

**DISERTASI**

**AKTIVITAS ANTI-DIABETIK EKSTRAK BUAH BUNI (*Antidesma bunius* L.) DAN PENGARUHNYA TERHADAP KADAR GLUKOSA DARAH PUASA DAN BERAT BADAN TIKUS GALUR WISTAR MODEL HIPERGLIKEMIA YANG DIINDUKSI STREPTOZOTOCIN (STZ)**

**ANTI-DIABETIC ACTIVITY OF BUNI FRUIT EXTRACT (*Antidesma bunius* L.) AND ITS INFLUENCE ON FASTING BLOOD GLUCOSE LEVELS AND BODY WEIGHT OF WISTAR STRAIN RATS MODEL OF STREPTOZOTOCIN-INDUCED HYPERGLYCEMIA (STZ)**



**DARA UGI  
C013181021**

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR**

**2023**



## **DISERTASI**

**AKTIVITAS ANTI-DIABETIK EKSTRAK BUAH BUNI (*Antidesma bunius* L.) DAN PENGARUHNYA TERHADAP KADAR GLUKOSA DARAH PUASA DAN BERAT BADAN TIKUS GALUR WISTAR MODEL HIPERGLIKEMIA YANG DIINDUKSI STREPTOZOTOCIN (STZ)**

**ANTI-DIABETIC ACTIVITY OF BUNI FRUIT EXTRACT (*Antidesma bunius* L.) AND ITS INFLUENCE ON FASTING BLOOD GLUCOSE LEVELS AND BODY WEIGHT OF WISTAR STRAIN RATS MODEL OF STREPTOZOTOCIN-INDUCED HYPERGLYCEMIA (STZ)**

Disertasi

Sebagai Salah Satu Syarat Mencapai Gelar Doktor

Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran

Disusun dan Diajukan oleh

DARA UGI

Kepada

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR**

**2023**



**DISERTASI**

**AKTIVITAS ANTI-DIABETIK EKSTRAK BUAH BUNI (*Antidesma bunius L.*)  
DAN PENGARUHNYA TERHADAP KADAR GLUKOSA DARAH PUASA DAN  
BERAT BADAN TIKUS GALUR WISTAR MODEL HIPERGLIKEMIA YANG  
DIINDUKSI STREPTOZOTOCIN (STZ)**

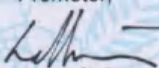
**ANTI-DIABETIC ACTIVITY OF BUNI FRUIT EXTRACT (*Antidesma bunius L.*)  
AND ITS INFLUENCE ON FASTING BLOOD GLUCOSE LEVELS AND BODY  
WEIGHT OF WISTAR STRAIN RATS MODEL OF STREPTOZOTOCIN-  
INDUCED HYPERGLYCEMIA (STZ)**

Disusun dan diajukan  
Oleh

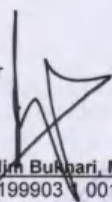
**Dara Ugi**  
C013181021

Telah dipertahankan di hadapan Penilai Ujian yang dibentuk dalam rangka  
Penyelesaian Studi Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran  
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin  
pada tanggal, 27 Desember 2023  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

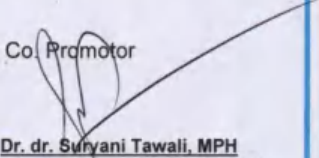
Menyetujui  
Promotor,

  
**Prof. dr. Mochammad Hatta, Ph.D, Sp.MK(K)**  
Nip. 19570416 198503 1 001

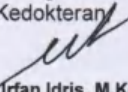
Co. Promotor

  
**Prof. dr. Agussalim Bukhari, M.Clin.Med, Ph.D, Sp.GK(K)**  
Nip. 19700821 199903 1 001

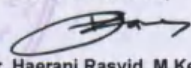
Co. Promotor

  
**Dr. dr. Suryani Tawali, MPH**  
Nip. 19751210 200312 2 002

Ketua Program Studi S3  
Ilmu Kedokteran

  
**Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes**  
Nip.19671103 199802 1 001

Dekan Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin,

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



## ABSTRAK

DARA UGI. *Evaluasi Aktivitas Antihiperqlikemik Buah Buni (Antidesma bunius L. spreng) pada Dua Kelompok Tikus Wistar Diabetes yang Diinduksi Streptozotocin* (dibimbing oleh Mochammad Hatta, Agussalim Bukhari, dan Suryani Tawali).

Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh pemberian buah buni pada tikus wistar yang telah distimulasi dengan dua dosis *streptozotocin* (STZ) yang berbeda terhadap kadar glukosa darah puasa mikronutrien, khususnya polifenol yang berperan dalam terapi nutrisi medis (MNT) yang direkomendasikan oleh *American Diabetes Association* (ADA) *Antidesma bunius L.* buah yang tinggi polifenol, diduga berdampak pada metabolisme karbohidrat. Penelitian ini merupakan panelitian eksperimental pemberian ekstrak buah *Antidesma bunius L.* dosis 100 dan 300 mg/kg BB, selama enam minggu pada dua kelompok tikus wistar hiperglikemik yang dinduksi STZ dosis 35 dan 45mg/kg BB. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak buah buni pada kelompok yang diinduksi STZ dosis 35 mg/kg BB mempunyai nilai  $p>0,05$  yang menunjukkan bahwa hasil tersebut tidak bermakna secara statistik. Sementara kelompok tikus wistar yang mendapat dosis STZ 45 mg/kg BB dan dosis ekstrak buah buni 100 mg/kg BB menunjukkan hasil yang signifikan jika kedua kelompok data dibandingkan Pemberian ekstrak buah buni dapat menurunkan kadar glukosa darah puasa tikus wistar setelah induksi STZ 45 mg/kg BB.

Kata kunci: buah buni, *antidesma bunius L.*, gula darah puasa, STZ



## ABSTRACT

DARA UGI. *Evaluation of Antihyperglycemic Activity of Buni (Antidesma bunius L. spreng) Fruit in Two Groups of Streptozotocin-Induced Diabetic Wistar Rats* (supervised by Mochammad Hatta, Agussalim Bukhari, Suryani Tawali)

The research aims at investigating the effects of the Buni fruit on the Wistar rats that have been stimulated by 2 different doses of streptozotocin (STZ) in terms of fasting the blood glucose micronutrients, particularly the polyphenols, having the part in the medical nutrition therapy (MNT) that the American Diabetes Association (ADA) recommends. *Antidesnia bunius L.*, a fruit that is high in polyphenols, is thought to have an impact on the carbohydrate metabolism. The research was the experimental investigation on *Antidesnia bunius L.* fruit extract at the dosage of 100 and 300 mg/kg body weight, for six weeks on two groups of hyperglycemic Wistar rats that were induced with STZ at the dose of 35 and 45 mg/kg body weight. The research result indicates that Buni fruit extract administered to the STZ-induced group of the dose of 35 mg/kgBW comes out to have the p value  $> 0.05$ , indicating that the outcome is not statistically significant. Meanwhile the group of Wistar rats receiving the dose of STZ of 45 mg/kg body weight and the dose of Buni fruit extract of 100 mg/kg BW show the significant outcomes when the two groups of data are compared. The administration of Buni fruit extract can lower the Wistar rats' fasting blood glucose levels after STZ 45 mg/kg body weight induction.

Key words: Buni fruit, *Antidesma bunius L.*, fasting blood sugar, STZ





KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN, RISET DAN TEKNOLOGI  
**UNIVERSITAS HASANUDDIN**  
**FAKULTAS KEDOKTERAN**  
Jl. Perintis Kemerdekaan Kampus Tamalanrea Km. 10 Makassar 90245  
Telp. ( 0411 ) 586010, 585836, 586200 Psw. 2767 Fax. (0411) 586297

### PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Dara Ugi  
Nomor Pokok : C013181021  
Program Studi : Doktor Ilmu Kedokteran  
Jenjang : S3

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulis saya berjudul : **Aktivitas Anti-Diabetik Ekstrak Buah Buni (*Antidesma Bunius L.*) Terhadap Kadar Glukosa Darah Puasa, Dan Berat Badan Tikus Galur Wistar Model Hiperglikemia Yang Diinduksi Streptozotocin (STZ)**

Adalah karya tulis saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain, bahwa Disertasi yang saya tulis ini benar- benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila dikemudian hari terbukti bahwa sebagian atau keseluruhan Disertasi ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 29 September 2023

Yang menyatakan,

  
Dara Ugi



Optimization Software:  
[www.balesio.com](http://www.balesio.com)

## PRAKATA

*Bismillahirrahmanirrahiim. Walhamdulillah.* Dengan Asma Allah Yang Maha Pengasih dan Maha Penyayang, atas Kasih Sayang-Nya penulis dapat menyelesaikan disertasi ini. Untuk itu penulis ucapkan rasa syukur kehadiran-Nya seraya mengucapkan segala puji bagi Allah Tuhan semesta alam, dengan terselesaikannya disertasi ini yang merupakan salah satu persyaratan akademik guna memperoleh gelar Doktor dalam Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar. Salam dan shalawat senantiasa tercurah kepada junjungan kita semua, Rasulullah, Nabi Muhammad SAW yang olehnya umat Muslim dapat menikmati iman, dan ilmu hingga saat ini.

Dengan selesainya penulisan disertasi ini, penulis ingin menyampaikan penghargaan dan terima kasih yang tulus dan mendalam kepada semua pihak, baik perseorangan maupun lembaga, yang melalui satu dan lain cara telah ikut berjasa dalam proses penyelesaian studi penulis.

Pertama sekali, ucapan terima kasih penulis persembahkan kepada orang tua, mendiang Bapak kami, H.M. Aras dan H.M. Tadjuddin Noer, dan juga ibu kami; Hj. A. Nuryati Razak dan Hj. Nurcaya yang mana berkat kesabaran, ketulusan dan kegigihan yang ayahbunda teladankan hingga kami dapat mencapai titik ini. Tidak lupa kepada Suami tercinta, Muhammad Ashady Tadjuddin, yang telah mencintai dengan sabarnya dan mendampingi kami selama pendidikan hingga selesainya penyusunan disertasi ini. Ucapan terima kasih atas segala doa dan kasih sayang yang selalu dicurahkan dari anak-anak kami, Azura Muhammad Ashadi, Cyra Ashadi, Najma Tsurayya Ashadi, Asy Syams Muhammad Ashadi, dan Ashadi.



Dengan ikhlas, dari lubuk hati yang paling dalam, jutaan terima kasih penulis ucapkan kepada promotor, Prof.dr. Mochammad Hatta, Ph.D., Sp.MK(K), atas bimbingan, teguran, perhatian dan nasehatnya pada penulis hingga dapat menyelesaikan disertasi ini. Penulis merasa sangat beruntung mendapat pembimbing yang sabar dan banyak memberikan kritikan yang konstruktif dalam perjalanan akademik dari tahap penyusunan proposal hingga tahap publikasi hasil penelitian. Rasanya penulis tidak akan mampu membalas hingga ke akhir hayat. Sekali lagi, Terima kasih. Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada Prof. dr. Agussalim Bukhari, Ph.D., M.Clin.Med., Sp.GK(K) dan Dr. dr. Suryani Tawali, MPH. selaku co-promotor, atas bimbingan dan dorongannya selama proses pendidikan kami.

Ucapan terima kasih yang setinggi-tingginya penulis haturkan kepada Rektor Universitas Muhammadiyah Makassar, Bapak Prof. Dr. H. Ambo Asse, M. Ag, Ketua Badan Pelaksana Harian (BPH) Bapak Prof. Dr. H. Gagaring Pagalung, M.Si., Ak. C.A., Wakil Rektor I Bapak Dr. Ir. Abdul Rahim Nanda, SY. M.T., IPM, Wakil Rektor II Bapak Prof. Dr. H. Andi Syukri Syamsuri, M.Hum., Wakil Rektor II Bapak Dr. H. Mawardi Pewangi, M.Pd., yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengembangkan diri dengan melanjutkan pendidikan hingga ke tingkat doktoral ini.

Ungkapan terima kasih yang tak terhingga juga penulis tujukan kepada Dekan Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah (FKIK Unismuh) Makassar, Ibu Prof. Dr. dr. Suryani As'ad, M.Sc., Sp.GK(K), Wakil Dekan I Ibu Dr. dr. A. Wery Sompaa, Sp.S(K), Wakil Dekan II Bapak dr. Irwan Ashari, Wakil Dekan III Bapak dr. Asdar, Sp.B., M.Kes., Wakil Dekan IV Bapak

... yang senantiasa mendorong dan mendukung kami dalam ... diri kami.





Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada :

1. Ketua Program Studi S3 Ilmu Kedokteran Unhas yang telah berkenan memberikan kami kesempatan mengikutu Pendidikan Doktor Ilmu Kedokteran
2. Prof. Dr. Yusminah Hala, M.S. sebagai penguji eksternal, Prof. Yusnita Rifai, Ph.D., Apt., Dr. dr. Husaini Umar, Sp.PD(K), KEMD., Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, Sp.PK(K)., dan Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM sebagai penguji internal yang banyak memberikan masukan dan arahan untuk penyempurnaan disertasi kami.
3. Saudara-saudara kami; Kak Dinarti, Kak Dwisari, Kak Irwin, Kak Irman, dan Kak Irsan, serta Kak Muhammad Amri, Kak Darsianty, dan adik Khadijah beserta keluarga besar Aras dan Tadjuddin Noer, yang selalu memberikan dukungan tanpa henti selama ini.
4. Para rekan sejawat di Departemen Farmakologi dan Al-Islam dan Kemuhammadiyah FKIK Unismuh yang telah ikut membantu menciptakan lingkungan kerja yang kondusif selama kami menjalani pendidikan.
5. Staf di Program S3 Doktor Ilmu Kedokteran; Pak Akmal, Pak Abdul Muin (Mumu), dan Pak Rahmat dan staf lainnya yang sangat membantu kami dalam proses penyelesaian studi kami.
6. Staf Laboratorium Imunologi dan Biomolekuler FK Unhas, Pak Romi Usman, Pak Mus Jebaru, dan Pak Wani, yang sangat membantu dalam proses penelitian kami.
7. Teman-teman seperjuangan mahasiswa S3 Angkatan 20181 atas motivasi, bantuan, dan kebersamaannya.
8. Teman-teman dosen baik senior dan junior kami di FKIK Unismuh untuk dukungan luar biasa yang diberikan kepada kami selama kami mengikuti pendidikan ini.

Akhir kata, kami telah berusaha, namun itu tidak berarti disertasi ini sempurna. Kalau

Allah, kalau lemah, itu adalah kelemahan penulis sendiri. Allah Maha  
Maha Mengetahui.



# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang Masalah

Diabetes Mellitus (DM) adalah penyakit metabolik kronik, yang ditandai dengan peningkatan glukosa darah, yang akan mengarah pada kerusakan yang serius pada jantung, pembuluh darah, mata, ginjal, dan sistem saraf. Yang paling umum terjadi yaitu Diabetes Mellitus Tipe 2, terjadi pada orang dewasa, dimana terdapat resistensi insulin pada tubuh atau tubuh tidak memproduksi insulin yang memadai.(WHO, 2019)

Jumlah penderita DM meningkat empat kali lipat sejak tahun 1980-an. Prevalensinya meningkat di seluruh dunia, khususnya di negara berpenghasilan menengah ke bawah. (WHO, 2019)

Pada tahun 2010, sekitar 8,5% orang dewasa usia lebih dari 18 tahun menderita diabetes. Kemudian di tahun 2019, diabetes menjadi penyebab 1,5 juta kematian di dunia. Antara tahun 2000 dan 2016, terjadi peningkatan 5% kematian premature akibat diabetes.(WHO, 2019)

The International Diabetes Federation (IDF) memperkirakan bahwa angka penderita diabetes akan meningkat menjadi 693 juta di tahun 2045. Dan inilah yang menjadi masalah kesehatan prioritas di abad 21.(Kemenkes RI, 2014)

Tipe DM lainnya yaitu DM Tipe 1, dimana penampakan badan pasien lebih kurus, dibandingkan dengan DM tipe 2. Meskipun pasien diabetes tipe 1 secara tradisional dianggap memiliki Indeks Massa Tubuh (IMT) yang lebih rendah, namun beberapa penelitian saat ini menunjukkan sebaliknya. Tren peningkatan prevalensi

tingkat lebih cepat pada pasien DM Tipe 1 dibandingkan populasi  
i, sekitar 50% pasien DM Tipe 1 mengalami kelebihan berat badan  
Mereka juga memiliki lingkar pinggang dan pinggul yang lebih tinggi



jika dibandingkan dengan kelompok kontrol yang sehat. Pertambahan berat badan tampaknya tidak berhubungan dengan penuaan dan malah berhubungan dengan faktor klinis seperti terapi insulin (Conway *et al.*, 2010; Zaharieva *et al.*, 2020)

Diabetes dapat mengarah pada berbagai komplikasi di beberapa organ tubuh. Tingginya jumlah kematian akibat penyakit ini menyebabkan WHO mengeluarkan anjuran dalam Global Report, untuk menekan faktor risiko DM ini, sehingga dapat memperbaiki kualitas hidup penderita DM (Development Initiatives, 2017).

American Diabetes Association (ADA) merekomendasikan dua hal untuk penanganan DM, yaitu *Medical Nutrition Therapy* (MNT) dan aktivitas fisik. Selain pengaturan makronutrien seperti karbohidrat, lipid, dan protein, mikronutrien juga menjadi hal yang penting. Mikronutrien dan komponen bioaktif lainnya, dapat bekerja mandiri, ataupun bersinergis dengan komponen lainnya. Salah satunya adalah polifenol, yang mempengaruhi metabolisme karbohidrat. Polifenol merupakan antioksidan terbanyak dalam diet manusia. Polifenol terbagi menjadi flavon, flavanol, flavanol, isoflavone, dan antosianin. Buah-buahan seperti apel, anggur, pir, dan berry, memiliki kandungan polifenol yang tinggi (200-300 mg per 100 gram). (Scalbert *et al.*, 2005)

Salah satu buah-buahan yang kaya akan polifenol adalah buah buni (*Antidesma bunius*). Buah ini memiliki tiga jenis flavonoid, yaitu suatu senyawa dalam tumbuhan yang berfungsi sebagai penangkal terhadap mikroba atau perubahan iklim. Flavonoid tersebut, yaitu catechin, procyanidin B1, procyanidin B2, *gallic acid*, epicatechin. Flavonoid inilah yang menjadi antioksidan yang dapat menghilangkan faktor bioaktif yang ada dalam tubuh manusia. Procyanidin sendiri memiliki penyakit-penyakit inflamasi seperti obesitas dan DM Tipe 2. (Chacón sornchu *et al.*, 2021)



Penjelasan mengenai hubungan berbagai struktur metabolisme polifenol yang memiliki efek hipoglikemik merupakan tantangan tersendiri sehingga menjadi latar belakang peneliti untuk melihat pengaruh pemberian ekstrak buah buni terhadap kadar Glukosa darah puasa dan berat badan hewan coba.

## **B. Rumusan Masalah**

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

Apakah pemberian ekstrak buah buni dapat mempengaruhi kejadian resistensi insulin dan hubungannya dengan kadar glukosa darah puasa dan berat badan pada hewan coba tikus wistar yang diinduksi dengan Streptozotocin (STZ).

## **C. Tujuan Penelitian**

### **1. Tujuan Umum**

Mengetahui pengaruh pemberian buah buni terhadap kadar glukosa darah puasa dan berat badan tikus wistar yang diinduksi STZ.

### **2. Tujuan Khusus**

- a. Menguji kemampuan ekstrak buah buni dalam menurunkan kadar kadar glukosa darah puasa pada tikus wistar yang diinduksi STZ.
- b. Menguji kemampuan ekstrak buah buni dalam menjaga berat badan tikus wistar yang diinduksi STZ.
- c. Membandingkan kadar glukosa darah puasa dan berat badan tikus wistar yang diinduksi STZ setelah pemberian ekstrak buah buni.

## **D. Manfaat Penelitian**

Manfaat penelitian diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah tentang pengaruh pemberian ekstrak buah buni pada hewan coba.



2. Hasil penelitian dapat digunakan sebagai acuan alternatif penelitian lanjutan ekstrak buah buni dalam pengaruhnya dengan penyakit DM.
3. Hasil penelitian dapat digunakan sebagai acuan alternatif pemanfaatan buah buni sebagai terapi tambahan dalam mengendalikan DM dan dislipidemia.



## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Diabetes Mellitus

Diabetes adalah penyakit menahun (kronis) berupa gangguan metabolik yang ditandai dengan kadar gula darah yang melebihi batas normal. Penyebab kenaikan gula darah tersebut menjadi landasan pengelompokan jenis Diabetes Mellitus (DM).

- a. DM tipe 1, yaitu diabetes yang disebabkan kenaikan kadar gula darah karena kerusakan sel  $\beta$ -pancreas sehingga produksi insulin tidak ada sama sekali. Insulin adalah hormon yang dihasilkan oleh pancreas untuk mencerna gula dalam darah. Penderita DM tipe 1 ini membutuhkan asupan insulin dari luar tubuhnya.
- b. DM Tipe 2, yaitu diabetes yang disebabkan kenaikan gula darah karena penurunan sekresi insulin yang rendah oleh kelenjar pancreas.
- c. DM Gestasional, yaitu DM yang ditandai dengan kenaikan gula darah selama masa kehamilan. Gangguan ini biasanya terjadi pada minggu ke-24 kehamilan dan kadar gula darah akan kembali normal setelah persalinan.



## Patofisiologi Diabetes Mellitus

DM Tipe 2 ditandai dengan adanya defek pada sensitivitas insulin maupun pada sekresi insulin. Resistensi insulin terjadi jaringan perifer (otot dan adiposa), dan pada hepar, yang menyebabkan menurunnya uptake glukosa di jaringan otot dan gangguan pada inhibisai output glukosa hepatik. Di jaringan adiposa, resistens insulin mengacu pada peningkatan produksi asam lemak non-ester, yang mana menstimulasi gluconeogenesis dan sintesis trigliserida. Gangguan pada system signaling insulin menjadi dasar terjadinya resistensi insulin.

Sebagai akibat adanya disfungsi sel- $\beta$  pancreas, sekresi insulin menurun menjadi setengahnya, bahkan 10 tahun sebelum munculnya gejala. Hal ini disebabkan oleh faktor genetik dan lingkungan, salah satunya adalah obesitas, toksisitas glukosa dan lipid (Freeman, Acevedo and Pennings, 2023).

### Insulin Signaling Transduction (IST) dan Resistensi Insulin

Resistensi insulin adalah patologi utama terjadinya DM Tipe 2, dimana sel tidak mampu berespon terhadap insulin sehingga mengganggu uptake glukosa (Yaribeygi *et al.*, 2020). IST yang normal merupakan proses yang bertahap yang melibatkan berbagai enzim dan mediator, yang memfasilitasi glukosa masuk ke dalam jaringan adiposa, otot, dan miokardium melalui transorter GLUT-4 (Glucose Transporter-4). IST diawali dengan berikatannya insulin dengan  $\alpha$ -chain melalui reseptor spesifiknya, yaitu Insulin Receptor (IRs). Ikatan ini akan menginduksi perubahan struktur  $\beta$ -chain melalui autofosforilasi pada residu tirosin yang diikuti dengan pengerahan protein adaptor, misalnya insulin receptor substrates (IRS), SHC-transforming), dan protein APS (Adaptor protein dengan domain SH2) (Kiselyov *et al.*, 2009; Panahi *et al.*, 2015). Proses ini memberikan sinyal yang memadai untuk IRS-1. Beberapa tipe kinase insulin-dependen



seperti ERK1/2 (extracellular signal-regulated kinase 1/2), PKC (protein kinase C) atipikal, S6K1 (ribosomal protein S6 kinase beta-1), SIK2 (serine/-threonin-protein kinase-2), Akt (protein kinase B), mTOR (Mammalian target of rapamycin), dan ROCK1 (rho-associated protein kinase 1), dan kinase lainnya seperti AMPK (AMP-activated protein kinase) dan GSK-3 (glycogen synthase kinase 3) dapat memfosforilasi IRS dan mengaktifkannya. IRS-1 yang teraktivasi berikatan dengan PI3K (phosphoinositide 3-kinase) dan mengaktifkannya, sehingga akan mengkatalis konversi PIP<sub>2</sub> menjadi PIP<sub>3</sub>. PIP<sub>3</sub> ini adalah aktivator yang poten untuk Akt, sehingga akan memfasilitasi masuknya glukosa ke dalam sel melalui lokalisasi GLUT4, dan juga menghambat kinase sintase glikogen yang mengarah ke sintesis glikogen yang lebih banyak. Perubahan dalam langkah-langkah ini akan mengganggu IST, sehingga menginduksi terjadinya resistensi insulin dan DM (Yaribeygi *et al.*, 2020).

### **Diagnosis Diabetes Mellitus**

Penegakan diagnosis DM dilakukan dengan pengukuran kadar gula darah. Pemeriksaan gula darah yang dianjurkan adalah pemeriksaan secara enzimatik dengan menggunakan bahan plasma darah vena. Kriteria diagnosis DM meliputi 4 hal, yaitu :

- a. Pemeriksaan glukosa plasma puasa  $\geq 126$  mg/dl. Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori selama minimal 8 jam.
- b. Pemeriksaan glukosa plasma  $\geq 200$  mg/dl 2 jam setelah Tes Toleransi Glukosa (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram.

c. Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu  $\geq 200$  mg/dl dengan keluhan klasik.





- d. Pemeriksaan HbA1C  $\geq 6,5\%$  dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh *National Glycohaemoglobin Standardization Program* (NGSP).

Hasil pemeriksaan yang tidak memenuhi kriteria normal maupun kriteria DM maka digolongkan ke dalam kelompok pre diabetes yang terdiri dari Toleransi Glukosa Terganggu (TGT) dan Glukosa Darah Puasa Terganggu (GDPT). GDPT terjadi ketika hasil pemeriksaan glukosa plasma puasa antara 100-125 mg/dl dan pemeriksaan TTGO glukosa plasma 2 jam  $< 140$  mg/dl. TGT terpenuhi jika hasil pemeriksaan glukosa plasma 2 jam setelah TTGO antara 140-199 mg/dl dan glukosa plasma puasa  $< 100$  mg/dl (Kemenkes RI, 2014).

### **Epidemiologi Diabetes Mellitus (DM)**

Kelompok DM yang terbanyak adalah DM tipe 2, umumnya diderita orang dewasa, dimana tubuh menjadi resisten terhadap insulin, atau produksi insulin itu sendiri yang berkurang. Selama tiga decade terakhir, prevalensi DM tipe 2 meningkat tajam di seluruh dunia. Sekitar 422 juta orang di seluruh dunia menderita DM, yang sebagian besar hidup di negara-negara berpenghasilan sedang hingga rendah. Sekitar 1,6 juta kematian disebabkan oleh penyakit ini. Kedua angka inilah yang terus meningkat selama beberapa dekade terakhir (WHO, 2019).

Hasil Riset Kesehatan dasar (Riskesdas) yang dilaksanakan pada tahun 2018 melakukan pengumpulan data penderita DM pada penduduk berumur  $\geq 15$  tahun. Hasil Riskesdas menunjukkan bahwa prevalensi DM di Indonesia berdasarkan diagnosis dokter sebesar 2%. Angka ini menunjukkan peningkatan

prevalensi pada hasil Riskesdas 2013 yaitu sebesar 1,5%. Penderita DM lebih tinggi dibandingkan laki-laki dengan perbandingan 1,78% terhadap prevalensi DM menunjukkan peningkatan seiring dengan bertambahnya



umur penderita yang mencapai pada umur 55-64 tahun dan menurun setelah melewati rentang umur tersebut (Kemenkes RI, 2014).

### **Penanganan Diabetes Mellitus**

Tujuan perawatan dan pengelolaan diabetes adalah untuk mendukung penderita diabetes tipe 1 agar berumur panjang dan sehat. Strategi pengelolaan untuk mencapai tujuan ini secara umum meliputi:

- a. Memberikan insulin eksogen secara efektif untuk menjaga kadar glukosa sedekat mungkin dengan kisaran target individu dengan cara yang aman untuk mencegah perkembangan dan perkembangan komplikasi diabetes sambil:
  - a. Meminimalkan episode hipoglikemia, pada semua tingkatan, termasuk tingkat 1 ( $<3,9$  hingga  $\geq 3,0$  mmol/L [ $<70$  hingga  $\geq 54$  mg/dL]) namun, khususnya, tingkat 2 ( $<3,0$  mmol/L [ $<54$  mg/dL]) dan level 3 (kejadian parah yang ditandai dengan perubahan fungsi mental dan/atau fisik yang memerlukan bantuan orang lain untuk pemulihan) hipoglikemia, dan mencegah episode DKA, serta memberikan pengobatan yang tepat jika hal tersebut terjadi.
  - b. Secara efektif mengelola faktor risiko kardiovaskular
  - c. Memberikan pendekatan, pengobatan, dan perangkat yang meminimalkan beban psikososial hidup dengan diabetes tipe 1 dan, akibatnya, tekanan terkait diabetes, sekaligus meningkatkan kesejahteraan psikologis (Holt et al.,

2014)

obatan DM Tipe 2 secara umum dibagi menjadi dua yaitu, perubahan mencakup diet dan latihan fisik), dan penanganan dengan obat-obatan.



Kadar HbA1C haruslah menjadi target individual, dan tidak melebihi 48 mmol/mol (6,5%), bergantung kepada keadaan pasien.

Modifikasi diet dan latihan fisik akan memperbaiki sensitivitas insulin dan control glikemia. Diet yang sehat dan seimbang disarankan, dengan menurunkan jumlah gula rafinasi (*refined sugar*) dan lemak jenuh, dan meningkatkan proporsi karbohidrat kompleks dan serat. Latihan fisik selama 30 menit dilakukan, khususnya latihan fisik yang disenangi oleh pasien dan dapat dilakukan secara konsisten. Kadar Insulin dimonitor selama 3 bulan, dan jika target tersebut tidak tercapai maka terapi farmakologi menjadi pertimbangan berikutnya (Barber *et al.*, 2021).

Pemilihan jenis Obat Hipoglikemik Oral (OHO) dan insulin bersifat individual tergantung kondisi pasien dan sebaiknya dengan mengkombinasikan obat yang memiliki cara kerja berbeda.

### **Dosis OHO**

Cara pemberian OHO, terdiri dari :

1. OHO dimulai dengan dosis kecil dan ditingkatkan secara bertahap sesuai respons kadar glukosa darah, dapat diberikan sampai dosis optimal
2. Sulfonil Urea: 15 – 30 menit sebelum makan
3. Metformin : sebelum/saat/setelah makan
4. Penghambat glucosidase (*Acarbose*) : Bersama suapan pertama makanan

### **Konseling dan Edukasi**

Edukasi meliputi pemahaman tentang :

- a. Penyakit DM tipe 2 tidak dapat sembuh tetapi dapat dikontrol

hidup sehat harus diterapkan pada penderita misalnya dengan menghindari rokok, dan menjaga pola makan.



- c. Pemberian obat-obatan jangka panjang dengan control teratur setiap 2 minggu.

### **Perencanaan Makan**

Standar yang dianjurkan adalah makanan dengan komposisi :

- a. Karbohidrat            45-65%
- b. Protein                 15-20%
- c. Lemak                  20-25%

Jumlah kandungan kolesterol disarankan < 300 mg/hati. Lemak yang dianjurkan yaitu lemak yang berasal dari sumber asam lemak tidak jenuh (MUFA = Mono Unsaturated Fatty Acid), dan membatasi PUFA (*Poly Unsaturated Fatty Acid*) dan asam lemak jenuh. Serat juga menjadi hal yang penting dalam diet ini, dengan jumlah kandungan serat  $\pm 25$  gr/hari, dan diutamakan serta larut (Kemenkes RI, 2022).

### **B. Radikal Bebas dan Insulin Resisten**

#### **Radikal Bebas, Antioksidan, dan Stres Oksidatif**

Suatu molekul yang mempunyai satu atau lebih elektron tidak berpasangan disebut radikal bebas (Reverri *et al.*, 2014). Radikal bebas terbentuk dari molekul melalui pemecahan ikatan kimia sehingga setiap fragmennya menyimpan satu elektron, yang mudah berikatan dengan molekul lain misalnya lemak, protein, dan DNA. Yang termasuk radikal bebas yaitu hidroksil, superoxide, nitric acid, nitrogen dioxide, peroksil, dan lipid peroksil. Nama lain radikal bebas ini adalah reactive oxygen species (ROS). Radikal bebas dihasilkan dari reaksi non-enzimatik dari oksigen dengan senyawa organik, maupun dengan radiasi ionisasi. Sedangkan

...tiknya selama fosforilasi oksidatif (yaitu respirasi aerob) dalam



ROS dapat berasal dari sumber endogenous maupun exogenous. Endogenous berasal dari aktivasi sel imun, inflamasi, stress mental, Latihan fisik berlebihan, iskemia, infeksi, kanker, proses aging. ROS exogenous berasal dari polusi udara dan air, asap rokok, alkohol, logam berat (misalnya Cd, Hg, Pb, Fe, As), obat-obatan tertentu (Siklosporin, tacrolimus, gentamycin, bleomycin) dan juga radiasi.

Spesies ini memiliki peran ganda, yaitu fisiologis untuk proses yang menguntungkan. Jika jumlah radikal bebas ini berada dalam kadar yang sedang bahkan rendah, maka memiliki fungsi fisiologis, yaitu *signalling* sel. Namun jika konsentrasinya meningkat, maka timbullah stress oksidatif. Proses inilah yang menyebabkan kerusakan pada struktur sel. Stres oksidatif inilah yang menjadi dasar terjadinya berbagai komplikasi DM. Tubuh manusia memiliki beberapa mekanisme untuk melawan stress oksidatif, dengan cara memproduksi antioksidan. Molekul antioksidan enzimatik yaitu Superoxide Dismutase (SOD), Catalase (CAT), dan Glutathione peroxidase (GPx) untuk melindungi tubuh dari kerusakan seluler akibat ROS, dan mekanisme non-enzimatik misalnya asam lipoic, glutathione, L-arginine, dan coenzyme Q10 (Pizzino *et al.*, 2017; Huang *et al.*, 2018; Al-Taie, Victoria and Hafeez, 2021).

### **Mekanisme molekuler terkait Stres Oksidatif dan Resistensi Insulin**

Stres oksidatif memiliki peran penting dalam patofisiologi resistensi insulin dan DM, dan berbagai komplikasi DM lainnya. Stres oksidatif dapat menekan sensitivitas insulin perifer melalui 5 mekanisme molekuler, yaitu :

1. Mengurangi sekresi insulin oleh sel- $\beta$  pancreas, dengan cara menginduksi proses apoptosis sel dan juga menghambat factor transkripsi yang terlibat dalam proliferasi sel- $\beta$  pancreas.



2. respon inflamasi, dimana merupakan patofisiologi terjadinya resistensi insulin. Sitokin dapat menginduksi Janus kinase pathway (JNK) yang akan menstimulasi fosforilasi serin IRS-1 yang menyebabkan terganggunya IST. Hal yang sama terjadi pada TNF- $\alpha$  dan Nf- $\kappa$ b. Kadar monosit dan aktivitas makrofag dan mediator sirkulasi seperti CX3CL1 (fractalkine), CRP (C-reactive protein), TNF- $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ ), IL- (interleukin) 6, IL-1 $\beta$ , IL-18, MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1), resistin, PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1), E-selectin, dan IFN- $\gamma$  (interferon gamma) terdeteksi pada pasien DM. Karenanya dengan memperbaiki proses inflamasi tersebut, menjadi salah satu pilihan terapeutik untuk penanganan DM.
3. menurunkan ekspresi dan/atau lokalisasi GLUT-4, dengan cara menekan factor-factor transkripsi seperti PPAR- $\gamma$  (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma) CEB-Ps (CCAAT enhancer-binding protein), nuclear factor-1, p85, HIF-1 $\alpha$  (hypoxia-inducible factors alpha), MEF2 (monocyte enhancer factor-2), dan Nf- $\kappa$ b.
4. disfungsi mitokondria, baik di islet pancreas atau pun di jaringan adiposa dan muskuler. Hal ini akan mengurangi kapasitas produksi ATP seluler, dan mengganggu uptake glukosa di jaringan adiposa dan otot.
5. mengganggu insulin signaling transduction (IST), baik secara langsung maupun sebagai akibat dari faktor lainnya yang disebutkan di atas (Yaribeygi *et al.*, 2020).

### C. Streptozotocin (STZ)

Streptozotocin (STZ) pertama kali diisolasi dari mikroorganisme

*chromogenes*, dan memiliki aktivitas antibiotik spektrum luas (Lewis 1959). Sejak ditemukannya di tahun 1959, STZ banyak digunakan diabetes untuk uji coba pada hewan dan penelitian-penelitian studi pre



klinik (Goud, 2015). STZ dilaporkan dapat menginduksi baik Insulin-dependent (IDDM) dan non-insulin (NIDDM) (Akinlade, Owoyele and Soladoye, 2021). Secara kimiawi STZ adalah senyawa glucosamine nitrosoarea, pada system IUPAC dituliskan sebagai (2-deoxy-D-glucose derivative of N-methyl-N-nitrosylurea).

Dosis dan durasi paparan STZ juga memiliki peran pada induksi tipe diabetes. IDDM (Tipe 1) terinduksi pada hewan coba dengan pemberian injeksi tunggal STZ (Saputra, Suartha and Dharmayudha, 2018a). Sedangkan, pada NIIDM (Tipe 2) terinduksi dengan beberapa pendekatan misalnya injeksi STZ yang diikuti dengan pemberian nicotinamide, *high fat diet* (HFD) setelah injeksi STZ dosis rendah, dan melalui injeksi STZ selama periode neonatal (Anna Marliyati and Roosita, 2016).

Sifat diabetogenic STZ ditandai dengan destruksi sel- $\beta$  pancreas, defisiensi insulin, hiperglikemia, polidipsi, dan polyuria yang nampak pada DM pada manusia (Akbarzadeh *et al.*, 2007). GLUT2 adalah glukosa transporter yang berafinitas rendah, berlokasi di membrane plasma, yang memediasi masuknya STZ ke dalam sel- $\beta$ . STZ memiliki kemampuan merusak sel hepar dan ginjal yang mengekspresi GLUT2 (Lenzen, 2008). STZ yang memiliki separuh strukturnya adalah glukosa, melekat pada N-Methyl-N-nitrosoarea (MNU) (Konrad *et al.*, 2001). Sel- $\beta$  yang sensitive terhadap glukosa, akan memfasilitasi masuknya STZ ke dalam sel melalui GLUT2 transporter, sehingga STZ akan bersifat toksik (Ogbonnaya Eleazu *et al.*, 2013). Proses ini akan menyebabkan beberapa efek yang merusak pada sel. Mekanisme diabetogenik dari STZ dijelaskan sebagai berikut :



nitrosoamino yang ada pada STZ dan MNU akan bertindak sebagai oksida (NO) pada sel- $\beta$ . Bebasnya NO ini akan menghambat

aconitase -suatu enzim protektif DNA, sehingga menyebabkan alkilasi DNA, dan merusakkan sel- $\beta$  pancreas.

2. Inhibisi aconitase. Penghambatan pada enzim ini menandakan adanya stress oksidatif yang terjadi di mitokondria. Proses ini akan menyebabkan gangguan pada produksi energi dan ekspresi gen mitokondria, dan berakhir pada gangguan sel- $\beta$ .
3. Induksi diabetes dengan STZ pada awalnya akan ditandai dengan terbentuknya radikal bebas ROS dan RNS (Reactive Nitrogen Spesies). Radikal bebas inilah yang bertanggung jawab atas terjadinya stress oksidatif yang mengarah kepada destruksi sel- $\beta$ .
4. STZ adalah agen genotoksik alkilasi yang dapat menyebabkan fragmentasi DNA. Alkilasi DNA ini kemudian menyebabkan perubahan pada DNA yang disebut poly ADP-ribosilasi. Proses ini akan menyebabkan penurunan  $NAD^+$ , dan menghambat sintesis dan sekresi insulin. Aktivasi poly (ADP-ribose) synthetase (PARP) ini akan membentuk radikal bebas, yang akan menyebabkan terjadinya stress oksidatif dan kematian sel.
5. O-GlcNAcase adalah suatu hydrolase glikosida yang membelah glukosamin protein sel- $\beta$  selama modifikasi protein post-translasi. Aktivitas ini akan menyebabkan terbentuknya protein fungsional yang lebih aman dan menguntungkan. Inhibisi pada enzim ini akan menghasilkan akumulasi protein yang rusak, sehingga terjadi proses apoptosis sel.
6. Aktivasi  $NF\kappa B$  mengacu ke berbagai kejadian yang menyebabkan terjadinya Penurunan extracellular-signal regulated-kinase (ERK 1/2) dan tdk tampak pada tikus yang diinduksi dengan STZ.





7. Overproduksi superoksida (ROS) menyebabkan teraktivasinya beberapa glucose pathway yang dapat menyebabkan hiperglikemia. Paparan glukosa yang tinggi akan meningkatkan tingginya pelepasan NO.

#### **D. Buah Buni (*Antidesma bunius* L.)**

*Antidesma bunius* (Family – Phyllantaceae), juga dikenal dengan sebutan *bignay* di Filipina; *buni* atau *berunai* di Malaya (India); *wuni* atau *huni* di Indonesia; *ma mao luang* di Thailand; *kho lien tu* di Laos; *choi moi* di Vietnam; *moi-kin* dan *chunka* di suku Aborigin Australia (Morton, 1987). Tanaman ini merupakan tanaman obat-obatan yang hidup di wilayah hutan hujan di Thailand dan Filipina. Tanaman ini juga tumbuh di Indonesia, dan telah dibudidayakan secara luas khususnya di Jawa.

#### Klasifikasi

Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Sub Kelas	: Rosidae
Ordo	: Malpighiales
Famili	: Phyllantaceae
Genus	: <i>Antidesma</i>
Spesies	: <i>Antidesma bunius</i> (L.) Spreng





Gambar 1 Pohon dan buah buni (*Antidesma bunius* (L.) spreng) (Foto: sscri.cn)

Deskripsi:

1. Habitus pohon atau perdu yang dapat tumbuh hingga mencapai tinggi 15 – 30 meter, batang bebas cabang hingga 17 meter, memiliki garis tengah batang sampai 1 meter. Batang biasanya coklat dan abu-abu licin. Batang utama bercabang banyak sehingga membentuk tajuk yang rindang, seringkali berbanir.
2. Daun merupakan daun tunggal, berwarna hijau gelap, duduk berselang-seling, Panjang 10-22 cm, lebar 5-7 cm.
3. Bunga berukuran kecil, tersusun dalam tandan, berbau menyengat, berwarna mula-mula hijau terang dan menjadi kemerahan pada saat masak, bunga jantan dan betina terletak dalam pohon yang berlainan

(umah dua)



4. Buah basah, berdaging, berbentuk bulat telur atau bulat, bergaris tengah 8 – 10 mm, berwarna merah kekuningan hingga violet kebiruan, berair. Biji berbentuk bulat telur memanjang (Biodiversity Kehati, 2016; Kehati Jogja, 2017)

### Karakteristik kimia *Antidesma bunius* (L.) Spreng

Hasil analisis kimia dari jus buah ini seperti pada table 1. Fenolik total (Total phenolic - TP) sebesar 1202,5 mg/100 mL. Kandungan TP dari jus buah ini lebih tinggi dibandingkan jus buah lainnya seperti pomegranate (230,86 mg GAE /100mL), anggur (2135-2647 mg/L) dan mulberry (266 mg GAE/100 g DW). Hal ini dimungkinkan karena kandungan asam fenolik pada buah ini yaitu asam gallik dan asam vanilik, jika dibandingkan dengan buah mulberry yang hanya memiliki asam fenolik yaitu klorogenik.

Tabel 1 Komponen Bioaktif dari jus buah buni

Compounds	Value
	Mean ± SD
Total Phenolic (mg/100 mL) <sup>a</sup>	1202.500 ± 0.001
Total Monomeric Anthocyanin (mg/100 mL) <sup>b</sup>	426.602 ± 3.723
Vitamin C (mg/100 mL) <sup>c</sup>	48.931 ± 0.001
Total Flavonoid (mg/100 mL) <sup>d</sup>	3.78 ± 2.114
Antioxidant activity:	
DPPH method-IC50 (mg/mL)	0.110
ABTS method-IC50 (mg/mL)	0.126

<sup>a</sup>gallic acid equivalent;



-glucoside equivalent;

acid equivalent;

<sup>d</sup>rutin equivalent.

Kandungan antosianin dalam buah ini yaitu 426,602 mg/100mL. Kadar antosianin ini berbeda-beda dikarenakan tingkat kematangan buah. Pada tahap awal kematangan buah dimana berwarna merah terang, maka kadarnya lebih rendah dibandingkan dengan buah yang telah berwarna ungu tua.

Kadar vitamin C dinyatakan dalam satuan ascorbic acid equivalent, yaitu 48,931 mg/100 mL. Jika dibandingkan dengan asam ascorbic dari buah jeruk ( 249,81 – 612,75 mg/L) , maka dapat dikatakan bahwa buah buni merupakan sumber vitamin C yang cukup potensial dalam diet dan dapat dijadikan alternatif penggantian buah jeruk, dimana umumnya harganya lebih mahal di beberapa tempat atau daerah.

Aktivitas antioksidan dari buah ini telah diukur dengan menggunakan metode DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) dan ABTS (2,2 Azinobis (3-etilbenzotiazolin)-6-asam sulfonate). Aktivitas antioksidan dinyatakan dengan half-maximum inhibitory concentration (IC50) dimana mengukur konsentrasi yang dibutuhkan oleh sampel untuk menghambat 50% dari reaksi radikal bebas. IC50 dari buah ini yaitu 0,11 mg.mL dengan metode DPPH dan 0,126 mg/mL dengan metode ABTS. Hasil ini memperlihatkan korelasi negative, yang artinya makin kecil nilai IC50 maka makin baik aktivitas antioksidan dari buah ini (Shariful Islam *et al.*, 2018; Hardinasinta *et al.*, 2021).

### **Polifenol**

Senyawa polifenol adalah metabolit sekunder yang banyak ditemukan di beberapa tanaman dan makanan. Berdasarkan struktur kimianya, polifenol

menjadi 4 kelompok, yaitu :



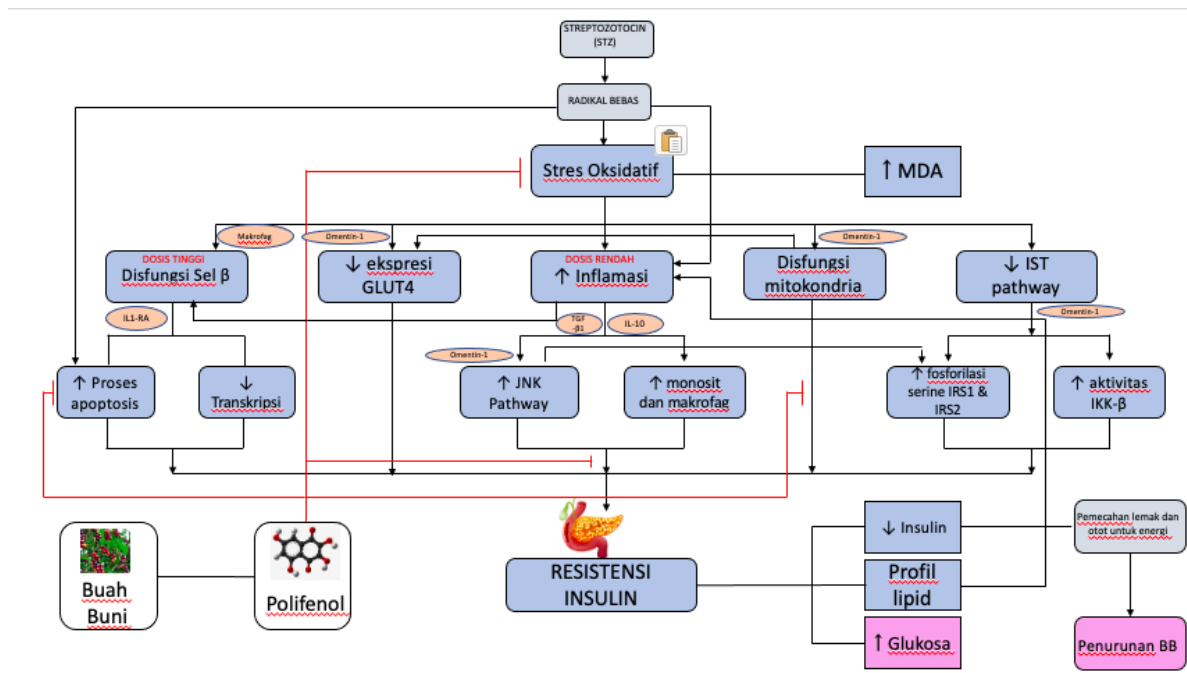
1. asam fenolik, adalah senyawa yang memiliki cincin fenolik dan asam karboksilik. Hidroksisinamik adalah jenis asam fenolik yang paling banyak ditemukan pada buah-buahan (Mathew, Abraham and Zakaria, 2015).
2. flavonoid, adalah polifenol yang paling banyak ditemukan. Struktur utamanya adalah difenilpropane, terdiri dari 2 cincin aromatic yang dihubungkan dengan cincin heterosiklik. Flavonoid ini terbagi menjadi 6 kelompok, yaitu flavon, flavonol, flavanon, isoflavone, flavanol, dan antosianin (Puspitasari, Evi and Ulfa, 2009; Hamka, 2020).
3. stilbene, lebih banyak ditemukan di buah anggur dan berry. Salah satunya yaitu resveratrol, yang ditemukan pada anggur merah, kulit anggur dan blueberry (Hamidu, Simanjuntak and Dewi, 2020a).
4. Lignan, yang diambil dari fenilalanin, ditemukan pada flaks atau biji rami, wijen, durian, tanaman mahkota dewa, dan juga daun sirih (Ayu *et al.*, 2022).

Efek hipoglikemia dan hipolipidemik dari polifenol dalam diet, yaitu : sebagai proteksi sel  $\beta$ -pancreas terhadap toksisitas glukosa, memiliki efek antiinflamasi dan antioksidan, menghambat pencernaan karbohidrat dengan cara menghambat pencernaan enzim, memperbaiki resistensi insulin, dan menghambat pembentukan AGE (Advanced glycation end-product), suatu protein atau lipid yang terglykasi akibat paparan gula (Song *et al.*, 2021).

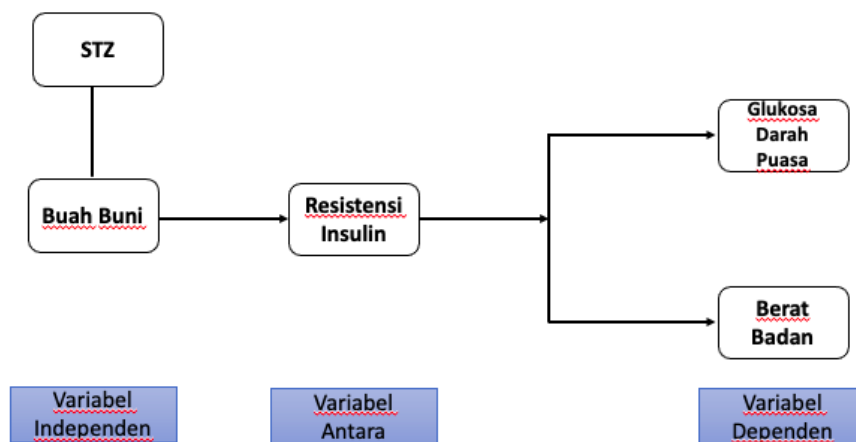
Dari teori-teori yang dipaparkan, maka akan dilakukan penelitian buah buni sebagai bahan penurun glukosa darah dan berat badan tikus wistar yang diinduksi Streptozotocin (STZ).



## E. KERANGKA TEORI



## F. KERANGKA KONSEP



## G. HIPOTESIS PENELITIAN

Memberikan ekstrak buah buni (*Antidesma bunius*) menurunkan kadar glukosa darah puasa pada tikus wistar



2. Pemberian ekstrak buah buni (*Antidesma bunius*) mempengaruhi berat badan pada tikus wistar

## H. VARIABEL PENELITIAN

### 1. Variabel Bebas

Pemberian ekstrak buah buni (*Antidesma bunius*)

### 2. Variabel Terikat

Aktivitas antihiperqlikemik yang dilihat dengan kadar glukosa darah puasa dan berat badan.

## I. DEFINISI OPERASIONAL VARIABEL

### 1. Ekstrak buah buni

Ekstrak buah buni diperoleh dengan mengekstraksi buah buni dengan pelarut etanol 70% dalam suasana asam (Handa *et al.*, 2008).

### 2. Dosis ekstrak buah buni

Setiap tikus di kelompok yang diberi ekstrak buah buni masing-masing menerima dosis 100 mg/kgBB/hari dan 300 mg/kgBB/hari (Tawali *et al.*, 2018). Pemilihan dosis 100 mg/kgBB ini berdasarkan penelitian sebelumnya oleh Suci F. Gunawan (2020) dimana terlihat adanya perbedaan yang bermakna dengan pemberian ekstrak buah buni (Gunawan, 2020) sedangkan pada pemberian dosis 300 mg/kgBB dari penelitian ekstrak buah buni sebelumnya (Tawali *et al.*, 2018).

### 2. Berat badan tikus Wistar



Optimization Software:  
[www.balesio.com](http://www.balesio.com)

Pengukuran berat badan tikus Wistar yang dilakukan setiap dua hari menggunakan timbangan hewan coba.