

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Diabetes mellitus (DM) adalah salah satu penyakit akibat gangguan metabolik yang berlangsung secara kronis, ditandai dengan kadar gula darah yang melebihi batas normal (hiperglikemia). DM dapat disebabkan baik oleh gangguan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya. Penyebab hiperglikemia tersebut menjadi dasar diklasifikasikannya DM menjadi dua : Diabetes Mellitus tipe I yakni hiperglikemia disebabkan oleh gangguan sekresi insulin akibat kerusakan sel pankreas dan Diabetes Mellitus tipe II yakni hiperglikemia yang disebabkan oleh gangguan kerja insulin. (Galicia-garcia et al., 2020; Ozougwu, 2013; Prawitasari, 2019; Raveendran et al., 2018)

DM menjadi salah satu masalah kesehatan yang semakin banyak ditemukan di masyarakat dengan angka yang semakin meningkat dari tahun ke tahun. Organisasi *Internasional Diabetes Federal* (IDF) memperkirakan prevalensi DM sedikitnya berkisar 9,3 % atau 463 juta orang pada usia 20-79 tahun di dunia menderita diabetes dan angka prevalensi ini terus meningkat seiring dengan pertambahan usia penduduk menjadi 19,9 % pada usia 65-79 tahun. Angka tersebut diprediksi akan terus meningkat hingga mencapai 578 juta di tahun 2030 dan 700 juta di tahun 2045. (Ahluwalia et al., 2019; Soelistijo, 2021)

Negara di wilayah Arab-Afrika, dan Pasifik Barat menjadi negara dengan prevalensi diabetes tertinggi pertama dan kedua pada penduduk umur 20-79 tahun dengan prevalensi masing-masing 12,2% dan 11,4 %. Sementara Indonesia

menempati peringkat ke 3 di Asia Tenggara dengan prevalensi sebesar 11,3 %. Prediksi IDF tentang peningkatan angka DM juga berlaku pada negara-negara ini termasuk Indonesia(Pangribowo, 2020; Soelistijo, 2021).

Pada pasien dengan DM terjadi peningkatan kadar glukosa darah yang melebihi batas normal (hiperglikemia) dalam jangka waktu lama (kronik) yang akan menyebabkan stres oksidatif melalui akumulasi *Reactive Oxygen Species* (ROS). Hiperglikemia dapat meningkatkan akumulasi ROS melalui jalur metabolisme yang berbeda: (1) peningkatan fluks glukosa melalui jalur poliol; (2) peningkatan pembentukan *Advanced Glycation End Products* (AGEs) dan aktivasi reseptornya; (3) aktivasi isoform Protein Kinase C (PKC-) δ , β dan α ; (4) overaktivitas jalur hexosamine, dan (5) penurunan pertahanan antioksidan(Fiorentino et al., 2013). Pada stres oksidatif selanjutnya akan terjadi peningkatan produksi malondialdehyde (MDA) yang berasal dari peroksidasi lipid. MDA akan bereaksi dengan jaringan, protein sel, dan basa nitrogen DNA yang dapat menyebabkan injuri sel, kerusakan enzim, perubahan pada membran sel, gangguan reseptor sel, kerusakan sel, kerusakan DNA yang pada akhirnya akan menyebabkan gangguan produksi dan kerja insulin (Małacka et al., 2021; Mandal et al., 2019; Shawki et al., 2021)

Stres oksidatif pada DM akan merangsang respon inflamasi tubuh berupa sekresi mediator pro dan antiinflamasi. Mediator-mediator kimia yang terbentuk dan disekresi pada penyakit DM dapat menjadi parameter untuk prediksi, diagnosis dan prognosis penyakit DM. Pada DM akan terjadi peningkatan HDL,LDL, Trigliserida, CRP, HbA1C, $IFN\gamma$, IL-2, IL-4,IL-5 IL-6, IL-8, IL-10, IL-11,IL-13, $TNF-\alpha$, *Endhotelial progenitor cell* (EPC), *Circulating endhotelial cell* (CEC) , Hemoglobin A1C (HbA1c),

resistensi insulin dan *Growth Differentiation Factor-15* (GDF-15). (Ahluwalia et al., 2019; Bahgat & Ibrahim, 2020; Tsalamandris et al., 2019)

Growth Differentiation Factor-15(GDF-15) merupakan anggota superfamili dari *Transforming Growth Factor- β* (*TGF- β*) yang juga disebut *MIC-1* (*macrophage Inhibitory cytokine-1*). Dalam kondisi normal, GDF 15 memiliki kadar yang cukup rendah dalam darah dan akan meningkat jika terjadi stres seluler seperti pada gagal jantung, gagal ginjal, kanker, inflamasi kronis, hiperglikemia dan obesitas(D. Wang et al., 2021). GDF-15 ini diproduksi oleh sel makrofag, hati, sel endotel, dan adiposit. GDF 15 akan disekresikan oleh sel endotel yang mengalami jejas dan inflamasi seperti saat endotel terpapar oleh glukosa yang tinggi pada DM.(Aguilar-recarte et al., 2022; Al-kuraishy & Batiha, 2022; Jill Corre, Benjamin Hebraud, 2013)

Terdapat beberapa faktor yang berperan dalam metabolisme GDF-15. Dari penelitian sebelumnya disebutkan bahwa pengatur utama dari metabolisme GDF-15 adalah faktor transkripsi P53 dan *Early Growth Response* (EGR1). Selain itu, respon stres terpadu yang diaktifkan oleh beberapa kondisi seperti stres retikulum endoplasma, hipoksia, dan kekurangan asam amino juga memiliki peran penting dalam meningkatkan metabolisme GDF-15. Pada obesitas dan diabetes terjadi peningkatan stres retikulum endoplasma dan peningkatan P53 yang akan memediasi peningkatan kadar GDF-15 (D. Wang et al., 2021).

Kadar GDF-15 dapat digunakan dalam memprediksi resiko dan perlangsungan penyakit DM. Kadar GDF-15 memiliki hubungan positif dengan resiko insiden DM terutama pada usia ≤ 60 tahun(Bao et al., 2019). Selain itu kadar GDF-15 juga merupakan faktor resiko terjadinya resistensi insulin dan kontrol glukosa

darah yang abnormal pada orang dengan obesitas(Kempf et al., 2012). Sindroma metabolik yang ditandai dengan obesitas sentral, peningkatan tekanan darah, peningkatan kadar glukosa darah puasa dan kadar trigliserida serta penurunan High Density Lipoprotein (HDL) juga berhubungan dengan kadar GDF 15 yang berkaitan dengan penyakit mikrovaskuler(Carballo-casla et al., 2022).

Penelitian sebelumnya telah membuktikan bahwa gaya hidup dan kualitas diet yang baik berhubungan dengan biomarker inflamasi termasuk kadar GDF-15 (Y. Kim et al., 2021; Martinez-gomez et al., 2023; Ortolá et al., 2021). Hal ini dihubungkan dengan kandungan antioksidan dan anti inflamasi dalam diet. Kepatuhan yang lebih tinggi terhadap pola diet sehat dan diet yang dengan potensi inflamasi yang rendah berhubungan dengan kadar GDF-15. Semakin baik kualitas diet, akan semakin rendah proses inflamasi yang ditandai oleh kadar GDF-15. Dalam penelitian lain juga disebutkan bahwa gaya hidup mediterania seperti kebiasaan konsumsi sayur dan buah, kacang-kacangan, minyak zaitun , daging yang diolah, mengurangi makanan manis, mengurangi makan cemilan, mengurangi makanan bergaram dan berolahraga berhubungan dengan kadar GDF-15. Semakin tinggi kepatuhan terhadap diet sehat berhubungan dengan konsentrasi GDF-15 yang semakin rendah(Ortolá et al., 2021).

Resistensi insulin merupakan kondisi dimana sel tidak bisa merespon insulin dengan baik. Resistensi insulin dapat disebabkan oleh beberapa faktor seperti mutasi gen, *lipotoxicity*, inflamasi, disfungsi mitokondria, stres oksidatif dan hiperglikemia(Jeremie Boucher, 2014). Hal ini dibuktikan oleh Y.Wang dkk dalam penelitiannya yang mendapatkan bahwa pada konsumsi diet tinggi lemak dan kondisi

diabetes terjadi peningkatan HOMA-IR dibandingkan kelompok normal (Y. Wang et al., 2024). HOMA-IR juga dapat dijadikan petanda untuk memprediksi resiko DM dan komplikasinya dimana HOMA-IR yang tinggi merupakan prediktor awal kejadian DM dan gagal ginjal kronik pada DM(Lee et al., 2023). Untuk mengukur resistensi insulin dapat digunakan HOMA-IR (*Homeostasis model assessment of insulin resistance*). Metode ini menghitung resistensi insulin dengan melihat kadar glukosa darah puasa dan kadar insulin puasa.

Terapi DM telah banyak dilakukan dengan menggunakan farmakoterapi seperti obat dari golongan metformin yang bekerja dengan memperbaiki sensitivitas insulin. Namun stres oksidatif pada DM yang dapat menyebabkan peningkatan resiko komplikasi makrovaskuler dan mikrovaskuler membutuhkan terapi adjuvan antioksidan. Penelitian sebelumnya membuktikan bahwa metformin yang disertai adjuvan antioksidan lebih meningkatkan HOMA-IR dibandingkan dengan terapi metformin tunggal(Lazarus et al., 2020).

Penggunaan obat-obat tradisional yang memanfaatkan bahan-bahan alami sejalan dengan rekomendasi dari WHO pada tahun 1980 yang menyarankan penggunaan bahan alami yang berasal dari tanaman untuk digunakan dalam pencegahan dan pengendalian penyakit termasuk penyakit diabetes mellitus. Sekitar 800 jenis tanaman telah diidentifikasi memiliki aktivitas antioksidan yang dapat berefek sebagai antidiabetik(Rajendiran et al., 2018; Unuofin & Lebelo, 2020). Salah satu bahan alami yang banyak digunakan sebagai obat tradisional dan dipercayai memiliki khasiat sebagai antioksidan, antitumor, antialergi, antiinflamasi, antibakteri,

antijamur, dan antiviral sehingga dapat mengobati berbagai macam penyakit adalah buah manggis (*Garcinia mangostana L.*)(Ragasa et al., 2016) .

Dari beberapa penelitian sebelumnya telah terbukti bahwa kandungan buah manggis kaya akan vitamin dan mineral serta senyawa antioksidan yang tidak ditemukan pada tanaman lain, yaitu xanton. Xanton merupakan senyawa paling banyak ditemukan pada buah manggis dibandingkan senyawa fenolik lainnya. Terdapat sekitar 50 jenis senyawa xanton yang telah berhasil diisolasi dari kulit buah manggis dan salah satunya adalah α - mangosteen yang merupakan jenis xanton terbanyak pada kulit buah manggis yakni sekitar 69,02%. (Vasin Yuvanatemiya et al., 2022)

Penelitian sebelumnya telah membuktikan beberapa efek α - mangosteen pada beberapa kondisi patologi. Hong Min Kim telah membuktikan bahwa α - mangosteen dapat memperbaiki steatosis hepatic dan resistensi insulin(H. M. Kim et al., 2017) selain itu α - mangosteen juga telah terbukti dapat menurunkan ROS, MDA,P53, P38, JNK, caspase 3,dan IL-6, kadar glukosa puasa, HOMA-IR, serta meningkatkan sensitivitas insulin, GLUT4, SIRT1 dan total AMPK (Hanrahan et al., 2019; John et al., 2022; Yani et al., 2021).

Dari penelitian-penelitian tersebut dapat dilihat hubungan antara hiperglikemia yang dapat menyebabkan stres oksidatif ; stres oksidatif yang kemudian dapat meningkatkan MDA dan P53; serta produksi GDF 15 yang membutuhkan P53, namun belum ada penelitian yang mengeksplorasi tentang bagaimana efek α - mangosteen sebagai antioksidan terhadap kadar *Growth Differentiation Factor-15* (GDF-15) dan hubungan antara MDA, GDF-15 dan luaran klinis dari DM. Oleh karena itu peneliti

tertarik untuk meneliti bagaimana efek dari α - mangosteen terhadap stres oksidatif, kadar GDF-15 dan HOMA-IR serta hubungannya satu sama lain pada tikus (*Rattus novergicus*) diabetes.

B. Rumusan Masalah

1. Bagaimana perubahan kadar glukosa darah puasa pada model tikus diabetes sebelum dan setelah pemberian α mangosteen?
2. Bagaimana perubahan kadar MDA pada model tikus diabetes sebelum dan setelah pemberian α mangosteen?
3. Bagaimana perubahan kadar GDF-15 pada model tikus diabetes sebelum dan setelah pemberian α mangosteen?
4. Bagaimana perubahan kadar Insulin pada model tikus diabetes sebelum dan setelah pemberian α mangosteen?
5. Bagaimana perubahan HOMA-IR model tikus diabetes sebelum dan setelah pemberian α mangosteen ?
6. Bagaimana hubungan kadar MDA, GDF-15 dan HOMA-IR pada model tikus diabetes setelah pemberian α mangosteen?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini dilakukan untuk :

1. Untuk mengetahui perubahan kadar glukosa darah puasa pada model tikus diabetes sebelum dan setelah pemberian α mangosteen.

2. Untuk mengetahui perubahan kadar MDA pada model tikus diabetes sebelum dan setelah pemberian α mangosteen.
3. Untuk mengetahui perubahan kadar GDF-15 pada model tikus diabetes sebelum dan setelah pemberian α mangosteen.
4. Untuk mengetahui perubahan kadar insulin pada model tikus diabetes sebelum dan setelah pemberian α mangosteen.
5. Untuk mengetahui perubahan HOMA-IR model tikus diabetes sebelum dan setelah pemberian α mangosteen.
6. Untuk mengetahui hubungan kadar MDA, GDF-15 dan HOMA-IR pada model tikus diabetes setelah pemberian α mangosteen.

D. Manfaat Penelitian

1. Penelitian ini dapat memberi informasi ilmiah tentang manfaat α mangosteen dari kulit buah manggis .
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi rujukan dan referensi untuk penelitian selanjutnya yang terkait dengan hubungan α mangosteen dengan kadar MDA, GDF-15 dan HOMA-IR.
3. Penelitian ini dapat memberikan informasi kepada masyarakat tentang manfaat α mangosteen dari kulit buah manggis pada penyakit diabetes.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Diabetes Mellitus

Menurut *American Diabetes Association* (ADA) diabetes mellitus adalah suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia. Penyebabnya antara lain adalah gangguan sekresi insulin, gangguan kerja insulin, atau keduanya. Penyakit diabetes mellitus dapat diklasifikasikan menjadi beberapa macam. WHO mengklasifikasikan DM dengan menitikberatkan pada gambaran klinis dan tujuan pengobatan yakni : *Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (IDDM), yaitu diabetes yang bergantung pada insulin dan *Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (NIDDM), yaitu diabetes yang tidak tergantung pada insulin. Sementara itu *American diabetes Association* (ADA) membagi Diabetes mellitus pada 4 kelompok yaitu diabetes mellitus tipe 1, diabetes mellitus tipe 2, diabetes mellitus bentuk khusus dan diabetes mellitus gestasional.(Ozougwu, 2013; Prawitasari, 2019; Rajendiran et al., 2018)

A.1. Patofisiologi Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus terkait erat dengan proses pengaturan glukosa dalam darah oleh insulin. Insulin adalah hormon utama yang mengatur regulasi penyimpanan dan ambilan glukosa dari dan ke dalam darah dan sel. Insulin dihasilkan oleh sel β yang terdapat pada pankreas. Dalam keadaan normal, terjadi keseimbangan antara sekresi dan kerja insulin untuk menjaga kadar glukosa darah dalam plasma darah(Prawitasari, 2019). Pada Diabetes Mellitus terjadi kegagalan insulin baik dalam bentuk kegagalan sekresi, maupun dalam bentuk kegagalan kerja atau resistensi insulin sehingga kadar glukosa plasma meningkat.(Ozougwu, 2013)

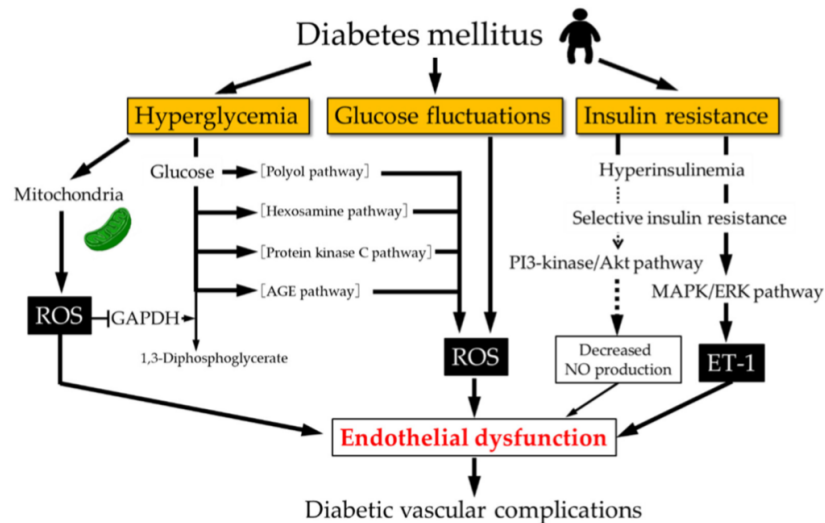
Terdapat banyak faktor resiko yang berperan dalam kejadian Diabetes Mellitus. Faktor gaya hidup seperti kurangnya olahraga, peningkatan diet tinggi lemak dan kurang

serat, konsumsi pemanis buatan, konsumsi alkohol, konsumsi rokok, dan hiperkolesterolemia merupakan faktor yang paling banyak berperan dalam kejadian diabetes mellitus. Selain itu faktor genetik, obesitas dan usia juga ikut berkontribusi dalam peningkatan kejadian diabetes mellitus (Ozougwu, 2013;Prawitasari, 2019; Tsalamandris et al., 2019; Galicia-garcia et al., 2020; Rahman et al., 2021; Utura & Fikrie, 2022)

Muncul bukti bahwa diabetes dapat diakibatkan oleh deplesi dari sistem pertahanan antioksidan selular dan meningkatnya "*Reactive Oxygen Species (ROS)*". ROS merupakan hasil samping dari proses biologis yang terjadi dalam tubuh yang dapat dikatakan sebagai oksidan utama dalam tubuh. Kondisi hiperglikemia berhubungan dengan peningkatan ROS, yang memicu peningkatan stres oksidatif (Rajendiran et al., 2018).

ROS adalah kumpulan molekul heterogen, yaitu diantaranya termasuk 2- radikal bebas seperti hidroksil (OH), superoksida (O_2^-), peroksil (RO_2), dan 2-hidroperoksil (HRO_2) dan non-radikal spesies seperti hidrogen peroksida (H_2O_2) dan asam klorida (HCl). Stres oksidatif terjadi ketika jumlah ROS melebihi jumlah antioksidan penetralisir, seperti *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (NADPH) dan *glutathione* (GSH). Hiperglikemia dapat memicu akumulasi ROS pada jaringan atau sel dengan jalur metabolisme yang berbeda, diantaranya: (1) peningkatan fluks glukosa melalui jalur poliol; (2) peningkatan pembentukan AGEs (*advanced glycation end product*) dan aktivasi reseptor AGEs; (3) aktivasi isoform *protein kinase C* (PKC) β , δ , dan α ; (4) meningkatkan keaktifan jalur heksosamin; dan (5) menurunkan pertahanan antioksidan. Tidak adanya adaptasi yang sesuai oleh jaringan pertahanan antioksidan

endogen dan akumulasi ROS akan memicu aktivasi jalur persinyalan intraseluler yang peka terhadap stres, dan kondisi ini memicu kerusakan sel dan menyebabkan perkembangan komplikasi diabetes. (Atalay & Laaksonen, 2002; Johansen et al., 2005;



Prawitasari, 2019)

Gambar 1 Mekanisme kerusakan sel pada Diabetes Mellitus akibat ROS

(Maruhashi, 2021)

Stres oksidatif pada DM akan merangsang respon inflamasi tubuh berupa sekresi mediator-mediator pro dan antiinflamasi. Mediator-mediator kimia yang terbentuk dan disekresi pada penyakit DM dapat menjadi parameter untuk prediksi, diagnosis dan prognosis penyakit DM. Mediator-mediator kimia tersebut dapat sebagai marker pro inflamasi dan anti inflamasi. Marker tersebut diantaranya adalah Fibrinogen, Netrofil, CRP, IL-1, IL-6, TNF- α , IL-1RA, IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, TGF- β 1, GDF-15 (*Growth Differentiation Factor-15*). (Ahluwalia et al., 2019; Luc et al., 2019; Tsalamandris et al., 2019)

A.2.Terapi Farmakologi Diebets Mellitus

Terapi farmakologi pada psien DM dapat berupa obat oral dan bentuk suntikan

1. Diabetes Mellitus Tipe 1 : *Insulin Dependent Diabetes Mellitus*

Terapi farmakologi untuk diabetes mellitus tipe 1 adalah insulin. Kerusakan sel β -pankreas pada DM tipe ini menyebabkan pankreas tidak mampu sama sekali untuk menghasilkan hormon insulin. Secara kimiawi insulin terdiri dari 2 rantai peptide (A dan B) dengan masing-masing 21 dan 30 asam amino, yang saling dihubungkan oleh dua jembatan *disulfide*. Sediaan insulin diklasifikasikan menurut durasi kerjanya.

Lama kerja sediaan insulin:

a) Insulin Kerja Singkat

Sediaan ini terdiri dari insulin tunggal biasa. Mula kerjanya setelah $\frac{1}{2}$ jam. Injeksi subkutan mencapai puncak 1-2,5 jam kemudian dan bertahan 7 – 8 jam. (Actrapid, Velosulin, Humulin Regular).

b) Insulin *Long Acting*

Sediaan ini dibuat untuk memperpanjang waktu kerja insulin di dalam tubuh. Waktu kerja insulin dalam tubuh diperpanjang dengan mempersulit daya larutannya di cairan jaringan dan menghambat resorpsinya dari tempat injeksi ke dalam darah. Metode yang digunakan mencampurkan insulin dengan protein, seng atau mengubah bentuk fisiknya.

c) Medium *Acting*

Jangka waktu efeknya dapat divariasikan dengan mencampurkan bentuk beberapa insulin dengan lama kerja berlainan.

Pengobatan dengan menggunakan insulin dapat diberikan melalui intravena, intramuskuler ataupun subkutan. Pemberian subkutan insulin

merupakan penanganan utama untuk semua DM tipe 1 dengan dosis rata-rata 0,6-0,7 unit/KgBB/hari.

2. Diabetes Mellitus Tipe 2: Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus

Penggolongan DM Tipe 2 dengan menggunakan beberapa golongan obat yaitu:

Obat hipoglikemik oral (OHO):

a. Pemacu sekresi insulin

- Golongan Sulfonilurea

Sering disebut insulin *secretagogues*, bekerja dengan merangsang sekresi insulin dari granula-granula sel β pankreas. Golongan sulfonilurea berinteraksi dengan *ATP-Sensitive K Channel* pada membran sel-sel β pankreas yang akan menimbulkan depolarisasi membran dan terbukanya kanal Ca. Dengan terbukanya kanal Ca, maka ion Ca akan masuk ke sel β pankreas dan merangsang granula yang berisi insulin dan akan terjadi sekresi insulin. Berdasarkan strukturnya golongan sulfonilurea dibagi menjadi dua generasi. Generasi pertama terdiri dari tolbutamid, tolazamid, asetoheximid dan klorpropamid. Generasi ke dua mencakup gliburid (glibenklamid), glizipid, gliklazid, dan glimepirid.

- Golongan Glinid

Obat yang termasuk dalam golongan ini adalah repaglinid dan nateglinid. Memiliki cara kerja yang sama dengan golongan sulfonilurea, yakni dengan

merangsang sekresi insulin melalui interaksinya dengan *ATP- Sensitive K Channel* pada membran sel-sel β pankreas.

b. Peningkat sensitivitas terhadap insulin

- Metformin

Golongan obat ini merupakan obat pilihan pertama pada sebagian besar kasus DM tipe 2. Merupakan obat antihiperglikemia, bekerja dengan tidak menyebabkan rangsangan sekresi insulin namun dengan menurunkan produksi glukosa di hepar dan meningkatkan kerja insulin di otot dan lemak. Kerja ini diperantarai sebagian oleh aktivasi protein kinase teraktivasi-AMP (AMP-kinase/AMPK). AMPK merupakan kompleks heterotrometrik yang memiliki beberapa sub unit diantaranya sub unit β yang berhubungan dengan domain pengikat karbohidrat (*β -carbohydrae-binding module/ β -CBM*)(Salt & Hardie, 2017). Obat yang termasuk dalam golongan ini adalah fenformin, buformin, dan metformin.

- Golongan Tiazolidindion

Obat diabetik golongan ini merupakan agonis reseptor γ teraktivasi-proliferator peroksisom (*Peroxisome proliferator-activated reseptor γ* [PPAR γ]). PPAR γ mengaktivasi gen responsif insulin yang meregulasi metabolisme karbohidrat dan lipid. Penggunaan obat ini akan meningkatkan sensitivitas insulin di jaringan perifer, dan dapat menurunkan

produksi glukosa hepatic sehingga hanya efektif jika ada insulin. Tiazolidindion meningkatkan traspor glukosa ke dalam otot dan jaringan adiposa dengan meningkatkan sintesis dan translokasi bentuk spesifik trasporter glukosa, selain itu juga mengaktivasi gen-gen yang meregulasi metabolisme asam lemak di jaringan perifer. Jenis obat yang termasuk golongan ini adalah rozoglitazon, pioglitazon, dan glitazon . Efek samping golongan obat ini antara lain; peningkatan berat badan, edema, menambah volume plasma dan dapat memperburuk gagal jantung kongestif.

c. *Dipeptidyl peptidase four inhibitor (DPP-4 Inhibitor)*

DPP-4 merupakan protein membran yang diekspresikan pada berbagai jaringan termasuk sel imun. DPP-4 Inhibitor adalah molekul kecil yang meningkatkan “*glucose- mediated insulin secretion*” dan menekan sekresi glukagon. Penelitian klinik menunjukkan bahwa DPP-4 Inhibitor menurunkan HbA1C sebesar 0,6-0,9 %. Golongan obat ini tidak menimbulkan hipoglikemia bila dipakai sebagai monoterapi.

d. *Golongan Penghambat glukosidase*

Penghambat *glukosidase* bekerja menghambat pemecahan polisakarida di usus halus sehingga monosakarida yang dapat diabsorpsi berkurang; dengan demikian peningkatan kadar glukosa postprandial dihambat. Monoterapi dengan penghambat *glukosidase* tidak mengakibatkan hipoglikemia. Golongan ini tidak seefektif metformin dan sulfonilurea dalam menurunkan kadar glukosa darah; HbA1C dapat turun sebesar 0,5 – 0,8 %. Meningkatnya karbohidrat di kolon mengakibatkan meningkatnya produksi

gas dan keluhan gastrointestinal. Pada penelitian klinik, 25-45% partisipan menghentikan pemakaian obat ini karena efek samping tersebut. (Soelistijo, 2021)

Suntikan

Insulin

Insulin dapat digunakan pada DM tipe 2 dalam beberapa kondisi diantaranya adalah :

- Kadar HbA1C saat diperiksa > 7,5% dan telah menggunakan satu atau 2 obat antidiabetes oral
- HbA1c saat diperiksa > 9%
- Penurunan berat badan yang cepat
- Krisis hiperglikemia
- Gagal dengan kombinasi OHO dosis optimal (Djoko Wahono Soetmadji, Agung Parnoto, 2021; Soelistijo, 2021)

Meskipun telah banyak pilihan terapi farmakologi dalam penanganan pasien DM, namun intervensi nonfarmakologi harus selalu dapat dipertimbangkan untuk mengubah mekanisme patologi penyakit. Intervensi diet yang tepat dan aktivitas fisik secara teratur terbukti berperan penting dalam pengelolaan DM (Raveendran et al., 2018).

1. Terapi nutrisi medik

Terapi ini dapat menjadi upaya pencegahan primer, sekunder dan tersier pada kasus diabetes mellitus. Dilakukan dengan cara memodifikasi diet pasien yang memiliki resiko terkena diabetes mellitus, ataupun bagi yang telah terdiagnosis diabetes mellitus dengan cara mengontrol glukosa darah, indeks massa tubuh, kadar lemak, aktivitas fisik dan

perubahan gaya hidup agar diabetes dapat terkontrol dan tidak terjadi komplikasi pada organ lain. (Raveendran et al., 2018)

Prinsip pengaturan makanan pada DM hampir sama dengan anjuran makan untuk masyarakat umum, yakni prinsip makanan seimbang yang sesuai dengan kebutuhan kalori dan zat gizi masing-masing individu.

Komposisi makanan yang dianjurkan terdiri atas :

- Karbohidrat (45-65% total asupan energi) terutama karbohidrat yang berserat tinggi. Dianjurkan makan tiga kali dalam sehari dan bila perlu dapat diberikan makanan selingan seperti buah sebagai bagian dari kebutuhan kalori.
- Lemak (20-25% kebutuhan kalori, tidak diperkenankan > 30%). Komposisi lemak yang dianjurkan adalah lemak jenuh < 7% dari kebutuhan kalori, lemak tidak jenuh ganda (PUFA) < 10%, selebihnya lemak tidak jenuh tunggal (MUFA) sebanyak 12-15 %. Konsumsi kolesterol yang dianjurkan < 200 mg/hari.
- Protein. Kebutuhan protein pasien dengan nefropati diabetik perlu dikurangi. Sumber protein yang baik adalah ikan, udang, cumi, daging tanpa lemak, ayam tanpa kulit, produk susu rendah lemak, kacang-kacangan, tahu dan tempe. Sumber protein dengan kandungan *saturated fatty acid (SAFA)* sebaiknya dikurangi.
- Natrium < 1500 mg/hari. Pada DM dengan hipertensi perlu dilakukan pengurangan natrium.
- Serat. Jumlah konsumsi serta yang disarankan adalah 20-35 gram/hari yang dapat bersumber dari kacang-kacangan, buah dan sayuran serta karbohidrat serat tinggi (Soelistijo, 2021).

2. Diet Mediterania dan tanaman kesehatan

Diet mediterania adalah terapi nutrisi diabetes mellitus yang berbasis tumbuhan kesehatan. Kebiasaan diet mediterania terkenal baik untuk kesehatan seperti konsumsi sayuran, buah-buahan, kacang-kacangan dan minyak zaitun. Selain itu, tanaman atau

tumbuhan kesehatan banyak dikenal sebagai obat untuk beberapa penyakit melalui aktivitas antioksidannya. Bagian-bagian dari tanaman kesehatan efektif untuk mengobati penyakit dan dapat menjadi penemuan obat-obat baru. (Martinez-gomez et al., 2023; Rajendiran et al., 2018)

3. Antioksidan

Antioksidan adalah zat yang mampu memperlambat dan menghambat oksidasi molekul lain. Antioksidan banyak digunakan dalam mencegah perkembangan dan komplikasi penyakit diabetes. Strategi terapi menggunakan antioksidan pada DM dapat melalui substrat obat, obat kombinasi, antioksidan sintetik dan obat dengan aktivitas antioksidan contohnya : Vitamin E, Vitamin C, selenium(Rajendiran et al., 2018). Selain itu terapi antioksidan dapat melalui suplementasi dari beberapa tanaman kesehatan yang telah terbukti mengandung molekul aktif antioksidan seperti : *Cinnamon verum* (kayu manis), *Trigonella foenum-graecum* (tanaman klabat), *Gymnea sylvestre* (daun gurmar), *Curcumin longa* (kunyit), *Aloe vera* (lidah buaya), *Rheum parmatum* (Klembak)(Unuofin & Lebelo, 2020), *Garcinia mangostana* (Buah manggis) (Yatman, 2012; Ragasa et al., 2016; Arif Nur Muhammad Ansori, 2020; Kadek et al., 2022; Rizaldy et al., 2022)

B. Stres Oksidatif

Stres oksidatif adalah ketidakseimbangan antara radikal bebas dan antioksidan endogen. Radikal bebas adalah atom atau molekul yang bersifat reaktif karena memiliki elektron yang tidak berpasangan. Radikal bebas dapat berasal dari dalam tubuh yang merupakan hasil metabolisme adenosin trifosfat (ATP) di mitokondria , membran plasma, retikulum endoplasma, dan peroxisome atau berasal dari luar tubuh seperti polusi air, polusi udara, alkohol, tembakau, makanan dan radiasi. Bentuk radikal bebas adalah *reactive oxygen species* (ROS) dan reactive nitrogen. *Reactive Oxygen Species* (ROS) contohnya

superoksida (*O_2^-), *hydroxyl* (*OH), *peroxyl* (*RO_2), *hydroperoxyl* (*HRO_2^-) dan *Reactive Nitrogen Species (RNS)* contohnya nitrit oksida (*NO) dan nitrogen dioksida (*NO_2^-). (Ayala et al., 2014; Johansen et al., 2005)

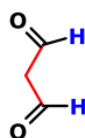
Hidroksil (*OH) dan Hidroperoksil (*HRO_2^-) merupakan jenis ROS yang paling mudah bereaksi dengan lipid. Peroksidasi lipid atau reaksi oksigen dengan lemak tak jenuh ini akan menghasilkan berbagai macam produk oksidasi. Salah satu hasil dari lipid peroksidasi adalah Malondialdehid (MDA). MDA telah banyak digunakan sebagai biomarker stres oksidatif. (Ayala et al., 2014)

Antioksidan adalah senyawa yang dapat menstabilkan radikal bebas dengan cara mendonorkan atom hidrogen, menghambat oksidasi dari Low-density lipoprotein (LDL) dan khelasi ion logam (Elmund & Hartrianti, 2020). Antioksidan terdiri atas antioksidan endogen/alami dan antioksidan eksogen. Antioksidan endogen terdiri atas antioksidan enzimatik dan Non-enzimatik. Contoh antioksidan enzimatik adalah *Superoksida dismutase (SOD)*, *Peroksida glutathione*, *glutathione reduktase* dan *katalase*. Sedangkan jenis antioksidan non-enzimatik adalah glutathione, ubiquinol, selenium dan lain-lain. Sementara itu antioksidan eksogen atau antioksidan yang berasal dari luar tubuh, contohnya adalah asam askorbat (vitamin C), tokoferol (Vitamin E) (Prawitasari, 2019) serta alfa mangosteen yang merupakan golongan xanton dan banyak ditemukan pada kulit buah manggis (*Garcinia mangostana*) (Pratiwi et al., 2022).

B.1. Malondialdehid (MDA)

MDA merupakan *aldehyde* reaktif yang terdiri atas dua gugus karbonil (R-CHO , dengan pusat karbonil yang terikat pada hidrogen). MDA diproduksi baik dari

reaksi enzimatik maupun dari reaksi non enzomatik dalam tubuh. MDA dapat dihasilkan dari proses enzimatik selama biosintesis tromboksan A₂, dan dari reaksi non-enzimatik selama proses peroksidasi *Poly Unsaturated Fatty Acid* (PUFA) (Ayala et al., 2014) . Produksi MDA terutama berasal dari peroksidasi lipid (PUFA).

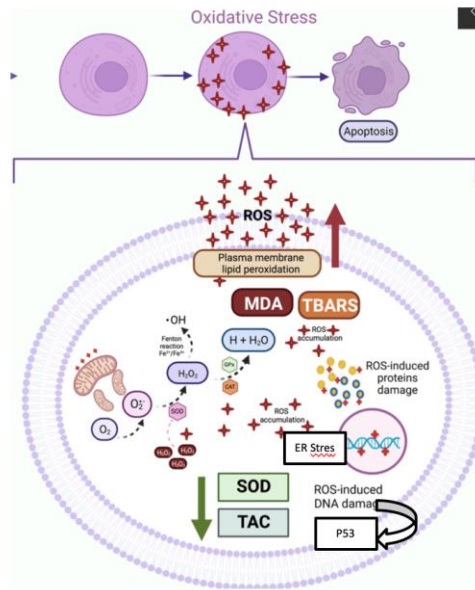


Gambar 2 Rumus bangun MDA
(Tsikas,2017)

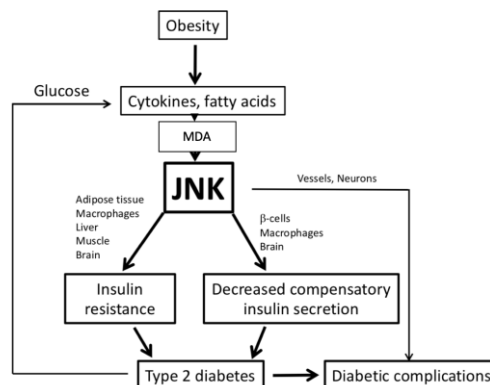
PUFA banyak terdapat pada membran sel dan sangat mudah menjadi target utama dalam proses peroksidasi oleh radikal hidroksil. Peroksidasi lipid merupakan suatu rangkaian reaksi yang terjadi dalam 3 fase. Yakni fase inisiasi, propagasi dan fase terminasi. Pada tahap pertama inisiasi, atom hidrogen terlepas dari molekul asam lemak tak jenuh fosfolipid dan terbentuk radikal alkil (L•). Reaksi menghasilkan penataan ulang ikatan rangkap dan pembentukan ikatan terkonjugasi. Pada tahap selanjutnya, radikal alkil bebas propagasi dapat bereaksi dengan oksigen atau asam lemak, menyebabkan pembentukan radikal alkil lebih lanjut atau radikal peroksil lipid (LOO•). Proses tersebut merupakan reaksi berantai yang dapat menyebabkan autoksidasi beberapa ratus molekul asam lemak tak jenuh ganda. Langkah terakhir adalah terminasi peroksidasi, yang dapat terjadi pada reaksi disproporsionasi dua radikal alkil/peroksil lipid atau dua radikal berbeda. Hasil dari peroksidasi lipid adalah aldehide dan hidroksialdehide yang sangat reaktif

contohnya MDA (Malondialdehid) dan 4-HNE (4-hidroksi 2 nonenal). (Malecka et al., 2021)

MDA memiliki waktu paruh yang lebih panjang dengan struktur yang tidak bermuatan sehingga menyebabkan MDA memiliki sifat lebih reaktif dan lebih destruktif. MDA dapat merusak struktur sel baik yang berada di dekatnya maupun makromolekul yang letaknya jauh dari sumber MDA (Jov et al., 2020). Peningkatan MDA akan menyebabkan aktivasi *Complement Control Protein* (CCP) yang akan terlibat dalam pelepasan sitokin proinflamasi (Raden Sunita, Sahidan, 2018). MDA juga akan bereaksi dengan jaringan dan protein sel yang dapat menyebabkan injuri sel, kerusakan enzim, perubahan pada membran sel, gangguan reseptor sel, kerusakan sel, kerusakan DNA yang pada akhirnya akan menyebabkan gangguan produksi dan kerja insulin. MDA akan bereaksi dengan basa nitrogen DNA yang akan menyebabkan kerusakan rantai yang mengakibatkan penghambatan replikasi DNA yang pada akhirnya akan menyebabkan kerusakan biomolekuler (Ayala et al., 2014; Malecka et al., 2021). MDA juga telah terbukti dapat mengaktifkan *c-Jun-N Terminal Kinase* (JNK)/Jalur protein Kinase teraktivasi mitogen yang memediasi resistensi insulin dan disfungsi sel β , sehingga MDA dikatakan berhubungan secara positif dengan tingkat keparahan diabetes mellitus (Hou et al., 2020; Shabalala et al., 2022).



Gambar 3 Stres oksidatif dan MDA menyebabkan kerusakan DNA (Viola et al., 2023)



Gambar 4 c-Jun N Terminal Kinase (JNK)/Jalur Protein Kinase teraktivasi oleh MDA dan meningkatkan komplikasi DM (Hou et al., 2020)

Untuk mengetahui kadar MDA dalam cairan atau organ tubuh dapat digunakan beberapa metode pemeriksaan, yakni metode *Thiobarbituric Acid-Reactive Substance* (TBA/TBARS) yang menggunakan spektrofotometri dan fluorimetri. Metode ini merupakan metode yang paling mudah dan umum digunakan namun memiliki kekurangan karena dapat bereaksi dengan senyawa yang mengandung gugus karbonil

reaktif secara kimia dari berbagai kelas molekul sehingga dapat mengganggu analisis MDA. Metode lain yang dapat digunakan dalam menentukan kadar MDA adalah metode *High-Performance Liquid Chromatography* (HPLC) dengan mendeteksi absorbansi atau fluoresensi. Metode ini menggunakan reagen derivatisasi yang bereaksi khusus dengan gugus karbonil MDA. Metode ini lebih spesifik dalam mendeteksi MDA namun memerlukan biaya yang lebih besar (Tsikas, 2017).

C. Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15)

Growth/Differentiation Factor-15 (GDF-15) juga dikenal sebagai *Machrophage inhibitory cytokine-1* (MIC-1), *Non-Steroid Anti Inflammatory drug-Inducible Gene* (NAG)-1, *Placental Transforming Growth Factor-Beta* (pTGFB) yang merupakan turunan dari TGF- β dan memiliki peran penting dalam pertumbuhan, diferensiasi dan respon inflamasi. Pada kondisi normal ekspresi GDF-15 ditemukan dalam jumlah besar pada plasenta dan prostat, dan hanya ditemukan dalam kadar rendah di jantung, ginjal, pankreas, hati, usus, paru dan kolon. (Adela & Banerjee, 2015; Chang et al., 2020; Emmerson et al., 2018; Wischhusen et al., 2020; Xiao et al., 2022)

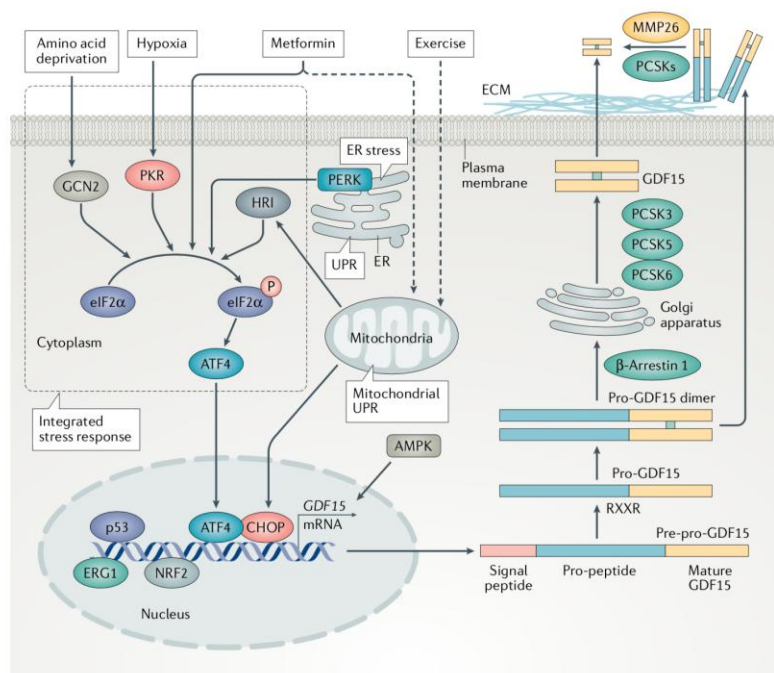
GDF-15 ditemukan dalam kadar yang rendah dalam kondisi normal namun akan meningkat pada kondisi stres dan inflamasi. Kadar GDF 15 akan meningkat pada kondisi cedera sel dan atau jika sel mengalami stres, seperti pada kelainan jantung/gagal jantung, penyakit arteri koroner, kanker dan diabetes (Emmerson et al., 2018)(Chang et al., 2020). Pada kondisi stres sel adiposit, makrofag, sel endotel dan sel kapiler otot halus akan mengekspresikan GDF 15 lebih tinggi. Kadar GDF 15 dalam serum dikategorikan menjadi 3, yakni normal (< 1200 pg/mL), sedang ($1200-1800$ pg/mL) dan sangat tinggi (>1800 pg/ml)(Adela & Banerjee, 2015; Igual et al., 2019; Rochette et al., 2020).

Dalam beberapa penelitian disebutkan bahwa GDF-15 memegang peranan dalam proses inflamasi. GDF-15 merupakan sitokin yang diinduksi oleh stres (*Stres-Inducible Cytokine*) yang dihasilkan oleh makrofag, sel otot polos pembuluh darah, kardiomyosit, adiposit, dan sel endotel saat terjadi cedera sel, anoxia, dan sebagai respon dari sitokin pro inflamasi (Adela & Banerjee, 2015). Beberapa sitokin dan faktor pertumbuhan yang memicu ekspresi GDF 15 adalah IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF- α , Angiotensin II, *macrophage colony stimulating factor* (M-CSF) dan TGF β (*Transforming growth factor*- β). (Adela & Banerjee, 2015; Jill Corre, Benjamin Hebraud, 2013)

Kadar GDF 15 dipengaruhi oleh banyak faktor diantaranya faktor metabolik, aktifitas fisik, cedera jaringan, kehamilan, hipoksia, malignansi, dan penggunaan obat-obatan (Adela & Banerjee, 2015; Bao et al., 2019). Kondisi tersebut akan dapat menyebabkan terjadinya respon stres yang kompleks berupa stres oksidatif, *protein glycation*, inflamasi dan perubahan hormonal yang dapat menginduksi ekspresi GDF 15 melalui *tumor suppressor protein* P53 dan melalui faktor transkripsi *Early Growth Response Protein-1* (EGR-1) (Adela & Banerjee, 2015). Selain itu stres oksidatif juga dapat menimbulkan stres pada retikulum endoplasma yang akan menyebabkan terjadinya fosforilasi eIF2 α (*eukaryotic Translation Initiation Factor 2 α*). eIF2 α akan meningkatkan aktivasi ATF4 (*Activating Transcription Factor 4*), dimana ATF4, P53 dan EGR-1 bersama-sama meningkatkan ekspresi GDF-15. (Baek & Eling, 2019; D. Wang et al., 2021)

Faktor metabolik yang dapat meningkatkan kadar GDF-15 diantaranya adalah hiperglikemia pada kondisi obesitas dan diabetes (Bao et al., 2019). Obesitas akan menyebabkan peningkatan reaksi inflamasi pada jaringan adiposa. Inflamasi jaringan

adiposa kronik akan diimbangi dengan pengaktifan jalur JAK-STAT6 dimana T-Helper akan mengeluarkan sitokin dalam jaringan adiposa. Aktivasi Th2 melalui jalur JAK-STAT6 akan meningkatkan ekspresi GDF 15 . Selain itu, obesitas juga akan mengaktifasi P53 di jaringan adiposa yang akan meningkatkan produksi sitokin proinflamasi, meningkatkan resistensi insulin, dan diabetes. Sementara itu pada kondisi diabetes, kadar glukosa darah yang tinggi dalam waktu lama juga akan menginduksi sel endotel untuk mengaktifasi P53. P53 merupakan regulator ekspresi GDF-15. Peningkatan P53 akan meningkatkan ekspresi GDF1-5. Telah terbukti bahwa pasien dengan DM akan mengalami peningkatan kadar GDF-15 (Bao et al., 2019; Kempf et al., 2012; D. Wang et al., 2021).



Gambar 5 Proses metabolisme GDF-15
(D. Wang et al., 2021)

GDF 15 dapat berikatan dengan reseptor dalam beberapa jaringan. GDF 15 dapat berikatan dengan reseptor TGF β dan juga dapat berikatan dengan GFRAL ((GDNF)

Family receptor a-like)) yang terdapat di otak (Emmerson et al., 2018; Rochette et al., 2020). Ikatan GDF 15 dan GFARL menyebabkan pelepasan neurotransmitter yang akan menekan nafsu makan (Adela & Banerjee, 2015; Bao et al., 2019; Shannon E Mullican, 2017).

Pada beberapa penelitian di hewan coba GDF-15 telah terbukti dapat mengurangi nafsu makan, menurunkan berat badan dan massa lemak, meningkatkan sensitivitas insulin, meningkatkan toleransi glukosa dan mengurangi injuri sel endotel yang diinduksi oleh kadar glukosa yang tinggi. Namun pada penelitian di manusia, peningkatan GDF-15 dihubungkan dengan out put yang tidak menguntungkan seperti hubungan positif antara GDF-15 dengan konsentrasi glukosa darah, HbA1c, resistensi insulin, *C-Reactive Protein*(CRP). Selain itu GDF-15 dihubungkan dengan resiko terjadinya diabetes dan resiko timbulnya komplikasi penyakit kardiovaskuler pada pasien DM (Adela & Banerjee, 2015; Bao et al., 2019; Kempf et al., 2012). Pada setiap peningkatan unit log GDF-15 terjadi peningkatan resiko penyakit kardivaskuler sebanyak 2,11 kali dan peningkatan penyebab kematian lain sebanyak 2,7 kali(Shanhui Xie et al., 2019).

GDF 15 dapat terlibat dalam proses antiinflamasi dan proinflamasi. Dalam kondisi normal GDF-15 dapat berperan pada peningkatan induksi *M2 makarofag fenotipe* yang akan memberikan efek antiinflamasi. *M2 makarofag fenotipe* akan meningkatkan pelepasan sitokin antiinflamasi seperti : IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, dan TGF- β . Selain itu GDF-15 juga dapat meningkatkan fungsi oksidatif, meningkatkan apoptosis, menekan nafsu makan dan memperbaiki resistensi insulin. Namun pada kondisi inflamasi ekspresi dan kadar GDF-15 sangat meningkat dan akan mengakibatkan desensitisasi dari *M2 makarofag fenotipe* kemudian mengakibatkan induksi *M1 makarofag fenotipe*, *M1*

makarofag fenotipe kemudian menyebabkan pelepasan sitokin pro inflamasi. Selain itu kadar GDF 15 yang sangat tinggi juga akan mengakibatkan over stimulasi dan desensitisasi pada reseptor GFARL yang pada akhirnya akan menyebabkan penurunan sensitivitas insulin dan kegagalan dalam pengaturan nafsu makan.(Adrian C. Eddy, 2021)

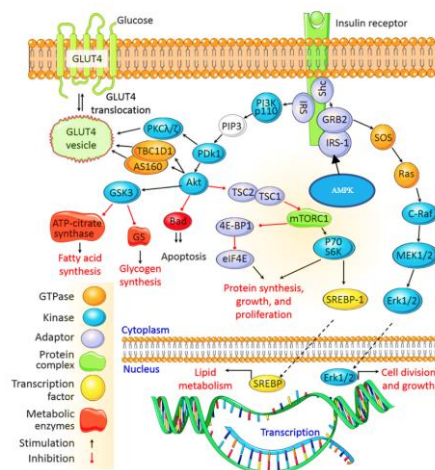
D. Insulin

Insulin adalah salah satu hormon polipeptida yang memiliki peran penting dalam hemoestasis glukosa, metabolisme dan pertumbuhan sel. Insulin dihasilkan oleh sel-sel pulau langerhans pankreas bersama dengan glukagon. Insulin dihasilkan pada sel β pulau langerhans pankreas sementara glukagon dihasilkan di sel α pulau langerhans pankreas. Hormon insulin berkoordinasi dengan glukagon untuk mengatur kadar glukosa darah. Kemampuan insulin dan glukagon mengatur kadar glukosa darah menjelaskan peran mereka dalam pengaturan respon anabolik tubuh(Rahman et al., 2021).

Insulin akan dilepaskan setelah adanya konsumsi glukosa, proses ini disebut *glucose-induced insulin stimulation*. Insulin kemudian akan disekresikan dan didistribusikan agar terjadi peningkatan ambilan glukosa oleh sel, sintesis protein otot rangka, glikogenesis dan lipogenesis. Pada saat konsumsi glukosa produksi insulin akan meningkat sementara produksi glukagon akan ditekan sebaliknya pada saat puasa produksi insulin akan ditekan oleh glukagon.(Galicia-garcia et al., 2020)

Setelah disekresikan dari sel β pankreas, insulin akan berikatan dengan *insulin receptors* (IRs) yang terdapat pada membran sel target. Fosforilasi IRs membutuhkan AMPK untuk mengaktifkan jalur *fosfoinositide-3-kinase* (PI3K/Akt) dan jalur *Mitogen-Activated Protein Kinase(MAPK)/Erk Kinase* (MEK). Aktivasi jalur ini akan mengatur translokasi GLUT4 (Glukosa Transporter-4) di membran sel otot dan sel lemak untuk meningkatkan ambilan glukosa.(Rahman et al., 2021)

Insulin akan berikatan dengan reseptor dalam plasma sel target untuk dapat mengatur respon anabolik dan kebutuhan energi. Reseptor insulin berada pada membran sel yang terdiri atas 2 sub unit : sub unit alpha (α) dan sub unit beta (β). Sub unit α terdapat pada permukaan membran dan memiliki *insulin-binding site*, sedangkan sub unit β tertanam dalam membran sel, menghantarkan signal dari sub unit α ke intraseluler. Insulin bekerja pada sel targetnya dengan mengaktifkan *tyrosine kinase*. Insulin akan berikatan dengan subunit reseptor α di ekstraseluler dan menghantarkan signal melalui sub unit β dengan mengaktifkan *tyrosine kinase C* intraseluler sehingga sub unit β mengalami autofosforilasi. Autofosforilasi ini menstimulasi aktivitas katalitik dari reseptor tyrosine kinase yang menghasilkan fosforilasi tirosin dari *insulin reseptor substrat* (IRs). Ikatan ini kemudian mengaktifkan enzim *phosphoinositides 3 kinase* (PI3K). PI3K akan memfosforilasi phosphoinositides spesifik membentuk PIP2 (fosfatidilinositol 4,5-bifosfat) menjadi PIP3 (fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfat). PIP3 kemudian mengaktifasi *serine/threonine kinase* yaitu *phosphoinositides-dependent Kinase-1* (PDK1). Aktivasi PDK1 akan menyebabkan aktivasi dari Akt/Protein Kinase B (PKB) dan protein kinase C λ dan ζ (PKC λ/ζ). Signal transduksi ini akan menstimulasi translokasi GLUT-4 dari vesikel intraseluler ke permukaan sel agar glukosa dapat masuk ke dalam sel (Rahman et al., 2021).



Gambar 6 Jalur Pensinyalan Insulin

(Rahman et al., 2021)

E. Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR)

Homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) adalah metode sederhana untuk menilai sensitivitas insulin. HOMA-IR dihitung berdasarkan kadar glukosa darah dan kadar insulin (Okita et al., 2013).

$$\text{HOMA-IR} = \frac{(\text{Kadar Glukosa Darah Puasa (mg/dl)} \times \text{kadar Insulin Puasa (}\mu\text{U/mL)})}{405}$$

Resistensi insulin merupakan suatu kondisi dimana sel tidak dapat merespon insulin dengan baik atau tidak sensitif terhadap insulin. Resistensi insulin dapat disebabkan oleh beberapa faktor seperti mutasi gen, *lipotoxicity*, inflamasi, disfungsi mitokondria, stres oksidatif dan hiperglikemia (Jeremie Boucher, 2014).

Pada DM terjadi kondisi hiperglikemia yang akan memicu stres metabolik dan stres oksidatif yang akan menyebabkan kerusakan sel β pankreas. Hiperglikemia kronis atau dalam jangka waktu lama akan menyebabkan jejas pada endotel dan stres pada retikulum endoplasma (RE). Hiperglikemia akan menyebabkan peningkatan biosintesis proinsulin dan *Islet amyloid polypeptide* (IAAP) di sel β . IAAP merupakan generasi dari ROS yang kemudian akan menyebabkan perubahan fisiologi kanal Ca^{2+} , memicu proapoptosis, degradasi mRNA proinsulin, meningkatkan IL-1, makrofag dan respon inflamasi lokal. Inflamasi tersebut akan direspon oleh tubuh dengan pelepasan mediator pro inflamasi lain seperti $\text{TNF-}\alpha$, ILI-6, resistin yang akan menyebabkan penurunan respon metabolik dari *insulin-responsive cells* terhadap insulin atau rendahnya respon kadar insulin terhadap glukosa darah atau resistensi insulin (Galicia-garcia et al., 2020). Selain itu peningkatan ROS akan mengaktivasi *casein kinase-2* (CK-2) dan pada akhirnya mengaktifkan retromer dalam sel. Retromer kemudian akan memberikan signal kepada kompleks trans-golgi dan membawa GLUT-4 ke lisosom untuk didegradasi,

bukannya ke membran plasma (Hurrle & Hsu, 2017). Kondisi ini menyebabkan GLUT-4 tidak dapat menjalankan fungsinya di membran sel untuk melakukan ambilan glukosa.

Obesitas merupakan salah satu faktor resiko terjadinya DM dimana resistensi insulin mulai dapat terjadi. Pada obesitas terjadi inflamasi derajat rendah dalam waktu lama yang akan menyebabkan peningkatan asam lemak dalam darah serta akumulasi trigliserida yang berlebihan dalam hati dan jaringan adiposa. Kondisi ini akan menyebabkan malfungsi sel hati yang kemudian akan meningkatkan glukosa dan menekan kerja insulin. Akan terjadi peningkatan kadar glukosa darah akibat supresi glikogenesis atau perubahan glukosa menjadi glikogen berkurang. Selain itu pada obesitas juga akan terjadi peningkatan sitokin pro inflamasi seperti $\text{TNF-}\alpha$, ILI-6, IL-1 yang akan menginduksi resistensi insulin(H. M. Kim et al., 2017).

Penurunan sensitivitas insulin akan menyebabkan peningkatan produksi insulin sehingga terjadi hiperinsulinemia. Pada waktu yang sama sel β -pankreas tidak dapat mempertahankan homeostasis, sehingga terjadilah hiperglikemia. Selain itu resistensi insulin akan mengakibatkan penurunan pemanfaatan glukosa oleh jaringan, keadaan ini menimbulkan persepsi bahwa tubuh kekurangan glukosa, sebagai akibatnya glukoneogenesis akan meningkat dan glikogenesis akan menurun. Pada jaringan adiposa resistensi insulin akan menyebabkan lipolisis dan peningkatan pelepasan asam lemak ke dalam sirkulasi darah(Hanrahan et al., 2019).

F. Tinjauan Umum Tumbuhan Manggis (*Garcinia mangostana L.*) dan α -Mangosteen

Manggis (*Garcinia mangostana L.*) merupakan tanaman tropis yang dikenal sebagai “Queen of fruits” berasal dari daerah Asia Tenggara meliputi Indonesia, Malaysia, Thailand , Sri Lanka, Filipina, India dan Myanmar. Manggis merupakan tumbuhan fungsional karena sebagian besar dari tumbuhan tersebut dapat dimanfaatkan sebagai obat. Kulit buah manggis (*Garcinia mangostana L.*) telah digunakan sebagai pengobatan tradisional untuk gangguan pencernaan seperti nyeri perut, diare, disentri, infeksi kandung kencing dan pada penyakit kulit seperti

psoriasis, ekzema dan penyembuhan luka kronik. (John et al., 2022; Rizaldy et al., 2022; Yang et al., 2017)

F.1. Morfologi

Buah manggis (*Garcinia mangostana* L.) adalah buah musiman dengan kulitnya berwarna ungu tua atau merah kehitaman dan isi berwarna putih. Dalam satu buah terdapat 5-6 daging buah. Mempunyai 1-3 biji, selaput biji tebal berair, putih serta dapat dimakan. Pohon selalu hijau, tinggi 6-20 m. Buah berbentuk bola tertekan, garis tengah 3,5-7 cm, ungu tua, dengan kepala putik duduk (tetap), kelopak tetap, dinding buah tebal, berdaging, ungu, dengan getah kuning. Pohon manggis mempunyai akar serabut. Komponen seluruh buah manggis yang paling besar adalah kulitnya yakni 70-75 %, sedangkan daging buahnya hanya 10-15 %.(Darmawansyih, 2014; Kadek et al., 2022; Yatman, 2012)



Gambar 7 Buah manggis (*Garcinia Manggostana* L)

F.2. Kandungan Senyawa

Buah manggis (*Garcinia manggostana* L) merupakan buah yang mempunyai banyak keunggulan dibandingkan buah lainnya. Buah manggis mengandung zat

makronutrien, mikronutrien dan senyawa lain yang penting bagi tubuh. Berikut kandungan senyawa buah manggis (*Garcinia manggostana L.*).

Tabel 1 Kandungan Gizi dalam 100 gram Buah Manggis (Rizaldy et al. 2022)

No	Zat Gizi	Jumlah Zat Gizi
1	Protein (g)	0,41
2	Lemak (g)	0,58
3	Karbohidrat (g)	17,94
4	Kalsium , Ca (mg)	12,00
5	Magnesium, Mg (mg)	13,00
6	Potassium, K (mg)	48,0
7	Vitamin A (IU)	35
8	Vitamin C (mg)	2,90
9	Air (g)	80,94

Kandungan Polifenol

1. Xanton

Salah satu kelas polifenol yang terdapat dalam buah manggis adalah xanton dimana merupakan kandungan bioaktif utama buah manggis. Senyawa ini paling banyak ditemukan pada kulit buah manggis, yakni 107,76 mg per 100 g kulit buah(Yatman, 2012)(Rizaldy et al., 2022). Berdasarkan penelitian setidaknya ada 68 derivat xanton yang telah berhasil diidentifikasi seperti α -mangostin, β -mangostin, γ -mangostin, gartanine, 8-deoygartanine, mangostinone, 11 α -mangostin, mangostanol, 1-isomangostin, 3-isomangostin, garcimangostine A, dan garcinone E. Xanton memiliki banyak efek biologi dan farmakologi seperti *antiaging*, anti inflamasi, antimikroba, anti jamur, anti kanker dan meningkatkan imunitas. Xanton juga terbukti memiliki kemampuan menangkal (*ROS*) pada proses kerusakan sel sehingga disebut sebagai

antioksidan kuat. Sifat antioksidan xanton lebih kuat dari vitamin C dan E. (John et al., 2022; Kadek et al., 2022; Ragasa et al., 2016; Rizaldy et al., 2022; Usman et al., 2021; Yang et al., 2017)

2. Benzofenon

Benzofenon utama yang telah berhasil diidentifikasi dari buah manggis adalah garcimangosone D, Kolanon dan maclurin. (Rizaldy et al., 2022; Yang et al., 2017)

3. Flavanoid

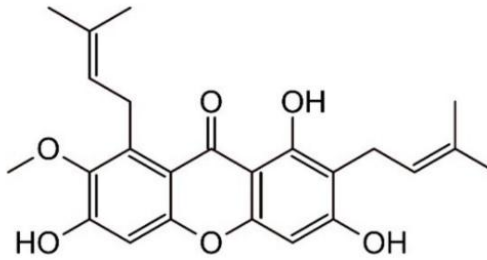
Kulit buah manggis juga mengandung flavanoid. Kandungan flavonoid yang berhasil diidentifikasi dari kulit buah manggis adalah jenis epicatehin (Arif Nur Muhammad Ansori, 2020; Goud et al., 2019)

4. Antosianin

Kandungan antosianin yang berhasil diidentifikasi dalam buah manggis adalah cianidin-3-O-glucosid, sianidin-3-O-soporosid dan crisanthemum. Antosianin adalah pigmen yang bisa larut dalam air dan secara kimiawi dapat dikelompokkan dalam golongan flavanoid dan fenolik (Rizaldy et al., 2022).

F.3. Alfa Mangosteen

α - mangosteen adalah salah jenis xanton yang paling banyak ditemukan pada kulit buah manggis yakni sekitar 69,02 % dari seluruh jenis xanton. α - mangosteen memiliki banyak aktivitas farmakologi seperti aktivitas antioksidan, antimikroba, anti hiperglikemia, anti diabetes, anti neoplasma. (Vasin Yuvanatemiya et al., 2022).



Gambar 8 Struktur α mangosteen

(Vasin Yuvanatemiya, et al, 2022)

Aktivitas antioksidan atau penghambat radikal bebas dari α - mangosteen mungkin ditugaskan pada gugus hidroksil C-3 dan C-6. Antioksidan menghambat reaksi berantai radikal bebas dengan mentransfer hidrogen dari gugus hidroksil sehingga menciptakan senyawa akhir yang stabil (Vy Anh Tran et al., 2021)

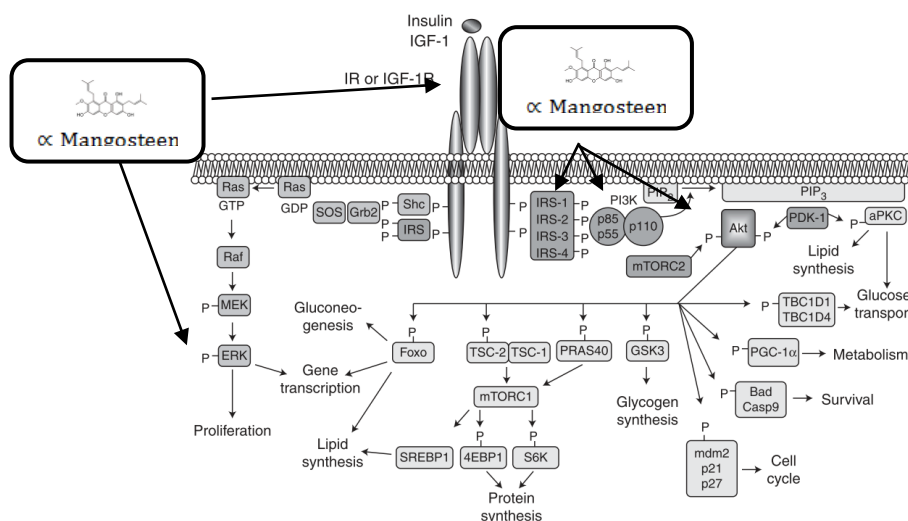
α - mangosteen terutama dimetabolisme melalui usus halus dan hati. Dapat ditemukan secara bebas dalam kadar maksimum dan minimum di plasma pada pemberian oral. Konsumsi α - mangosteen dosis tinggi dalam jangka waktu lama tidak disarankan karena dapat memberikan efek terhadap sistem hematopoiesis berupa hematopoiesis extrameduler yaitu pembentukan komponen seluler darah di luar sumsum tulang. α - mangosteen memiliki Non Abserved Adverse Effect level (NOAEL) pada dosis < 100 mg/KgBB sehingga pemberian oral yang banyak digunakan adalah 10-100 mg/KgBB (Alam et al., 2023; Setyawati et al., 2023)

F.4. Manfaat Kulit Buah Manggis pada Diabetes Mellitus

Kulit buah manggis dapat menurunkan kadar glukosa darah pada tikus diabetes yang diinduksi Streptozotocin (STZ) . Hal ini karena α mangosteen memiliki kemampuan melindungi dan meningkatkan aktifitas sel β -pankreas, sehingga kerja insulin akan

meningkat, dan glukosa darah akan menurun (Kumar et al., 2016). Selain itu Garcimangosteen A, α mangosteen dan χ -mangosteen mampu menghambat *pancreatic α -amylase* yang akan menurunkan absorpsi glukosa postprandial (Rizaldy et al., 2022). α mangosteen juga dapat mencegah insulinemia, meningkatkan toleransi glukosa, meningkatkan sensitivitas insulin, dan ambilan glukosa oleh jaringan. Peningkatan ambilan glukosa oleh jaringan terjadi karena adanya peningkatan *glucosa transporters* jaringan termasuk *glucosa transporters* (GLUT)4 di jaringan adiposa, jantung dan otot rangka, serta GLUT2 di jaringan hepar. (John et al., 2022)

α mangosteen yang terdapat dalam kulit buah manggis mempengaruhi sekresi dan resistensi insulin. α mangosteen dapat menstimulasi pelepasan insulin dari pankreas dan meningkatkan sensitivitas insulin di hati dan jaringan dengan cara mengaktifasi reseptor Insulin dan meningkatkan fosforilasi kaskade pensinyalan PI3K, AKT, dan MAPK/Erk Kinase (MEK) (John et al., 2022; H. M. Kim et al., 2017)



Gambar 9 Pengaruh α mangosteen terhadap reseptor insulin dan jalur pensinyalan ERK, PI3K dan AKT

(Jeremie Boucher, 2014; John et al., 2022)

α mangosteen memiliki efek antiinflamasi. Pada DM terjadi proses inflamasi yang berlangsung lama akibat hiperglikemia, hal ini menyebabkan peningkatan ekspresi sitokin pro inflamasi. α mangosteen dapat menghambat infiltrasi makrofag yang akan menekan produksi TNF- α dan IL-1 β dan mengurangi sitokin inflamasi pada jaringan adiposa dengan cara menghambat sintesis *inducible* NO (Arif Nur Muhammad Ansori, 2020; H. M. Kim et al., 2017; Rizaldy et al., 2022). Selain itu pemberian kulit buah manggis juga dapat menurunkan kadar M1 *macrophage* dan sitokin pro inflamasi seperti CRP, TNF- α dan IL-1, dan IL-6 serta meningkatkan kadar M2 *macrophage* dan sitokin anti inflamasi seperti IL-10 (John et al., 2022). α mangosteen juga terbukti dapat menurunkan ekspresi P53 . P53 merupakan salah satu protein yang juga akan meningkat pada kondisi stres dan berperan dalam siklus sel. (Tousian et al., 2020)

G. Hewan Percobaan

Tikus merupakan hewan yang paling sering digunakan dalam penelitian yang menggunakan hewan karena tikus memiliki sifat seperti masa gestasi singkat, masa hidup relatif singkat, jinak dan memiliki latar belakang kesehatan dan genetika yang sudah diketahui. Genom tikus memiliki kedekatan homologi dengan genom manusia sehingga manipulasi pada genom tikus dapat menghasilkan model hewan yang fenotipnya mirip dengan penyakit pada manusia. Tikus laboratorium yang sering digunakan adalah *Rattus norvegicus* galur wistar yang merupakan ordo *Rodentia* dan famili Muridae. (Glen M. Otto, Craig L. Franklin, 2015).

Tikus dan manusia memiliki konversi usia sebagai dasar perbandingan pertumbuhan dan perkembangan keduanya.

Tabel 2 Korelasi usia tikus dengan manusia

Total harapan hidup	13.8 hari tikus	= 1 tahun manusia
Fase menyusui	42.4 hari tikus	= 1 tahun manusia
Fase prepubertas	4.3 hari tikus	= 1 tahun manusia
Fase remaja	10.5 hari tikus	= 1 tahun manusia
Fase Dewasa	11.8 hari tikus	= 1 tahun manusia
Fase lanjut usia	17.1 hari tikus	= 1 tahun manusia
Rata-rata	16.7 hari tikus	= 1 tahun manusia

Dibandingkan manusia, tikus memiliki fase anak-anak yang lebih cepat dan singkat. Tikus berkembang pesat selama masa bayi dan mencapai masa remaja mulai pada usia 6 minggu. Sehingga untuk penelitian pemodelan masa dewasa pada manusia dapat digunakan tikus usia 8-10 minggu (Andreollo et al., 2012).

Penelitian dengan menggunakan hewan coba dilakukan sebagai tahapan sebelum sebuah penelitian dilakukan pada manusia, dengan harapan perlakuan atau dosis yang digunakan pada hewan coba dapat diaplikasikan pada manusia. Oleh karena itu selain konversi usia dibutuhkan konversi dosis hewan ke manusia untuk memastikan dosis aman dan efektif pada manusia. Untuk menentukan konversi dosis dari hewan ke manusia dapat digunakan perhitungan berikut(Nair & Jacob, 2016):

Dosis Manusia (mg/Kg BB)= Dosis Hewan (mg/KgBB) X (K_m Hewan/ K_m Manusia)

$K_m = \text{Rerata BB/Luas Permukaan tubuh}$

Berikut tabel data luas permukaan tubuh berdasarkan berat badan hewan dan manusia konversi dosis hewan ke manusia berdasarkan berat badan

Tabel 3 Luar permukaan tubuh berdasarkan berat badan pada hewan

No	Spesies	Berat badan (Kg)	Luas Permukaan tubuh
1	Manusia	60	1.62
2	Mencit	0.02	0.007
3	Hamster	0.08	0.016
4	Tikus	0,15	0.025
5	Kelinci	1.8	0.15

H. Streptozotocin

Streptozotocin (STZ) adalah suatu agen diabetogenik yang diisolasi dari *Streptomyces achromogenes* pada tahun 1960. STZ dapat menimbulkan kondisi diabetik pada model hewan coba melalui pengrusakan selektif pada sel β - pankreas yang efeknya dapat terlihat setelah 72 jam setelah pemberian STZ atau tergantung dosis pemberian. Efek toksik STZ diawali dengan ambilan STZ ke dalam sel melalui *transporter glukosa-2* (GLUT-2) afinitas rendah yang terdapat di membran sel β -pankreas yang selanjutnya menyebabkan kerusakan sel. Kondisi ini akan menyebabkan hewan coba mengalami defisiensi insulin, hiperglikemia, polidipsi dan poliuria. Kondisi tersebut merupakan tanda dan gejala dari DM. Sebagai agen diabetagenik STZ sering digunakan secara

intraperitoneal dalam menginduksi diabetes. STZ telah sering digunakan dalam menginduksi kondisi diabetik pada mencit, tikus, monyet dan kelinci. Dosis yang digunakan untuk menginduksi diabetes pada tikus adalah 30-65 mg/KgBB (Furman, 2021; Husna et al., 2019).

Induksi STZ untuk membuat hewan model diabetes mellitus tipe 2 juga dapat dikombinasikan dengan induksi diet tinggi lemak. Metode induksi ini menggunakan dosis STZ yang lebih rendah jika dibandingkan dengan dosis pada induksi STZ tunggal. Tikus dapat diinduksi dengan menggunakan dosis STZ 15-30/KgBB serta diberikan diet tinggi lemak dengan komposisi diet protein 27 %, karbohidrat 38 % dan lemak 35 % selama 10 pekan (Handajani, 2021). Penelitian menunjukkan bahwa induksi DM tipe 2 pada tikus dengan menggunakan STZ dan diet tinggi lemak pada dosis STZ > 40 mg/KgBB menunjukkan tingkat kematian yang sangat tinggi, sementara dosis STZ 30 mg/KgBB menunjukkan tingkat keberhasilan 90% dan tingkat kematian dibawah 5 % dan yang menggunakan dosis STZ 20 mg/KgBB menunjukkan tingkat keberhasilan yang sangat rendah dalam menginduksi DM (Husna et al., 2019). Darmawansyih dkk dalam penelitiannya membuktikan bahwa diabetes mellitus tipe 2 dapat diinduksi dengan menggunakan diet tinggi lemak (60% kalori berasal dari lemak) selama 21 hari dilanjutkan dengan injeksi i.p STZ 30 mg/KgBB (Darmawansyih et al., 2024)

I. **Molecular Docking (Studi In Silico)**

Molecular docking atau disebut juga studi *in silico* merupakan metode komputasi untuk memprediksi interaksi dan ikatan antar molekul. Studi *in silico* ini mampu mengikat dan memperlihatkan interaksi kimiawi yang akan terjadi pada percobaan laboratorium. *Molecular docking* menggunakan struktur 3 dimensi molekul dan reseptor untuk memperoleh konformasi ikatan molekul reseptor yang memiliki afinitas tertinggi terhadap protein. (Hikmawati et al., 2014)

