun, berbuah pada umur 3-5 tahun, dan umur buah sampai panen 3-4 bulan. Tanaman buah merah memiliki akar tunjang 0,20-3,50 m, lingkaran akar 6-20 cm, berwarna coklat dengan bercak putih, bentuk bulat, dan permukaan berduri. Jumlah akar dalam satu rumpun berkisar antara 11-97 buah. Lingkaran batang utama berkisar antara 20-40 cm, tinggi tanaman 2-3,50 m. Batang berwarna coklat dengan bercak putih, berbentuk bulat, berkas pembuluh tidak tampak jelas, keras, arah tumbuh vertikal atau tegak, jumlah percabangan 2-4 buah, dan permukaan berduri. Daun berukuran 96 cm x 9,30 cm sampai 323 cm x 15 cm. Ujung daun bertusuk (*micronate*), pangkal merompong (*cut off*), tepi daun dan bagian bawah tulang daun berduri. Komposisi daun tunggal dengan susunan daun berseling (*alternate*). Daun lentur, berwarna hijau tua, pola pertulangan daun sejajar, tanpa tangkai daun (*sessile*), dan tidak beraroma. Bunga menyerupai bunga nangka dengan warna kemerahan. Buah berukuran panjang 68-110 cm, diameter 10-15 cm, berbentuk silindris, ujung menumpul, dan pangkal menjantung. Saat masih muda, buah berwarna merah pucat, dan berubah menjadi merah bata saat tua.

Buah merah ini telah dikenal sebagai buah yang memiliki jutaan manfaat. Buah ini juga digunakan oleh masyarakat sebagai penyedap makanan yang bernilai gizi tinggi karena mengandung beta-karoten, pewarna alami yang tidak mengandung logam berat dan mikroorganisme berbahaya. Selain itu buah merah difungsikan sebagai penunjang makanan pokok sehari-hari, dan obat berbagai penyakit yaitu kanker, HIV, Malaria, Hiperkolesterol, DM, Hiperuresemia dan Osteoporosis. Ampas buah merah dapat pula dimanfaatkan sebagai pakan unggas sedangkan bagian akarnya dapat dibuat tali, pengikat dan tikar kemudian batangnya sebagai papan rumah. (Satriyanto, Widjanarko and Yuniarta, 2012)

Secara biologi, tanaman ini diklasifikasikan:

Kingdom : *Plantae*
 Divisi : *Spermatophyta*
 Kelas : *Angiospermae*
 Subkelas : *Monocotyledonae*
 Ordo : *Pandanales*
 Famili : *Pandanaceae*
 Genus : *Pandanus*
 Spesies : *Pandanus conoideus Lamk.*

(Wawo, Lestari and Setyowati, 2019)



Gambar 3. Karakteristik Buah Merah. Kiri; gambar pohon buah merah. Tengah; buah merah. Kanan; minyak buah merah.

Sumber : MS Sirait. (2021) 'Potential of red fruit oil (*Pandanus conoideus lamk.*) as an antioxidant active packaging; a review.', dalam IOP Conf. Series: Earth and Environmental Science 749 (2021).

Keanekaragaman karakter fisik aksesori buah merah populasi di suatu wilayah dapat berbeda di populasi lain. Diasumsikan bahwa pertumbuhan buah merah tergantung pada jenis ekogeografinya. Fenomena ini mirip dengan tanaman Jarak pagar (*Jatropha curcas L.*) yang tumbuh tersebar di beberapa tempat wilayah Meksiko dalam perbedaan ketinggian, rata-rata suhu, dan jenis iklim. Buah merah memiliki protein yang berbeda kandungan (19-33%) dan lemak (46-64%), dan juga memiliki perbedaan sifat fisik, terutama bentuk dan ukuran biji (Makkar, 1998; Herrera, 2010). Keanekaragaman fisik karakteristik, terutama yang dikendalikan secara genetik adalah sangat bermanfaat sebagai sumber program pemuliaan buah merah. Di teknologi pertanian, ciri-ciri fisik adalah diperlukan untuk menyelesaikan desain peralatan untuk penanganan, pemrosesan, dan penyimpanan Komposisi kimia buah merah pilihan aksesori bervariasi antara lain: Nilai rata-rata protein

3,12-6,48%, lemak 11,21-30,72%, karbohidrat 43,86-79,66%, vitamin C 3,78-21,88 mg/100g, vitamin B1 0,97-3,14 mg/100g, kalsium (Ca) 0,53-1,11%, besi (Fe) 8,32-123,03%, fosfor (P) 0,01-0,33%, total karotenoid 333-3309 ppm dan tokoferol total 964-11918 ppm.(MURTININGRUM, SARUNGALLO and MAWIKERE, 2011)

Buah merah Papua sebagai tanaman yang mengandung antioksidan telah dikenal sejak lama. Komposisi antioksidan yang terdapat pada buah merah seperti tokoferol, karotenoid. Alfa tokoferol dikatakan diteliti sebagai komposisi antioksidan buah merah yang cukup tinggi sedangkan karotenoid yang terendah sehingga buah merah dikenal sebagai sumber vitamin E natural yang bagus. Selain antioksidan, dikatakan bahwa buah merah tidak mengandung komposisi mineral logam dan mikroorganismen yang membahayakan.(Sirait, Warsiki and Setyaningsih, 2021)

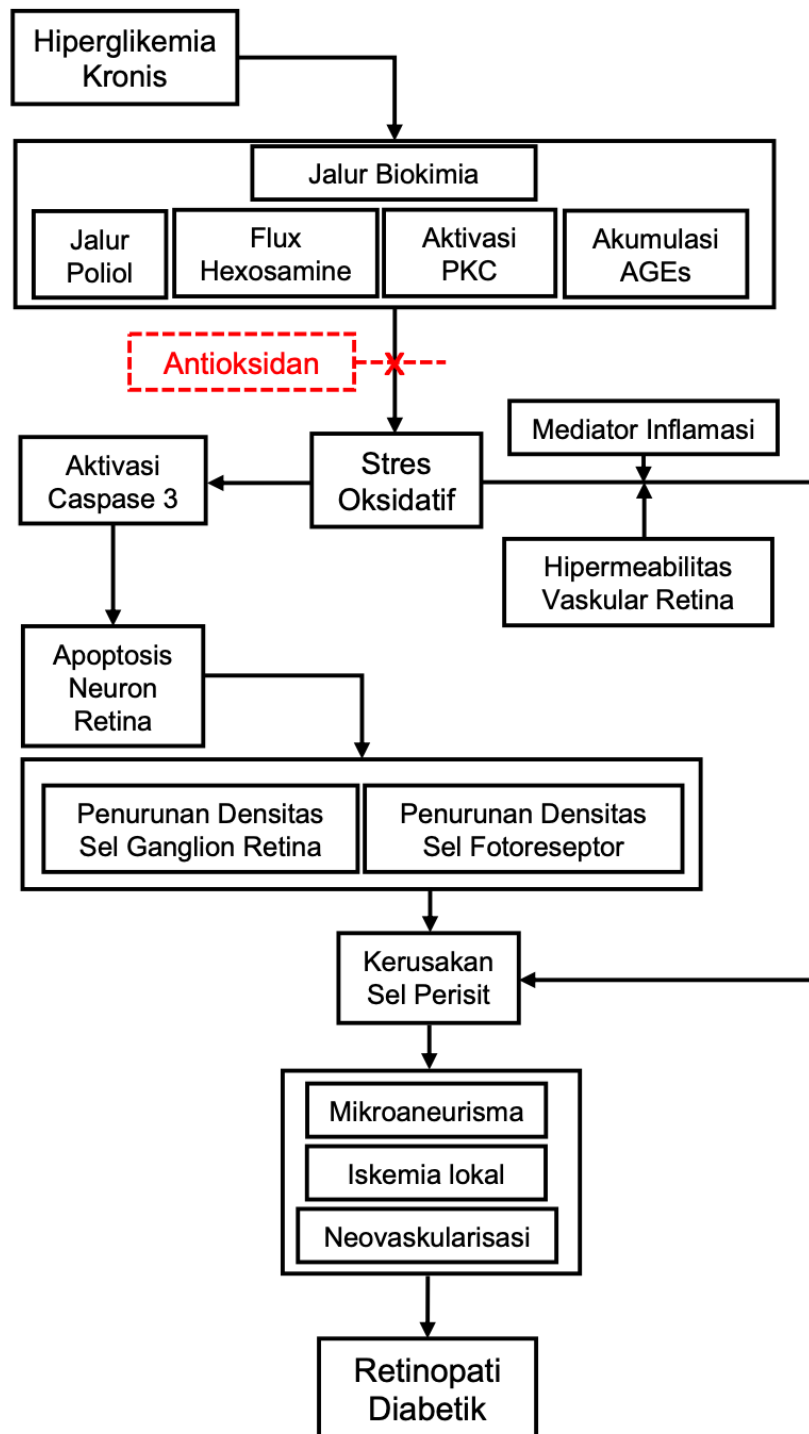
Tabel 2. Kandungan nutrisi ekstrak minyak buah merah per 100 gram.

Parameter	Nilai
Energi (kkal)	868
Protein	0
Lipid (g)	94.20
Karbohidrat (g)	5.10
Sodium (mg)	3
α -Carotene (μ g)	130
β -Carotene (μ g)	1.980
β -Cryptoxanthin (μ g)	1.460
α -tocopherol (mg)	21.20

Sumber: MS Sirait. (2021) 'Potential of red fruit oil (*Pandanus conoideus lamk.*) as an antioxidant active packaging; a review.', dalam IOP Conf. Series: Earth and Environmental Science 749.

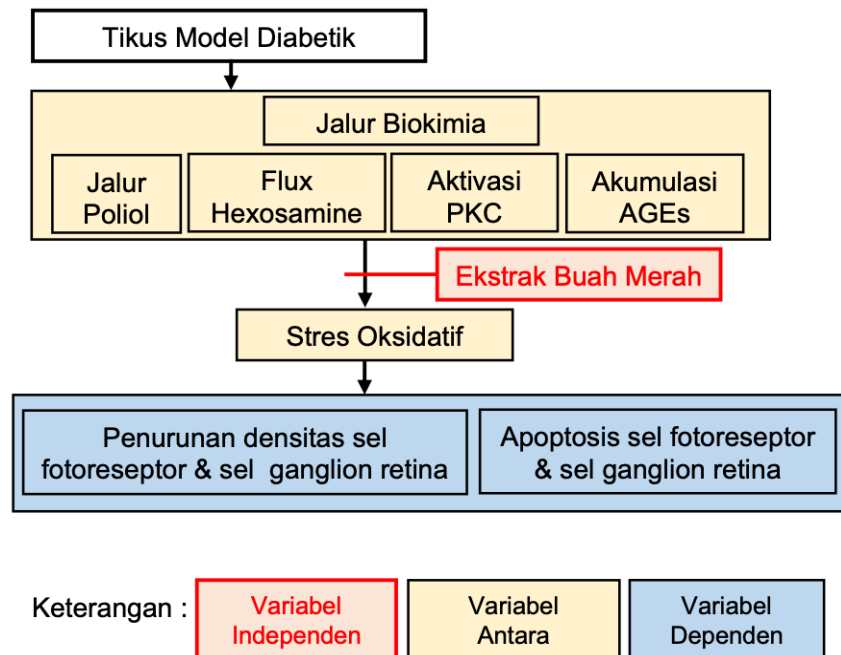
Penelitian terkait peran buah merah Papua pada DM telah banyak diteliti, antara lain perannya dalam menurunkan level GDS pada tikus model diabetik dan juga beberapa penelitian terkait komplikasi DM seperti nefropati seperti dijelaskan pada lampiran 2. Sedangkan efek sitotoksitas ekstrak buah merah sendiri belum banyak diketahui, namun menurut satu penelitian pada tikus coba didapatkan bahwa suplementasi ekstrak buah merah sebanyak 2 mL selama 135 hari tidak bersifat toksik pada organ hati maupun ginjal.(Wuryastuty, Hastari, and R. Wasito, 2014)

2.5. Kerangka Teori



Gambar 4. Kerangka Teori Penelitian

2.6. Kerangka Konsep



Gambar 5. Kerangka Konsep Penelitian